

Olysio[®] (symeprewir)

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2014 r.

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	12
Streszczenie	14
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	20
1. Analiza ekonomiczna	22
1.1 Wprowadzenie	23
1.2 Cel analizy.....	24
1.3 Problem decyzyjny	25
1.3.1 Populacja	25
1.3.2 Interwencja i komparatory	26
1.3.3 Wyniki zdrowotne	29
1.3.4 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio®	29
1.4 Metodyka analizy	30
1.4.1 Strategia analityczna	30
1.4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	30
1.4.3 Perspektywa analizy	31
1.4.4 Horyzont czasowy.....	31
1.4.5 Dyskontowanie	32
1.4.6 Próg opłacalności.....	32
1.5 Charakterystyka modelu farmakoeconomicznego.....	32
1.5.1 Struktura modelu ekonomicznego symeprewiru	33
1.5.1.1 Faza leczenia przeciwwirusowego.....	34
1.5.1.2 Faza naturalnej progresji choroby.....	35
1.5.1.3 Struktura modelu - zestawienie	40
1.5.2 Walidacja modelu.....	41
1.6 Założenia i parametry modelu.....	43
1.6.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu	43
1.6.1.1 Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT	44
1.6.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	44
1.6.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT.....	45
1.6.1.4 Badanie ankietowe dotyczące kosztów leczenia w Polsce chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.....	45

1.6.1.5	Badanie ankietowe dotyczące epidemiologii i istniejącej praktyki leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce	46
1.6.2	Oszacowania parametrów wejściowych modelu	46
1.6.2.1	Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty	46
1.6.2.2	Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna).....	48
1.6.2.2.1	Odsetki SVR w populacji chorych z genotypem 1	48
1.6.2.2.2	Odsetki SVR w populacji chorych z genotypem 4	51
1.6.2.3	Czas trwania leczenia przeciwwirusowego	52
1.6.2.4	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	56
1.6.2.5	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)	58
1.6.2.6	Umieralność z dowolnej przyczyny	75
1.6.2.7	Użyteczności stanów zdrowia.....	77
1.6.2.7.1	Przegląd systematyczny	78
1.6.2.7.2	Wartości przyjęte w modelu – faza leczenia przeciwwirusowego	91
1.6.2.7.3	Wartości przyjęte w modelu – faza naturalnej progresji choroby	93
1.6.2.8	Parametry kosztowe.....	95
1.6.2.8.1	Koszty leków przeciwwirusowych	95
1.6.2.8.1.1	Ceny jednostkowe leków	95
1.6.2.8.1.2	Dawkowanie i koszt tygodniowy leków	98
1.6.2.8.1.3	Koszty pełnej terapii przeciwwirusowej.....	101
1.6.2.8.2	Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie	103
1.6.2.8.3	Koszty działań niepożądanych.....	104
1.6.2.8.4	Koszty stanów zdrowotnych.....	105
1.6.3	Podsumowanie założeń modelu.....	106
1.6.4	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	110
1.6.5	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	115
1.7	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	119
1.7.1	Cel.....	119
1.7.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	119
1.7.3	Źródła danych wtórnych.....	119
1.7.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	120
1.7.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	120

1.8	Wyniki analizy podstawowej	124
1.8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	125
1.8.1.1	Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, naïve) ...	125
1.8.1.2	Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, experienced)	129
1.8.1.3	Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve) ...	132
1.8.1.4	Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G4, experienced)	136
1.8.2	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, naïve)	140
1.8.2.1	SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)	140
1.8.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	140
1.8.2.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	140
1.8.2.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	140
1.8.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	141
1.8.2.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	141
1.8.2.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	141
1.8.2.2	SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)	142
1.8.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	142
1.8.2.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	142
1.8.2.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	142
1.8.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	143
1.8.2.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	143
1.8.2.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	143
1.8.2.3	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)	144
1.8.2.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	144
1.8.2.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	144

1.8.2.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	144
1.8.2.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	145
1.8.2.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	145
1.8.2.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	145
1.8.3	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, <i>experienced</i>)	146
1.8.3.1	SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów).....	146
1.8.3.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	146
1.8.3.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	146
1.8.3.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	147
1.8.3.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	147
1.8.3.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	147
1.8.3.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	148
1.8.3.2	SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)	148
1.8.3.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	148
1.8.3.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	148
1.8.3.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	149
1.8.3.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	149
1.8.3.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	149
1.8.3.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	150
1.8.3.3	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	150
1.8.3.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	150
1.8.3.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	150
1.8.3.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	151

1.8.3.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	151
1.8.3.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	151
1.8.3.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	152
1.8.4	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, <i>naïve</i>)	152
1.8.4.1	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	152
1.8.4.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	152
1.8.4.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	152
1.8.4.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	153
1.8.4.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	153
1.8.4.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	153
1.8.4.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	154
1.8.5	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczenia przeciwwirusowo (G4, <i>experienced</i>)	154
1.8.5.1	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	154
1.8.5.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	154
1.8.5.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	154
1.8.5.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	155
1.8.5.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	155
1.8.5.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	155
1.8.5.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	156
1.8.6	Analiza progowa	157
1.8.6.1	Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo.....	157
1.8.6.2	Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczenia przeciwwirusowo.....	158
1.8.6.3	Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo.....	158

1.8.6.4	Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo.....	159
1.9	Analiza scenariuszy w populacjach zgodnych z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla terapii trójlekowej	160
1.9.1	Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, <i>naïve</i>)	160
1.9.1.1	SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów).....	160
1.9.1.2	SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)	161
1.9.2	Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, <i>experienced</i>) .	162
1.9.2.1	SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów).....	162
1.9.2.2	SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)	163
1.10	Analiza wrażliwości.....	164
1.10.1	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	164
1.10.2	Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, <i>naïve</i>)	171
1.10.2.1	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	171
1.10.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	171
1.10.2.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	171
1.10.2.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	173
1.10.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	174
1.10.2.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	174
1.10.2.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	176
1.10.2.2	SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów).....	178
1.10.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	178
1.10.2.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	178
1.10.2.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	179
1.10.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	180
1.10.2.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	180
1.10.2.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	181
1.10.2.3	SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)	182

1.10.2.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	182
1.10.2.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	182
1.10.2.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	183
1.10.2.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	184
1.10.2.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	184
1.10.2.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	185
1.10.3	Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, <i>experienced</i>)	186
1.10.3.1	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	186
1.10.3.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	186
1.10.3.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	186
1.10.3.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	188
1.10.3.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	190
1.10.3.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	190
1.10.3.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	191
1.10.3.2	SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów).....	193
1.10.3.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	193
1.10.3.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	193
1.10.3.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	194
1.10.3.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	195
1.10.3.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	195
1.10.3.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	196
1.10.3.3	SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)	198
1.10.3.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	198

1.10.3.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	198
1.10.3.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	199
1.10.3.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	200
1.10.3.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	200
1.10.3.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	201
1.10.4	Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, <i>naïve</i>)	201
1.10.4.1	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	202
1.10.4.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	202
1.10.4.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	202
1.10.4.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	203
1.10.4.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	205
1.10.4.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	205
1.10.4.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	207
1.10.5	Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G4, <i>experienced</i>)	208
1.10.5.1	SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności).....	208
1.10.5.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	208
1.10.5.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	208
1.10.5.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	210
1.10.5.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	212
1.10.5.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	212
1.10.5.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	213
1.11	Dyskusja.....	216
1.12	Ograniczenia analizy	223

1.13	Wnioski końcowe	224
2.	Piśmiennictwo	225
3.	Załączniki.....	236
3.1	Założenia analizy scenariuszy (aktualna populacja refundacyjna dla terapii trójlekowej) .	237
3.1.1	Rozkład stopni zwłóknienia wątroby.....	237
3.1.2	Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna).....	238
3.1.3	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)	239
3.2	Parametry modelu rozważane w analizie wrażliwości	241
3.2.1	Charakterystyka początkowa kohorty	241
3.2.1.1	Genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonych (naïve)	241
3.2.1.2	Genotyp 1, populacja wcześniej leczonych (experienced)	241
3.2.1.3	Genotyp 4, populacja wcześniej nieleczonych (naïve)	242
3.2.1.4	Genotyp 4, populacja wcześniej leczonych (experienced)	242
3.2.2	Odsetek chorych z wczesną odpowiedzią (eRVR), kwalifikujący się do skróconej terapii wg schematu RGT	243
3.2.3	Odsetek chorych przerywających terapię SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia.....	243
3.2.4	Koszty stanów zdrowotnych.....	244
3.2.5	Koszty działań niepożądanych	244
3.3	Ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych dla terapii trójlekowych.....	245
3.4	Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji – populacja chorych z genotypem 4	246
3.4.1	Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)	246
3.4.2	Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)	247
3.5	Spis tabel	248
3.6	Spis wykresów	255
3.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	255

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
AW	analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
BOC	boceprewir
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>); w statystyce bayesowskiej: przedział wiarygodności (z ang. <i>credibility interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DCC	marskość niewyrównana (z ang. <i>decompensated cirrhosis</i>)
eRVR	przedłużona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virological response</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
G1	Genotyp 1 HCV
G4	Genotyp 4 HCV
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed treatment comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)

PegIFNα	interferon pegylowany alfa (peginterferon alfa)
PI	Inhibitory proteazy (z ang. <i>protease inhibitors</i>)
PICO	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O – outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	peginterferon alfa + rybawiryna
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	terapia zależna od odpowiedzi (z ang. <i>Response Guided Therapy</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RS	skalowanie (z ang. <i>rating scale</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>Short Form Health Survey</i>)
SG	Metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	symeprewir
SOF	sofosbuwir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TPV	telaprewir
TTO	handlowanie czasem (z ang. <i>time trade-off</i>)
UE	Unia Europejska
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV, w warunkach polskich. Analiza została wykonana na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio® (7 kapsulek a 150 mg) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoeconomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując oryginalną strukturę modelu centralnego, w ramach adaptacji najważniejsze parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy klinicznej, przeglądach systematycznych literatury, opiniach ekspertów i badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV, w szczególności analizy rejestru pacjentów leczonych przeciwwirusowo w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w trzech polskich ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*Olysio APD 2014*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby

typu C (genotyp 1 lub 4 HCV) i wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

[Redacted text block]

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (schemat SMV/PR).

W oparciu o kryteria kwalifikacji do terapii dwu- i trójlekowej w programie, jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto:

- w populacji chorych z genotypem 1 HCV:
 - PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny;
 - TPV/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny (w obrębie wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy)
 - BOC/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem boceprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny (w obrębie wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy)
- W populacji chorych z genotypem 4 HCV:
 - PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny.

Analizę podstawową wykonano dla populacji

W związku z aktualnymi ograniczeniami refundacyjnymi dla telaprewiru i boceprewiru w programie lekowym (włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera; u pacjentów wcześniej nieleczonych dodatkowo genotyp rs12979860 IL28 T/T), dla porównania symeprewiru z innymi inhibitorami proteazy wykonano dodatkowo analizę scenariuszy w subpopulacjach zgodnych ze wskazaniami refundacyjnymi dla TPV/PR i BOC/PR.

Główną miarę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 12-24 tygodniach po zakończeniu leczenia (*Olysio AK 2014*). Wyniki skuteczności uzyskane w horyzoncie badań RCT ekstrapolowano na horyzont dożywni poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Porównawczą analizę symeprewiru ze standardową terapią dwulekową (PR) przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór analizy kosztów-użyteczności uzasadniają istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej między schematami z udziałem inhibitorów proteazy a terapią standardową oraz wpływ leczenia przeciwwirusowego na jakość i długość życia chorych.

Z uwagi na zbliżoną efektywność kliniczną schematów terapii trójlekowej z zastosowaniem inhibitorów proteazy (SMV/PR, TPV/PR, BOC/PR), wykazaną w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (*Olysio AK 2014*), porównawczą analizę ekonomiczną symeprewiru względem telaprewiru i boceprewiru przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednokowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia.

Struktura modelu farmakoekonomicznego obejmowała dwie oddzielne fazy:

- Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia

przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)

- Faza naturalnej progresji choroby, zależna od efektu zdrowotnego (SVR) leczenia przeciwwirusowego, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa).

Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 72 tygodni (do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok.

Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4): F0-F2 (łagodne WZW typu C), F3 (umiarkowane WZW typu C) i F4 (wyrównana marskość wątroby). W zależności od wyników skuteczności klinicznej (prawdopodobieństw SVR) porównywanych strategii, po zakończeniu fazy leczenia modelowanie przechodzi do fazy naturalnej progresji, w której wyróżniono następujące stany zdrowotne: SVR z łagodnego WZW C, SVR z umiarkowanego WZW C, SVR z marskości wątroby, łagodne WZW C (F0-F2), umiarkowane WZW C (F3), marskość wątroby (F4), niewyrównana marskość wątroby (DCC), rak wątrobowokomórkowy (HCC), przeszczep wątroby (w podziale na 1 i kolejne lata po przeszczepie) i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w fazie po zakończeniu leczenia określono w oparciu o publikowane badania dotyczące naturalnej progresji WZW C.

Modele dla genotypu 1 oraz genotypu 4 zostały wykonane oddzielnie, jednak ich struktura (zdefiniowane stany zdrowotne i możliwe przejścia między nimi) i większość parametrów wejściowych (w tym prawdopodobieństwa przejść w naturalnym przebiegu WZW C, użyteczności i koszty stanów zdrowotnych) są wspólne.

W modelu przyjęto horyzont dożywni (obejmujący 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego). Analizę podstawową wykonano ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) oraz z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV: koszty leków przeciwwirusowych (inhibitory proteazy – symeprewir, telaprewir, boceprewir; pegylowany interferon alfa, rybawiryna), koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsułek 150 mg) w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi [REDACTED] (cena oficjalna do obliczenia ceny urzędowej). Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), dotyczący [REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka. W analizie bez uwzględnienia RSS, koszty leków przeciwwirusowych obliczano w oparciu o ceny urzędowe, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014). Z kolei w wariantach z uwzględnieniem RSS zakładano ceny efektywne leków,

zaczepnięte m.in. z publikowanych przez Centralę NFZ komunikatów o liczbie i wartości zrefundowanych leków.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania symeprewiru w leczeniu pWZW typu C.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem 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” (MZ 02/04/2012). Analiza ekonomiczna została przeprowadzona równolegle w dwóch perspektywach – we wspólnej perspektywie płatników za usługi zdrowotne w Polsce (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy) oraz wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych (płatnika publicznego).

Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS

Genotyp 1, chorzy wcześniej nieleczeni (G1, naïve)

SMV/PR vs TPV/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym, są [REDACTED] w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (rs12979860 IL28 T/T i włókniecie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są [REDACTED]

██████████ w porównaniu z TPV/PR.

SMV/PR vs BOC/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (rs12979860 IL28 T/T i włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są ██████████ (PPP+P i PPP) w porównaniu z BOC/PR.

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████████ (PPP+P) oraz ██████████ (PPP).

Genotyp 1, chorzy wcześniej leczeni (G1, experienced)

SMV/PR vs TPV/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są ██████████ (PPP+P) i ██████████ (PPP) w porównaniu z TPV/PR.

SMV/PR vs BOC/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla inhibi-

torów proteazy (włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są ██████████ (PPP+P i PPP) w porównaniu z TPV/PR.

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████████ (PPP+P) oraz ██████████ (PPP).

Genotyp 4, chorzy wcześniej nieleczeni (G4, naïve)

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████████ (PPP+P) oraz ██████████ (PPP).

Genotyp 4, chorzy wcześniej leczeni (G4, experienced)

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████████ (PPP+P) oraz ██████████ (PPP).

Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS

Genotyp 1, chorzy wcześniej nieleczeni (G1, naïve)

SMV/PR vs TPV/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (rs12979860 IL28 T/T i włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są ██████████ (PPP+P i PPP) w porównaniu z TPV/PR.

SMV/PR vs BOC/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są [REDACTED] w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniem refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (rs12979860 IL28 T/T i włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są [REDACTED] (PPP+P i PPP) w porównaniu z BOC/PR.

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED] (PPP+P) oraz [REDACTED] (PPP).

Genotyp 1, chorzy wcześniej leczeni (G1, experienced)

SMV/PR vs TPV/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są [REDACTED] w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniem refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są [REDACTED] (PPP+P) i [REDACTED] (PPP) w porównaniu z TPV/PR.

SMV/PR vs BOC/PR (CMA)

Całkowite koszty przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywnym, są [REDACTED] w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru (PPP+P i PPP).

W analizie scenariuszy w subpopulacji zgodnej z obecnymi wskazaniem refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), koszty w ramieniu SMV/PR są [REDACTED] (PPP+P i PPP) w porównaniu z TPV/PR.

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED] (PPP+P) oraz [REDACTED] (PPP).

Genotyp 4, chorzy wcześniej nieleczeni (G4, naïve)

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED] (PPP+P) oraz [REDACTED] (PPP).

Genotyp 4, chorzy wcześniej leczeni (G4, experienced)

SMV/PR vs PR (CUA)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED] (PPP+P) oraz [REDACTED] (PPP).

Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

W ramach analizy wrażliwości testowano założenia związane ze skutecznością kliniczną (prawdopodobieństwem SVR), prawdopodobieństwami przejść między stadiami zaawansowania włóknienia, użytecznością stanów zdrowotnych, kosztami działań niepożądanych oraz stanów zdrowotnych, wyjściową charakterystyką pacjentów (cechy demograficzne, rozkład zaawansowania włóknienia, struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w subpopulacji *experienced*), parametry związane z długością leczenia przeciwwirusowego, alternatywne warianty dyskontowania, pośredni horyzont modelu.

Niezależnie od rozważanego genotypu i wcześniejszego stosowania terapii przeciwwirusowej, w każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości,

- strategia SMV/PR pozostawała mniej kosztowna od innych strategii leczenia trójlekowego (TPV/PR; BOC/PR)

- strategia SMV/PR pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od standardowej terapii dwulekowej, a wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności wynoszącego 111 381 zł/QALY.

Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla genotypu 1 (chory wcześniej nieleczeni oraz uprzednio leczeni) oraz u chorych wcześniej leczonych z genotypem 4, strategia SMV/PR pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od standardowej terapii dwulekowej, a wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności wynoszącego 111 381 zł/QALY.

[REDACTED]

Niezależnie od rozważanego genotypu i wcześniejszego stosowania terapii przeciwwirusowej, w każdym z rozważanych wariantów AW, strategia SMV/PR pozostawała mniej kosztowna od TPV/PR.

W porównaniu z BOC/PR, koszt terapii SMV/PR pozostawał niższy we wszystkich wariantach w populacji chorych wcześniej leczonych oraz wyższy we wszystkich wariantach (poza jednym)

w populacji wcześniej nieleczonej przeciwwirusowo.

Wnioski

Terapia trójlekowa z zastosowaniem symeprewiru, peginterferonu alfa-2a/2b i rybawiryny stanowi tańszą alternatywę względem obecnie refundowanych schematów opartych na inhibitorach proteazy (TPV/PR i BOC/PR) u chorych z genotypem 1, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio leczonych przeciwwirusowo.

Strategia SMV/PR jest kosztowo-efektywna względem terapii dwulekowej (PR), niezależnie od rozważanego genotypu i wcześniejszego stosowania terapii przeciwwirusowej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości i analiza scenariuszy potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, jednoznacznie wskazując na opłacalność symeprewiru po zastosowaniu instrumentów dzielenia ryzyka.

Ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z braku randomizowanych badań dla symeprewiru w populacji chorych z genotypem 4 oraz braku badań *head-to-head* dla porównania z boceprewirem.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.8
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.9
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.7
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.8.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.8.1
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdziały: 1.8.2.3, 1.8.3.3, 1.8.4.1, 1.8.5.1
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	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;	Rozdziały: 1.8.6.1, 1.8.6.2, 1.8.6.3, 1.8.6.4
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.6.3
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.6.5 szerzej: Rozdziały 1.4, 1.5
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono modele w wersji elektronicznej (oddzielne dla populacji z genotypami 1 i 4), wykonane w programie <i>Microsoft Office Excel</i>
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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdziały: 1.8.2.1, 1.8.2.2, 1.8.3.1, 1.8.3.2
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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.	Rozdziały: 1.8.6.1, 1.8.6.2

5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały: 1.8.1, 1.8.2.1.1, 1.8.2.2.1, 1.8.2.3.1, 1.8.3.1.1, 1.8.3.2.1, 1.8.3.3.1, 1.8.4.1.1, 1.8.5.1.1, 1.8.6
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały: 1.8.1, 1.8.2.1.2, 1.8.2.2.2, 1.8.2.3.2, 1.8.3.1.2, 1.8.3.2.2, 1.8.3.3.2, 1.8.4.1.2, 1.8.5.1.2, 1.8.6
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
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;	Rozdział 3.4
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Rozdział 3.4
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.	Rozdział 3.4
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdziały: 1.4.4, 1.4.5, 1.8
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.6.2.7.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.10.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.10.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdziały 1.10.2, 1.10.3, 1.10.4, 1.10.5
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały: 1.4.3, 1.8, 1.9
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały: 1.4.3, 1.8, 1.9
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdziały: 1.4.4, 1.8, 1.9
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.7, Rozdział 1.6.2.7.1

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Wprowadzenie

Choroby o etiologii HCV przebiegają z natury bezobjawowo, a większość chorych przez wiele lat nie ma świadomości nabytego zakażenia. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce szacuje się, że około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymaga pilnego zdiagnozowania i leczenia WZW typu C. Liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 tys., co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% (*Flisiak 2011, Panasiuk 2013*). U około 40-85% zakażonych HCV rozwija się zakażenie przewlekłe, w przebiegu którego dochodzi – pomimo powolnej progresji choroby – do uszkodzenia wątroby oraz innych układów i narządów. Do niekorzystnych zejść zakażenia należy marskość wątroby, często z towarzyszącymi ciężkimi powikłaniami w postaci encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza i krwawień z żyłaków przełyku, oraz rak wątrobowokomórkowy. Zaawansowana choroba wątroby wiąże się z upośledzeniem jakości życia chorych oraz zwiększeniem ryzyka zgonu.

Obowiązującym do 2011 roku standardem leczenia przewlekłego WZW typu C na świecie była terapia interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN α /RBV; PR), stosowana zwykle przez 24 tygodnie u chorych uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 2 i 3 oraz 48 tygodni u zakażonych pozostałymi genotypami. W wybranych sytuacjach klinicznych możliwe jest zastosowanie innych preparatów interferonu lub monoterapia interferonem alfa. Standardowa terapia dwulekowa PegIFN α /RBV jest skuteczna (tj. prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR, definiowanej jako uzyskanie ujemnego wyniku oznaczenia HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) u 80-95% zakażonych genotypami 2 i 3, lecz jedynie u maksymalnie 50% uprzednio nieleczonych chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 (*Juszczak 2011*). Skuteczność powtórnego leczenia u zakażonych HCV, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowana terapia interferonem alfa, jest jeszcze niższa. Biorąc pod uwagę znaczące rozpowszechnienie genotypów 1 i 4 w Polsce (łącznie ok. 85% wszystkich rozpoznań HCV; *Panasiuk 2013*) ocenia się, że nieskuteczność leczenia przeciwwirusowego dotyczy około połowy wszystkich zakażonych HCV (*Parfieniuk 2009*).

W ostatnich latach rozpoczęto badania nad opracowaniem nowych leków przeciwwirusowych działających bezpośrednio na HCV RNA lub enzymy cyklu replikacyjnego HCV (DAA, z ang. *direct acting antivirals*). W 2011 roku dopuszczono do obrotu na terenie Unii Europejskiej dwa leki z grupy inhibitorów proteazy, nowej klasy leków ograniczających namnażanie się enzymów wirusów: telaprewir (TPV; Incivo®) i boceprewir (BOC; Victrelis®) stosowane u chorych zakażonych genotypem 1 HCV. Terapia trójlekowa z zastosowaniem tych leków w skojarzeniu z PegIFN α /RBV zwiększyła odsetki trwałych wyleczeń z 40-50 do 65-75% u nieleczonych wcześniej chorych z genotypem 1 HCV oraz z 15% (5-

25% w zależności od rodzaju odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) do 60% (30-85%) u chorych uprzednio leczonych schematem dwulekowym.

Zgodnie z Rekomendacjami leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014 (*PGE HCV 2014*), leki bezpośrednio działające na wirusy powinny być stosowane u wszystkich chorych z genotypami 1 i 4 HCV: w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN α /RBV u chorych dotychczas nieleczonych i z nawrotem zakażenia, oraz w terapii złożonej z leków z grupy DAA (bez interferonu, ewentualnie z rybawiryną, w skojarzeniach o potwierdzonej skuteczności) w przypadku całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na terapię dwulekową PegIFN z RBV nieskuteczności leczenia trójlekowego zaawansowanego włóknienia wątroby (odpowiadającego czwartemu stopniowi włóknienia), przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu.

Na chwilę obecną, dostęp do leczenia z udziałem leków bezpośrednio działających na wirusy jest ograniczony wskazaniami refundacyjnymi dla terapii trójlekowej (włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u chorych uprzednio nieleczonych dodatkowo genotyp rs 12979860 IL28 T/T) oraz dostępnością w programie lekowym jedynie dwóch DAA (telaprewiru i boceprewiru).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotyczy zastosowania symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®), kolejnego zarejestrowanego leku z klasy DAA, w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną; schemat SMV/PR) chorych z genotypami 1 i 4 HCV. Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. Przewaga terapii z zastosowaniem symeprewiru nad aktualnie refundowanymi schematami trójlekowymi wynika z możliwości skrócenia leczenia do 24 tyg. u większego odsetka chorych, lepszego profilu bezpieczeństwa przy równoważnej skuteczności leczenia oraz możliwości zastosowania także u pacjentów z genotypem 4. We wnioskowanym programie lekowym zakłada się ponadto, że symeprewir będzie dostępny dla pacjentów z [REDACTED]

1.2 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu prze-

wlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV, w warunkach polskich.

Analiza, wykonana na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., stanowi jeden z elementów dokumentacji złożonej do ministra właściwego do spraw zdrowia w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio® 150 mg, 7 kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

1.3 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Olysio APD 2014*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Olysio® ze środków publicznych. Przyjęte w modelu parametry skuteczności klinicznej oparto na badaniach włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (*Olysio AK 2014*).

1.3.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV) i wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego raport ograniczono do chorych otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z terapią dwulekową (peginterferonem i rybawiryną), w takim przypadku wymagana jest u pacjentów z genotypem 1a HCV ocena obecności polimorfizmu NS3 Q80K.

Rozważana populacja jest zgodna z kryteriami kwalifikacji do leczenia pWZW C symeprewirem, określonymi w projekcie programu lekowego (*PPL Olysio 2014*).

1.3.2 Interwencja i komparatory

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (schemat SMV/PR).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), podstawowym komparatorem dla rozważanej technologii powinna być istniejąca praktyka, tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W ramach obecnie realizowanego programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, w leczeniu pacjentów z genotypem 1 i 4 HCV (i brakiem przeciwwskazań do interferonu pegylowanymi) możliwe jest zastosowanie następujących schematów leczenia przeciwwirusowego:

- TPV/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny;
- BOC/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem boceprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny
- PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny.

Zestawienie szczegółowych wskazań refundacyjnych terapii przeciwwirusowych w ramach obowiązującego programu leczenia pWZW typu C u dorosłych chorych z genotypami 1 i 4 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne wskazania refundacyjne terapii przeciwwirusowych w ramach obowiązującego programu leczenia pWZW typu C u dorosłych chorych z WZW typu C (na podst. zał. B.2. do MZ 22/08/2014).

Schemat leczenia	Wskazania refundacyjne w programie leczenia WZW C
TPV/PR (telaprewir / peginterferon alfa / rybawiryna); BOC/PR (boceprewir / peginterferon alfa / rybawiryna)	1) u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1: <ol style="list-style-type: none"> a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo b) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo c) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo

Schemat leczenia	Wskazania refundacyjne w programie leczenia WZW C
	<p>d) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).</p> <p>Świadczeniobiorcy, o których mowa w lit. a-d muszą mieć stwierdzone włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.</p> <p>2) u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczonych:</p> <p>a) u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz</p> <p>b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.</p>
PR (peginterferon alfa / rybawiryna)	<p>U świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia, z dowolnym genotypem HCV:</p> <p>a) nieleczonych uprzednio interferonami;</p> <p>b) z nawrotem zakażenia;</p> <p>c) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawiryną okazała się nieskuteczna;</p> <p>d) przed i po przeszczepach narządowych;</p> <p>e) u których terapia interferonem pegylovanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.</p>

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem symeprewiru (*PPL Olysio 2014*), wskazania refundacyjne dla aktualnie refundowanych schematów leczenia przeciwwirusowego (TPV/PR, BOC/PR, PR) nie zmieniają się w stosunku do obowiązującego programu.

Biorąc pod uwagę aktualne i wnioskowane warunki refundacji terapii przeciwwirusowych, jako komparatory dla schematu SMV/PR w analizie ekonomicznej przyjęto:

[Redacted text block]

- PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny
- TPV/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny (w obrębie wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy)
- BOC/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem boceprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny (w obrębie wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy).

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny.

Analizę podstawową, zarówno dla porównania z terapią dwu- jak i trójlekową, wykonano dla populacji [REDACTED]

[REDACTED]

W związku z aktualnymi ograniczeniami refundacyjnymi dla telaprewiru i boceprewiru, w ramach dodatkowej analizy scenariuszy przeprowadzono porównanie symeprewiru z innymi inhibitorami proteazy w populacji spełniającej następujące kryteria:

- włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera
- dodatkowo u pacjentów wcześniej nieleczonych, genotyp rs12979860 IL28 T/T.

Zasadność uwzględniania populacji [REDACTED]

[REDACTED] wynikała z następujących przesłanek:

- brak wiarygodnych danych skuteczności klinicznej dla subpopulacji zgodnych z ograniczeniami refundacyjnymi TPV i BOC, w szczególności:
 - w populacji wcześniej nieleczonej nie były dostępne wyniki dla podgrupy spełniającej jednocześnie oba kryteria zawężające (włóknienie ≥ 2 i rs12979860 IL28 T/T)
 - w populacji wcześniej nieleczonej i uprzednio leczonej, w większości badań klinicznych dla symeprewiru nie wyróżniano podgrupy w stadium zwłóknienia co najmniej 2 w skali pięciostopniowej, w związku z czym w ramach porównania pośredniego (MTC) populację tę utożsamiano z podgrupą F3-F4 wg METAVIR
- nie były dostępne inne, kluczowe z punktu widzenia oceny kosztów, dane specyficzne dla subpopulacji refundacyjnych dla TPV i BOC, w tym m.in.: odsetki chorych kwalifikujących się do skróconej terapii RGT oraz odsetki chorych przerywających terapię z powodu braku skuteczności (zasady *futility*).

Ze względu na fakt, że zarówno w terapii dwu- jak i trójlekowej mogą być stosowane oba rodzaje pegylowanych interferonów alfa (2a lub 2b), w modelu rozważano strategię uwzględniającą stosowanie obu interferonów zgodnie z ich udziałami w leczeniu chorych z WZW typu C w ostatnich latach (56% - PegIFN α -2a i 44% - PegIFN α -2b; *Aestimo 2012a*). Nie wyróżniano natomiast oddzielnych

schematów z zastosowaniem poszczególnych rodzajów PegIFN α , zakładając równoważną efektywność kliniczną obu interferonów (zob. także *Olysio AK 2014*).

1.3.3 Wyniki zdrowotne

Główną miarą skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w analizie efektywności klinicznej stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 12-24 tygodniach po zakończeniu leczenia (*Olysio AK 2014*).

Wyniki skuteczności krótkookresowej, uzyskane w horyzoncie badań RCT, ekstrapolowano na horyzont dożywotni poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi *AOTM 2010* oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).

1.3.4 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio®

Produkt leczniczy Olysio® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Olysio® w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego (*PPL Olysio 2014*).

Pozostałe leki przeciwwirusowe uwzględnione w analizie (telaprewir, boceprewir; interferon pegylowany alfa-2a i alfa-2b; rybawiryna), są objęte refundacją w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)" (*MZ 22/08/2014*). Zgodnie z projektem wnioskowanego programu dla symeprewiru (*PPL Olysio 2014*), obecnie stosowane schematy leczenia dwu- i trójlekowego pozostaną refundowanymi opcjami terapeutycznymi po wprowadzeniu do programu produktu Olysio®.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS),

[Redacted text block]

1.4 Metodyka analizy

1.4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego wykonanego we współpracy [REDACTED] udostępnionego przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę modelu centralnego, w ramach adaptacji kluczowe parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeglądach systematycznych literatury i badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz 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 (MZ 02/04/2012).

1.4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Porównawczą analizę symeprewiru ze standardową terapią dwulekową (PR) przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Wybór analizy kosztów-użyteczności uzasadniają wykazane w analizie klinicznej różnice w skuteczności klinicznej między schematami z udziałem inhibitorów proteazy a terapią standardową (*Olysio AK 2014*) oraz wpływ leczenia przeciwwirusowego na jakość i długość życia chorych.

Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast porównywanego komparatora. Ogólnie, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla strategii A w porównaniu z komparatorem B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych wyrażonych QALY ($QALY_A$ i $QALY_B$), tj.:

$$ICUR_{A\ vs\ B} = \frac{\Delta C_{A\ vs\ B}}{\Delta QALY_{A\ vs\ B}} = \frac{C_A - C_B}{QALY_A - QALY_B}$$

Z uwagi na zbliżoną skuteczność kliniczną schematów terapii trójlekowej z zastosowaniem inhibitorów proteazy (SMV/PR, TPV/PR, BOC/PR), wykazaną w analizie klinicznej na podstawie porównania pośredniego oraz wyników badania *head-to-head* (SMV/PR vs TPV/PR) w subpopulacji chorych uprzednio leczonych (*Olysio AK 2014*), porównawczą analizę ekonomiczną symeprewiru względem telaprewiru i boceprewiru przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia.

Dla wszystkich porównań wykonano analizę kosztów konsekwencji, w ramach której zestawiono składowe koszty całkowitego, zużycie zasobów oraz konsekwencje zdrowotne.

Jako dodatkowe miary wyników zdrowotnych rozważano także:

- zyskane lata życia (ang. *life-years gained*, LYG);
- uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR);
- odsetek chorych, u których wystąpiła niewyrównana marskość wątroby;
- odsetek chorych, u których wystąpił rak wątrobowokomórkowy (HCC);
- odsetek chorych, u których wystąpiło przeszczepienie wątroby;
- odsetek chorych, u których wystąpił zgon z powodu powikłań marskości.

Dodatkowe miary efektu zdrowotnego przedstawiono w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji, bez kalkulacji inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

1.4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

1.4.4 Horyzont czasowy

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są z reguły odległe. W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto

horyzont dożywotni, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).

Horyzont dożywotni oznacza, że obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do zgonu, maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo pośredni horyzont czasowy: 30 i 50 lat.

1.4.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTM 2010), a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

1.4.6 Próg opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 zł ($3 \times 37\,127$ zł; *GUS 31/10/2013*).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów, próg opłacalności wyznacza cena netto wnioskowanej technologii, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

1.5 Charakterystyka modelu farmakoekonomicznego

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o globalny model kosztów-użyteczności symeprewiru skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Modele dla genotypu 1 oraz genotypu 4 zostały wykonane oddzielnie, jednak ich struktura (zdefiniowane stany zdrowotne i możliwe przejścia między nimi) i większość parametrów wejściowych (w tym prawdopodobieństwa przejść w naturalnym przebiegu WZW C, użyteczności i koszty stanów zdrowotnych) są wspólne.

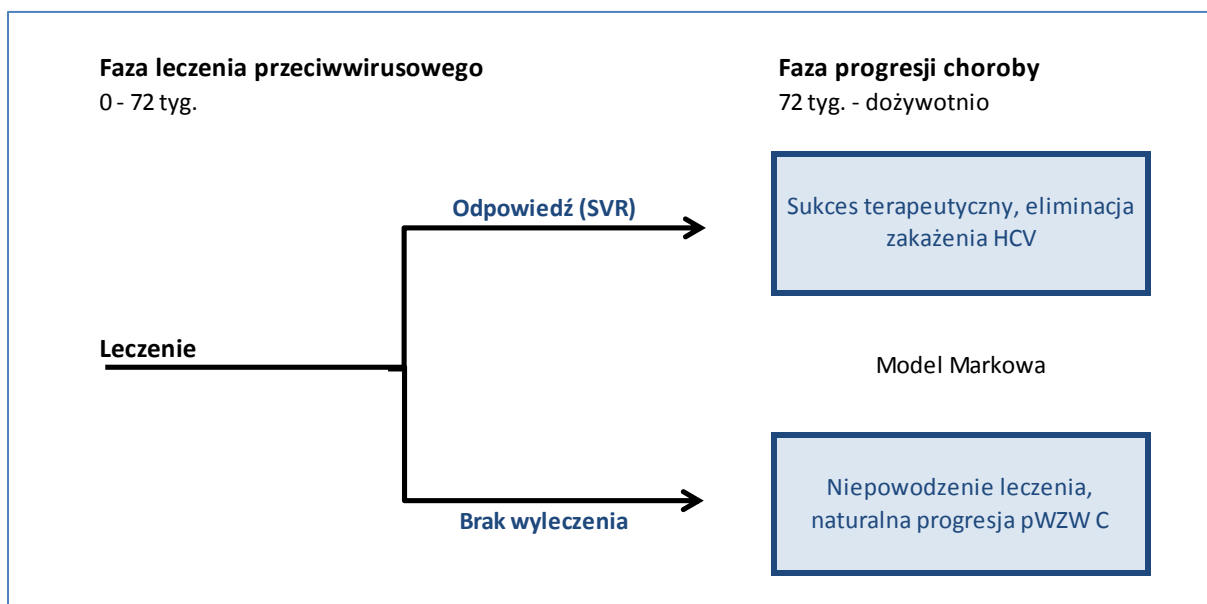
Przeprowadzenie modelowania w analizie ekonomicznej symeprewiru jest uzasadnione koniecznością ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych, stanowiących źródło danych pierwotnych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego. Badania RCT dla terapii przeciwwirusowych dostarczają wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej w zakresie uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, jednak nie oceniają długookresowych konsekwencji zdrowotnych WZW C takich jak śmiertelność lub występowanie istotnych klinicznie powikłań marskości wątroby. Ujęcie w ramach dożywnotnego modelu zarówno krótkookresowej fazy leczenia, jak i dalszego przebiegu WZW C u osób nieosiągających trwałej odpowiedzi, wymaga zatem syntezy – w ramach modelowania – dowodów związanych ze skutecznością leczenia przeciwwirusowego pochodzących z badań RCT oraz przebiegu naturalnego WZW C, wyznaczonego w oparciu o badania długookresowe.

1.5.1 Struktura modelu ekonomicznego symeprewiru

Głównym celem leczenia przeciwwirusowego jest eliminacja wirusa HCV z krwi. Uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, definiowanej jako niewykrywalny HCV-RNA po 12-24 tygodniach od zakończenia leczenia, zapobiega odległym powikłaniom choroby, takim jak niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. Zdarzenia te charakteryzują się wysoką śmiertelnością, ujemnym wpływem na jakość życia chorych oraz wysokimi kosztami leczenia. Krótki horyzont obserwacji w badaniach klinicznych uniemożliwia bezpośrednią ocenę wpływu terapii na odległe konsekwencje zakażenia HCV, w związku z tym modelowanie wyników długookresowych przeprowadzono w oparciu o model Markowa. Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy (zob. Wykres 1):

- Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)
- Faza naturalnej progresji choroby, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa).

Wykres 1. Uproszczona struktura modelu z wyróżnieniem fazy leczenia i fazy progresji pWZW C.



Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 72 tygodni (do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok. Z uwagi na względnie powolną progresję WZW typu C, jednoroczny cykl uznano za odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego i wystarczający do zidentyfikowania zmian badanych parametrów modelu. Roczną długość cyklu przyjmowano w najważniejszych modelach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego, zidentyfikowanych w ramach oddzielnego przeglądu.

1.5.1.1 Faza leczenia przeciwwirusowego

Koszty i wyniki zdrowotne, występujące podczas leczenia przeciwwirusowego oraz w okresie obserwacji przed oceną SVR, modelowano w ramach pojedynczego 72-tygodniowego cyklu. Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4):

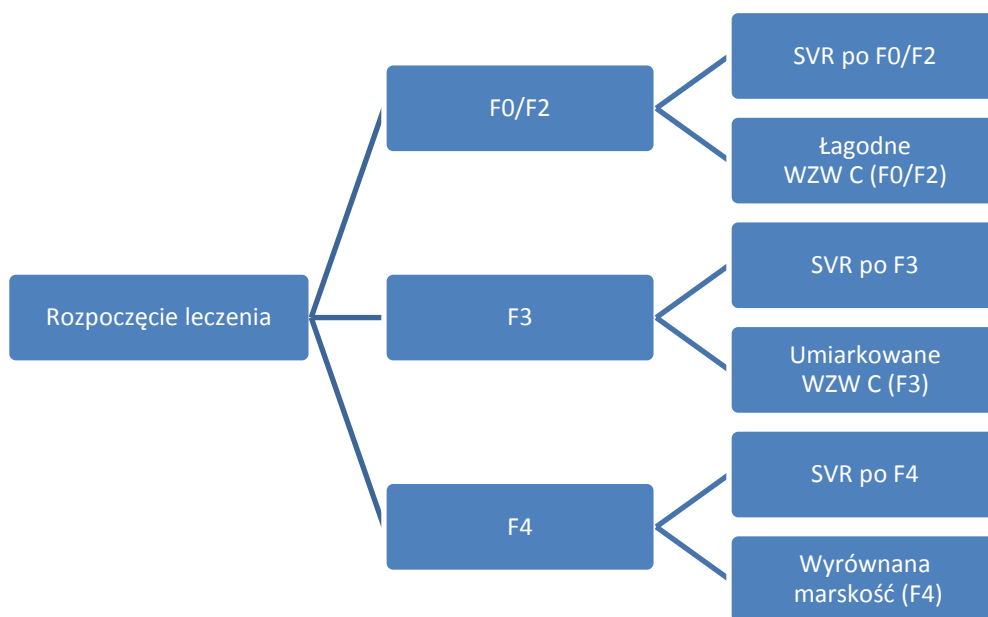
- Łagodne WZW typu C, obejmujące stopnie od F0 do F2
- Umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia
- Wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej).

Wyjściowa stratyfikacja kohorty ze względu na stadium zaawansowania była uzasadniona faktem, że w praktyce klinicznej prawdopodobieństwo wyleczenia maleje wraz ze wzrostem zaawansowania włóknienia. Uwzględnienie specyficznych dla danego stopnia zwłóknienia odsetków wyleczeń (SVR) umożliwiło zatem bardziej realistyczne modelowanie efektu zdrowotnego w kohortach zróżnicowanych pod względem wyjściowego zaawansowania choroby.

W okresie pierwszych 48 tygodni, pacjenci kontynuują leczenie przeciwwirusowe zgodnie ze schematem określonym w programie. W tej fazie uwzględniono także możliwość wystąpienia działań niepożądanych oraz przerwania leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie terapii (tzw. *futility rules*). Po zakończeniu leczenia chorzy z wykrywalnym RNA HCV są uznawani za niewyleczonych i pozostają za następnym cyklem (tj. pierwszy cykl w fazie naturalnej progresji choroby) w wyjściowym stadium zaawansowania włóknienia. Pacjenci z niewykrywalnym RNA HCV po 24 tygodniach leczenia przechodzą w fazie naturalnej progresji do jednego ze stanów „SVR po F0/F2”, „SVR po F3”, „SVR po F4”, w zależności od wyjściowego (sprzed leczenia) stopnia zwłóknienia. W modelu nie uwzględniono możliwości powtórnej terapii u pacjentów nieuzyskujących SVR, co jest zgodne z założeniem innych modeli ekonomicznej oraz uzasadnione brakiem standardowego postępowania przeciwwirusowego po niepowodzeniu terapii trójlekowej.

Schematyczne przedstawienie fazy leczenia przeciwwirusowego zamieszczono na poniższym rysunku.

Wykres 2. Schemat fazy leczenia przeciwwirusowego w modelu ekonomicznym.



Po przejściu do odpowiednich – w zależności od wyjściowego stadium zwłóknienia oraz wyniku leczenia – stanów zdrowotnych, dalsze modelowanie kosztów i efektów odbywa się w fazie naturalnej progresji choroby w oparciu o model Markowa.

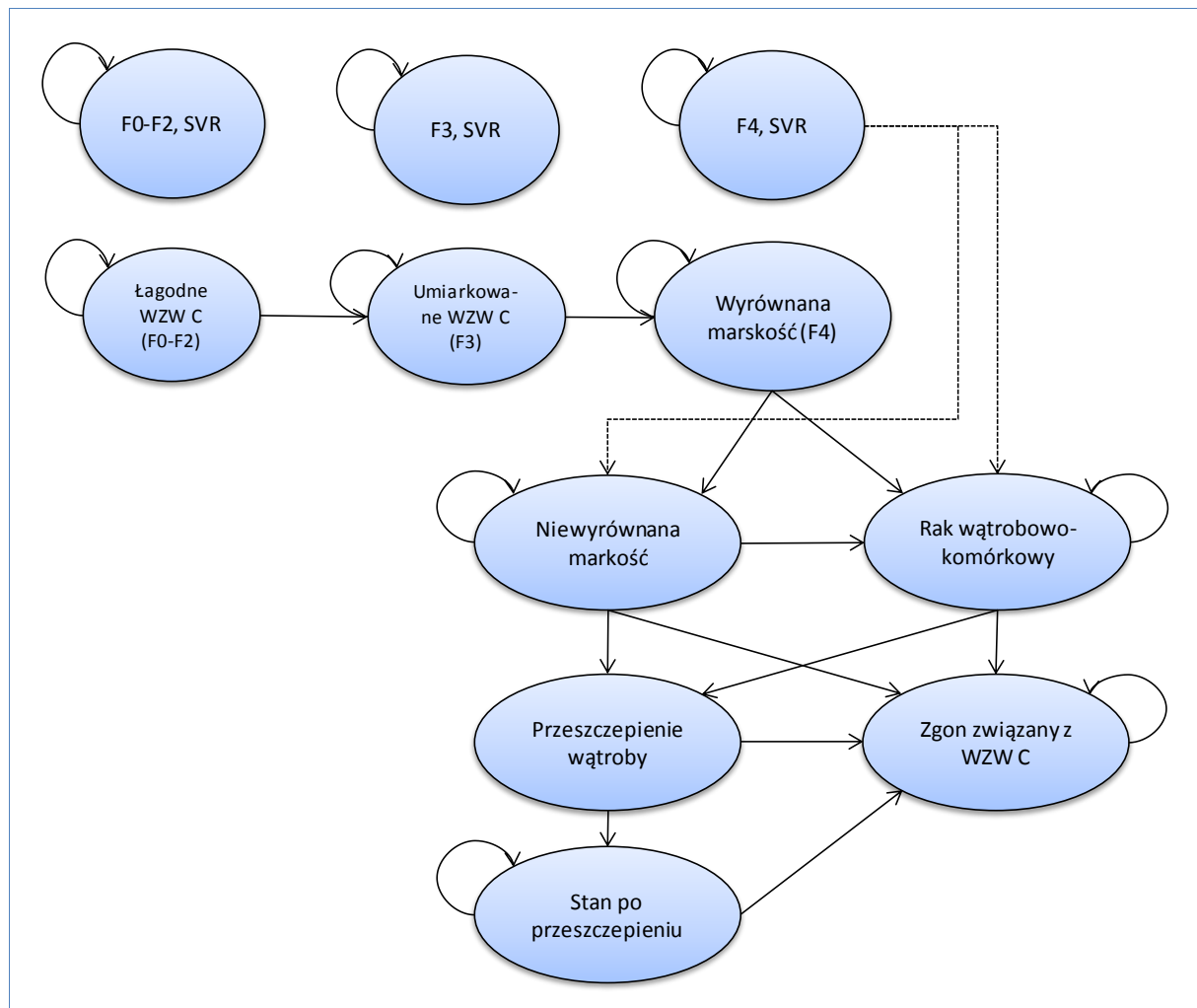
1.5.1.2 Faza naturalnej progresji choroby

Struktura wykorzystanego modelu Markowa jest oparta na publikowanych modelach progresji WZW C (Bennett 1997, Grishchenko 2009, Shepherd 2007, Wright 2006, Grieve 2006). Analogiczny model

wykorzystano między innymi w raporcie NICE dotyczącym leczenia przeciwwirusowego HCV (Hartwell 2011).

W fazie progresji WZW C, obejmującej okres po 72 tygodniu od rozpoczęcia leczenia do zgonu, zdefiniowano 11 stanów zdrowotnych. Dozwolone przejścia między stanami przedstawiono na poniższym schemacie. Dla przejrzystości wykresu pominięto umieralność z przyczyn niezwiązanych z pWZW typu C, występującą we wszystkich stanach zdrowotnych i w dowolnym cyklu modelu, przedstawiono natomiast dodatkową śmiertelność w stanach zaawansowanej choroby wątroby (marskości niewyrównanej, raka wątrobowokomórkowego, przeszczepu i po przeszczepieniu wątroby).

Wykres 3. Schemat modelu Markowa w fazie naturalnej progresji pWZW C.



Zgodnie z założeniami klasycznego modelu Markowa, w trakcie pojedynczego cyklu pacjenci znajdują się dokładnie w jednym stanie zdrowotnym, a przeciętnie w połowie cyklu przechodzą do innego stanu (lub pozostają w tym samym stanie), zgodnie z wyznaczoną macierzą przejść między stanami. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Wszystkie prawdopodobieństwa przejść między sta-

nami w fazie naturalnej progresji choroby są niezależne od zastosowanego leczenia przeciwwirusowego.

Z uwagi na potencjalne różnice w kosztach, użyteczności oraz rokowaniu chorych uzyskujących trwałą odpowiedź w poszczególnych stadiach włóknienia, w modelu wyróżniono oddzielne stany SVR z łagodnego, umiarkowanego WZW C i marskości wątroby. Założono przy tym, że u chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w stadium łagodnym i umiarkowanym nie rozwinie się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych osiągniętych SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekompensacji marskości. W modelu nie rozważano możliwości reaktywacji zakażenia HCV u osób wyleczonych.

W przypadku nieskuteczności leczenia, równoznacznej z brakiem uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, u chorych może stopniowo wystąpić progresja do bardziej zaawansowanych stadiów choroby, tj. ze stanu łagodnego do umiarkowanego WZW C oraz z umiarkowanego WZW C do stanu marskości wyrównanej. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby mają niezerowe ryzyko progresji do stanu marskości niewyrównanej z ciężkimi objawami dekompensacji czynności wątroby, najczęściej w postaci wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub krwawienia z żyłaków przełyku. W niektórych modelach farmakoekonomicznych dotyczących leczenia WZW C (m.in. *Bennett 1997*), marskość niewyrównaną podzielono na szereg stanów zdrowotnych w zależności od klinicznej manifestacji dekompensacji (wodobrzusze wrażliwe na diuretyki, wodobrzusze odporne na diuretyki, encefalopatia, krwawienia z żyłaków przełyku). W większości późniejszych adaptacji modelu *Bennett 1997*, włączając analizy przygotowywane na potrzeby agencji NICE (*Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*), marskość niewyrównaną traktowano jako pojedynczy stan zdrowotny. Podejście to wynikało z faktu, że w praktyce u pojedynczego chorego mogą w jednym czasie wystąpić dwa lub więcej powikłania, podczas gdy zgodnie z założeniem modelu Markowa chorzy mogą przebywać w danym cyklu wyłącznie w jednym stanie. W związku z powyższym, w modelu globalnym symeprewiru zdecydowano się użyć pojedynczy stan zdrowotny dla marskości niewyrównanej.

Przejście do stanu raka wątrobowokomórkowego w modelu było możliwe ze stanów wyrównanej oraz niewyrównanej marskości, włączając chorych z marskością uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną. Chorzy znajdujący się w stanach marskości niewyrównanej oraz raka wątrobowokomórkowego są kandydatami do przeszczepienia wątroby. W modelu pominięto natomiast możliwość przejścia ze stanu raka wątrobowokomórkowego do marskości niewyrównanej. Założenie to poczyniono z uwagi na niewielki wpływ na wyniki analizy oraz brak danych klinicznych i ekonomicznych związanych z wpływem rozwinięcia marskości z objawami dekompensacji na przebieg raka wątrobo-

wokomórkowego. Przejścia z raka wątrobowokomórkowego do marskości niewyrównanej nie rozważano także w żadnym z najważniejszych modeli kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego WZW C (Bennett 1997, Shepherd 2007, Wright 2006, Kim 1997, Dusheiko 1995).

Dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami wraz z regułami przejść przedstawiono także w formie tabelarycznej (Tabela 2).

Tabela 2. Zasady przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu – faza naturalnej progresji choroby.

Aktualny stan zdrowotny	Dopuszczalne przejście ze stanu aktualnego	Reguły przejścia
SVR (po F0-F2)	SVR (po F0-F2)	Możliwe w każdym cyklu; jako że model zakłada brak progresji choroby po uzyskaniu SVR, chorzy pozostają w tym stanie aż do wystąpienia zgonu
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
SVR (po F3)	SVR (po F3)	Możliwe w każdym cyklu; jako że model zakłada brak progresji choroby po uzyskaniu SVR, chorzy pozostają w tym stanie aż do wystąpienia zgonu
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
SVR (marskość wątroby)	SVR (marskość wątroby)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia niewyrównanej marskości, raka wątrobowokomórkowego lub zgonu
	Niewyrównana marskość wątroby	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko stałe w czasie, niezależne od uprzednio otrzymywanego leczenia przeciwwirusowego
	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko stałe w czasie, niezależne od uprzednio otrzymywanego leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Łagodne pWZW typu C (F0-F2)	Łagodne pWZW typu C (F0-F2)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia progresji włóknienia lub zgonu
	Umiarkowane pWZW typu C (F3)	Możliwe w każdym cyklu; niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Umiarkowane pWZW typu C (F3)	Umiarkowane pWZW typu C (F3)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia progresji włóknienia lub zgonu
	Wyrównana marskość wątroby (F4)	Możliwe w każdym cyklu; niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Wyrównana marskość wątroby (F4)	Wyrównana marskość wątroby (F4)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia progresji choroby (marskość niewyrównana, HCC) lub zgonu

Aktualny stan zdrowotny	Dopuszczalne przejście ze stanu aktualnego	Reguły przejścia
	Niewyrównana marskość wątroby	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Niewyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, przeszczepienia wątroby lub zgonu
	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia przeszczepu wątroby lub zgonu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Przeszczepienie wątroby (1 rok)	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Rak wątrobowokomórkowy	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia przeszczepu wątroby lub zgonu
	Przeszczepienie wątroby (1 rok)	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Przeszczepienie wątroby (1 rok)	Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	Możliwe w pierwszym cyklu przebywania w stanie (stan tymczasowy obejmujący jeden cykl); występuje w przypadku przeżycia okresu cyklu
	Zgon	Możliwe w pierwszym cyklu przebywania w stanie; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	Możliwe w każdym cyklu; przejście występuje aż do zgonu chorego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Zgon	Zgon	Stan terminalny (pochłaniający)

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami. Koszty i użyteczności mogły być zależne (w okresie leczenia) lub niezależne od interwencji (stany zdrowotne po zakończeniu terapii przeciwwirusowej).

Średnie koszty i wyniki zdrowotne dla każdej ze strategii leczenia, przypadające na chorego w trakcie pojedynczego cyklu, obliczano jako odpowiednio koszty i efekty w poszczególnych stanach, ważone

proporcją chorych przebywających w danym stanie w tym cyklu. Całkowite koszty (efekty) w horyzoncie dożywotnym stanowiły sumę kosztów (efektów) zgromadzonych we wszystkich cyklach. Miarę efektywności kosztów symeprewiru względem terapii dwulekowej stanowił koszt uzyskania dodatkowego QALY, natomiast miarę opłacalności względem innych schematów terapii trójlekowej – koszt inkrementalny.

Analiza miała charakter deterministyczny. Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że w odróżnieniu od symulacji indywidualnych pacjentów, grupa (kohorta) chorych przebywających w obrębie danego stanu zdrowotnego jest identyczna ze względu na charakterystykę wyjściową, koszty i wyniki zdrowotne.

1.5.1.3 Struktura modelu - zestawienie

W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze założenia dotyczące struktury modelu ekonomicznego, wraz z uzasadnieniem. Założenia są wspólne dla wszystkich rozważanych subpopulacji, niezależnie od rozważanego genotypu oraz statusu wcześniejszego leczenia.

Tabela 3. Najważniejsze założenia strukturalne modelu ekonomicznego.

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
U chorych z przewlekłym HCV nie występuje spontaniczne wyeliminowanie zakażenia	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi oraz opinią ekspertów	Hartwell 2011 STA TVR/ STA BOC 2011
Wystąpienie SVR u chorych bez wyjściowej marskości (F0-F3) jest równoznaczne z wyleczeniem; u chorych uzyskujących SVR nie występuje ryzyko reaktywacji / ponownego zakażenia HCV	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 Wright 2006 STA TVR/ STA BOC 2011
W fazie leczenia nie występuje progresja do bardziej zaawansowanego stadium WZW C	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TVR/ STA BOC 2011
U pacjentów z niepowodzeniem leczenia (tj. nieuzyskujących SVR) nie występują inne długookresowe korzyści z leczenia	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TVR/ STA BOC 2011
Nie rozważano kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego u chorych nieuzyskujących SVR	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 STA TVR/ STA BOC 2011
U pacjentów z wyjściową marskością uzyskujących SVR uwzględniono możliwość późniejszego wystąpienia HCC oraz progresji do marskości niewyrównanej	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego	Opinia ekspertów (Aestimo 2012c)
Stan zdrowotny "marskość niewyrównana" jest stanem zagregowanym, obejmującym różne manifestacje kliniczne dekomensacji czynności wątroby (encefalopatia, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze). Prawdopodobieństwa przejść, koszty i wyniki zdrowotne w zbiorczym stanie niewyrównanej marskości obli-	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 Wright 2006

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
czano jako średnią z oszacowań dla poszczególnych powikłań ważoną częstością ich występowania		
U chorych poddanych przeszczepieniu wątroby nie występuje ryzyko reaktywacji choroby (np. DCC, HCC, konieczności ponownego przeszczepu)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TVR/ STA BOC 2011
Nie rozważano możliwości redukcji zaawansowania włóknienia z umiarkowanego do łagodnego u chorych osiągających SVR	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007
Naturalna progresja choroby dla genotypów 1 i 4 HCV jest zbliżona	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi Brak wyraźnego związku między progresją choroby a genotypem wirusa HCV Założenie potwierdzone opinią polskich ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety	Hartwell 2011 PGE HCV 2014

Najważniejsze założenia analizy podstawowej oraz charakterystyki modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Podsumowanie charakterystyki modelu ekonomicznego i założeń analizy podstawowej.

Parametr	Wartość
Horyzont analizy	Dożywotni
Długość cyklu modelu	Faza leczenia przeciwwirusowego – 72 tyg.; następnie cykl 1-roczy
Korekta połowy cyklu	Zastosowano
Miara efektu zdrowotnego	QALY
Dyskontowanie	koszty – 5% / rok; wyniki zdrowotne – 3,5% / rok
Perspektywa analizy	płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P); płatnika publicznego (PPP)

Szczegóły oszacowań parametrów wejściowych modelu związanych z kosztami, zużyciem zasobów, skutecznością kliniczną, użytecznością i prawdopodobieństwami przejść między stanami przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.5.2 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości

- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu / efektu prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu / efektu zdrowotnego
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.10.

W celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego (walidacji konwergencji), wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztów symeprewiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.7, a szerszą dyskusję wyników – w Rozdziale 1.11.

W ramach walidacji zewnętrznej poszukiwano badań długookresowych dotyczących zastosowania SMV/PR (np. wyników dotyczących wpływu na odległe powikłania marskości), nie zidentyfikowano jednak odpowiednich badań, których wyniki można porównać z wynikami modelu. Wyniki krótkookresowej skuteczności w modelu (prawdopodobieństwa SVR) pochodzą z metaanalizy sieciowej (genotyp 1) i porównania pośredniego (genotyp 4) opartych na badaniach włączonych do analizy klinicz-

nej, w związku z czym wyniki modelowania dotyczące odsetków trwałych wyleczeń należy uznać za zgodne z dowodami empirycznymi.

1.6 Założenia i parametry modelu

Parametry wejściowe modelu ekonomicznego symeprewiru można podzielić na następujące kategorie:

- Kluczowo-demograficzna charakterystyka wejściowa chorych w kohorcie;
- Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (prawdopodobieństwo uzyskania SVR – trwałej odpowiedzi wirusologicznej);
- Schematy dawkowania i czas leczenia przeciwwirusowego
- Koszty jednostkowe leków
- Zużycie zasobów i koszty ponoszone podczas leczenia przeciwwirusowego;
- Częstości występowania i koszty jednostkowe działań niepożądanych;
- Cykliczne prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi;
- Cykliczne koszty w stanach zdrowotnych po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego;
- Umieralność ogólna;
- Użyteczności stanów zdrowia w trakcie i po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Szczegółowe omówienie źródeł danych i metod kalkulacji poszczególnych parametrów przedstawiono w kolejnych rozdziałach raportu.

1.6.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu

Model ekonomiczny leczenia przewlekłego WZW C obejmuje swym horyzontem zarówno okres leczenia przeciwwirusowego, jak i odległe konsekwencje zdrowotne choroby. Pełna ocena ekonomiczna schematów leczenia przeciwwirusowego wymaga zatem dostępności danych dotyczących zarówno kosztów i efektów porównywanych interwencji, jak i naturalnego przebiegu choroby. Randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C dostarczają wiarygodnych dowodów skuteczności klinicznej, nie oceniają jednak długookresowych konsekwencji marskości. Przeprowadzenie badania RCT celem oceny wpływu leczenia przeciwwirusowego na odległe powikłania WZW typu C nie jest praktyczne z uwagi na wymagany długi okres obserwacji oraz dużą liczebność badanej próby konieczną do wykrycia istotnych różnic na akceptowalnym poziomie istotności i z odpowiednią mocą. Model kosztów-użyteczności symeprewiru stanowi zatem syntezę danych pochodzących z różnych źródeł – badań RCT zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą, badań obserwacyjnych, publikowanych analiz ekonomicznych, badań ankietowych

oraz opinii ekspertów. Najważniejsze źródła danych modelu przedstawiono pokrótce w poniższych podrozdziałach.

1.6.1.1 Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT

Dane dotyczące skuteczności klinicznej symeprewiru oraz porównywanych komparatorów w zakresie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji z genotypem 1 HCV pochodzą z metaanalizy sieciowej (MTC, z ang. *Mixed-Treatment Comparison*) badań klinicznych z randomizacją zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonej przy użyciu bayesowskiego modelu regresji logistycznej. Obliczone w modelu bazowe prawdopodobieństwa SVR w ramieniu standardowej terapii dwulekowej (PR) oraz wartości ilorazu szans uzyskania SVR względem leczenia standardowego posłużyły do obliczenia prawdopodobieństwa uzyskania wyleczenia dla pozostałych strategii leczenia przeciwwirusowego. Metaanaliza sieciowa wyników badań RCT stanowiła także podstawę oszacowania częstości działań niepożądanych (anemii, neutropenii, świądu i wysypki). Szczegóły związane z metodyką i wynikami skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w Rozdziałach 1.6.2.2 i 1.6.2.4 oraz – bardziej szczegółowo – w analizie efektywności klinicznej symeprewiru (*Olysio AK 2014*).

Ze względu na brak badań typu *head-to-head*, parametry skuteczności leczenia (SVR) w populacji chorych z genotypem 4 HCV pochodziły ze skorygowanego porównania pośredniego (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*), techniki analitycznej umożliwiającej porównanie badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników (*Signorovitch 2012*).

Dane z badań RCT wykorzystano również do oszacowania odsetków pacjentów przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie terapii (*futility*) oraz odsetków chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną, kwalifikujących się do skróconej terapii TPV/PR lub BOC/PR w schemacie zależnym od odpowiedzi (RGT).

1.6.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Wykonany przegląd badań ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego miał na celu przede wszystkim ocenę struktury, założeń i źródeł danych wejściowych w publikowanych modelach farmakoekonomicznych leczenia przeciwwirusowego WZW C. Pierwotny model *Bennett 1997* oraz jego późniejsze adaptacje na potrzeby NICE (m.in. *Hartwell 2011*) posłużyły jako podstawa struktury niniejszego modelu kosztów-użyteczności. Również niektóre parametry modelu, w tym większość prawdopodobieństw przejść między stanami oraz użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z odnalezionych analiz ekonomicznych, w szczególności z analiz kosztów-użyteczności interferonu pegylowa-

nego (lub niepegylowanego) i rybawiryny w populacji chorych z histologicznie łagodnym przewlekłym WZW C, wykonanych w ramach raportów HTA publikowanych przez NICE (*Shepherd 2007, Wright 2006*).

1.6.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT

Celem określenia standardów leczenia przeciwwirusowego WZW C oraz cech demograficzno-klinicznych polskich chorych zakażonych genotypem 1 HCV, zebrano dane dotyczące 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych. Analizę danych SMPT wykonano pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (*AOTM-RK-4351-1/2012*).

Opracowane dane statystyczne z rejestru zostały wykorzystane do oszacowania następujących parametrów modelu:

- charakterystyka początkowa kohorty
 - średni wiek;
 - rozkład masy ciała chorego, wymagany do określenia dawki interferonu pegylowanego alfa-2b oraz rybawiryny;
 - rozkład stopni zaawansowania włóknienia;
 - struktura poszczególnych typów odpowiedzi na wcześniejszą terapię;
- udziały poszczególnych rodzajów pegylowanego interferonu (PegIFN α -2a i PegIFN α -2b) w leczeniu WZW typu C w Polsce;
- jako alternatywne oszacowanie średniej długości terapii dwulekowej (w analizie wrażliwości).

Szczegółowe omówienie metodyki i wyników analizy danych z rejestru SMPT znajduje się w oddzielnym opracowaniu, stanowiącym załącznik do raportu (*Aestimo 2012a*).

1.6.1.4 Badanie ankietowe dotyczące kosztów leczenia w Polsce chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Ankiety przeprowadzono pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®) celem uzyskania danych o zasobach systemu ochrony zdrowia zużywanych w procesie leczenia chorych z WZW C w różnych stadiach zaawansowania choroby, mogących posłużyć do oszacowania rocznego kosztu leczenia przeciętnego chorego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. W badaniu wzięło udział 7 polskich ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przed-

stawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a zestawienie wartości przyjętych w modelu zamieszczono w Rozdziale 1.6.2.8.4.

1.6.1.5 *Badanie ankietowe dotyczące epidemiologii i istniejącej praktyki leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce*

Ankiety przeprowadzono pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (*AOTM-RK-4351-1/2012*). W ramach badania zebrano oszacowania eksperckie dotyczące specyficznych dla polskich warunków prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowotnymi oraz zasięgnięto opinii ekspertów odnośnie ryzyka wystąpienia w przyszłości niewyrównanej marskości u pacjentów z marskością wyrównaną po osiągnięciu SVR. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przedstawiono w oddzielnym załączniku do raportu (*Aestimo 2012c*).

1.6.2 Oszacowania parametrów wejściowych modelu

Jako że większość parametrów modelu, zwłaszcza związanych z fazą naturalnej progresji pWZW C, jest wspólna dla populacji chorych z genotypem 1 i 4, jak również dla populacji wcześniej nieleczonej (*naïve*) i uprzednio leczonej przeciwwirusowo (*experienced*), parametry modeli omawiano równolegle dla wszystkich porównań. W przypadku parametrów specyficznych dla subpopulacji (G1/G4; *naïve/experienced*), oszacowania przedstawiono oddzielnie dla każdej podgrupy.

1.6.2.1 *Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty*

Celem odzwierciedlenia warunków rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, charakterystykę wyjściową chorych z pWZW C w analizie podstawowej określono w oparciu o cechy demograficzno-kliniczne dorosłych chorych z WZW typu C leczonych w trzech polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT ($n=813$). Szczegółowe wyniki analizy danych pochodzących z rejestru SMPT zamieszczono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012a*).

Przedstawione w poniższej tabeli parametry demograficzne – średni wiek, masę ciała i strukturę płci przyjęto jako wspólne dla populacji wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych, jak również dla genotypów 1 i 4.

Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z WZW typu C (G1/4; analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	47,5 lat	SMPT

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia wyjściowa masa ciała	75,9 kg	SMPT
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	54,7% / 45,3%	SMPT

Stopień zaawansowania włóknienia (tzw. *staging*) w populacji objętej rejestrem SMPT określano za pomocą biopsji w oparciu o pięciostopniową skalę Scheuera od 0 do 4 (gdzie F0-F2 oznacza stadium łagodne, F3 – zwłóknienie umiarkowane, a F4 – marskość). Biopsję wykonano łącznie u 85% chorych (oraz u 83% leczonych po raz pierwszy).

Tabela 6. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia.

Stopień zwłóknienia	Populacja chorych wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja chorych wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	Źródło
F0-F2	68,5%	62,4%	SMPT
F3	17,8%	22,4%	SMPT
F4	13,7%	15,1%	SMPT

W ramach badania opartego na rejestrze SMPT zebrano dane pozwalające oszacować odsetki pacjentów z niepowodzeniem pierwszorazowej terapii przeciwwirusowej, w podziale na pacjentów z nawrotem, częściową odpowiedzią i brak odpowiedzi. W szczególności, celem oszacowania proporcji chorych z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi, w ramach badania gromadzono dane dotyczące wyjściowego poziomu wirerii oraz stężenia HCV RNA po 12 tygodniach leczenia. Dane te posłużyły do kalkulacji względnej redukcji wirerii i oceny statusu wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (eRVR) zgodnie z powyższymi definicjami (poprawa co najmniej 2 logarytmy dziesiętne, tj. 100 razy względem wartości wyjściowej, w przypadku częściowej odpowiedzi i brak analogicznej poprawy u *null responders*). Zakładając, że chorzy będą kwalifikowani do powtórnej terapii niezależnie od typu odpowiedzi na wcześniejsze leczenie standardowe, oszacowane w ten sposób proporcje chorych z nawrotem, częściową odpowiedzią i brak odpowiedzi powinny w akceptowalnym stopniu odpowiadać charakterystyce populacji docelowej.

Z uwagi na brak szczegółowych danych z rejestru SMPT dotyczących stopnia zaawansowania włóknienia w momencie rozpoczęcia reterapii w podziale na przyczynę niepowodzenia pierwszej terapii (należy zauważyć, że proporcje chorych z nawrotem, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi obliczono w oparciu o skuteczność leczenia pierwszorazowego, a nie wyjściową charakterystykę chorych poddanych powtórnej terapii) założono, że proporcje chorych w stadiach łagodnego, umiarkowanego WZW C oraz marskości są jednakowe u chorych z nawrotem, odpowiedzią częściową i bra-

kiem odpowiedzi. Z tych samych przyczyn założono, że startowy wiek chorych w rozważanych podgrupach jest jednakowy. Charakterystykę kliniczno-demograficzną populacji docelowej chorych uprzednio leczonych w oparciu o dane z polskiego rejestru SMPT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię.

Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	Wartość [% chorych]	Źródło
Nawrót	40,8%	SMPT
Częściowa odpowiedź	20,9%	SMPT
Brak odpowiedzi (<i>null</i>)	38,3%	SMPT

W ramach analizy wrażliwości, charakterystyki kliniczno-demograficzne zaczerpnięto z badań klinicznych z udziałem symeprewiru:

- *QUEST-1, QUEST-2 i PILLAR* w populacji wcześniej nieleczonych chorych z genotypem 1,
- *ATTAIN, ACHIEVE i PROMISE* w populacji uprzednio leczonych chorych z genotypem 1 HCV, oraz
- *RESTORE* dla genotypu 4.

Wartości przyjęte w AW przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2.1).

1.6.2.2 Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna)

Ze względu na różną metodologię kalkulacji SVR w populacjach chorych z genotypem 1 i genotypem 4, parametry skuteczności dla ww. podgrup omówiono oddzielnie.

1.6.2.2.1 Odsetki SVR w populacji chorych z genotypem 1

Dowody dotyczące względnej skuteczności porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego u chorych z genotypem 1 HCV pochodziły z metaanalizy sieciowej (MTC), przeprowadzonej w analizie klinicznej przy użyciu metod bayesowskich (*Olysio AK 2014*). Technika metaanalizy sieciowej, stanowiąca uogólnienie klasycznej metaanalizy dla porównania dwóch interwencji, umożliwia syntezę wszystkich dostępnych dowodów z badań RCT dla dowolnej liczby komparatorów, z uwzględnieniem zarówno dowodów bezpośrednich jak i pośrednich. Ze względu na brak badań „*head-to-head*” porównujących symeprewir z innymi inhibitorami proteazy – telaprewirem i boceprewirem (poza badaniem SMV/PR vs TPV/PR w podgrupie chorych z częściową lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię), wyniki metaanalizy sieciowej stanowiły najbardziej wiarygodne źródło oszacowań skutecz-

ności porównywanych interwencji w analizie porównawczej inhibitorów proteazy. Z kolei wykorzystanie metaanalizy sieciowej, zamiast bezpośrednio danych badań „head to head”, dla porównania z terapią dwulekową jest uzasadnione faktem, że MTC, stanowiąc syntezę zarówno dowodów bezpośrednich jak i pośrednich z RCT, dostarcza bardziej precyzyjnych oszacowań SVR dla terapii dwulekowej (co wynika z wykorzystania dodatkowo danych z ramion PR w badaniach vs TPV/PR i BOC/PR), bez zaburzenia oszacowania efektu względnego (ilorazu szans vs SVR) terapii trójlekowych.

Oszacowane w bayesowskim modelu regresji logistycznej (model efektów stałych) ilorazy szans uzyskania SVR oraz prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w każdym z ramion modelu przedstawia *Tabela 8*.

Tabela 8. Iloraz szans osiągnięcia SVR dla terapii trójlekowych vs PR.

Schemat leczenia przeciwwirusowego	OR vs PR48 [mediana (95% CI)]		Źródło obliczeń
	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	
Symeprewir/PR			
SMV12PR24/48	4,83 (95% CI: 3,51; 6,71)	9,01 (95% CI: 5,53; 14,96) (chorzy z nawrotem)	Metaanaliza sieciowa (MTC)
SMV12PR48	-	8,75 (95% CI: 5,44; 14,28) (chorzy z częściową/brakiem odpowiedzi)	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Telaprewir/PR			
TVR12PR24/48	3,80 (95% CI: 2,78; 5,24)	-	Metaanaliza sieciowa (MTC)
TVR12PR48	-	8,40 (95% CI: 5,43; 13,28)	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Boceprewir/PR			
BOC24PR28/48	2,98 (95% CI: 2,23; 4,01)	-	Metaanaliza sieciowa (MTC)
BOC32PR36/48	-	5,19 (95% CI: 3,06; 8,98)	Metaanaliza sieciowa (MTC)
BOC44PR48	3,54 (95% CI: 2,70; 4,64)	7,21 (95% CI: 4,58; 11,54)	Metaanaliza sieciowa (MTC)

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności między inhibitorami proteazy, porównanie symeprewiru z innymi PI przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, przyjmując w modelu jednako- we prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla wszystkich terapii trójlekowych (na poziomie skuteczności symeprewiru).

W ramach analizy MTC obliczano również prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w wyróżnionym ramieniu referencyjnym (przyjmując jako grupę referencyjną terapię

dwulekową - PR). Prawdopodobieństwo SVR w ramionach terapii trójlekowej obliczano w oparciu o prawdopodobieństwo SVR w grupie referencyjnej oraz iloraz szans uzyskania SVR dla leczenia trójlekowego (PI/PR) względem terapii dwulekowej, przy użyciu wzoru:

$$SVR_{PI/PR} = \frac{SVR_{PR} \cdot OR_{PI/PR \text{ vs } PR}}{1 - SVR_{PR} \cdot (1 - OR_{PI/PR \text{ vs } PR})}$$

przy czym, jak wspomniano, skuteczność terapii trójlekowej w CMA przyjęto na poziomie terapii SMV/PR.

Z uwagi na obserwowaną asymetrię rozkładów *a posteriori* ilorazów szans SVR w modelu MTC, jako punktowe oszacowania ilorazów szans w analizie wykorzystano mediany OR, stanowiące bardziej odporne od wartości oczekiwanych (średnich) estymator efektu w przypadku występowania wartości skrajnych (ekstremalnych). Jako że dla rozkładu prawostronnie skośnego wartość średnia jest większa od mediany, założenie mediany jako miary średniego efektu jest konserwatywne z punktu widzenia skuteczności symeprewiru względem terapii dwulekowej.

Prawdopodobieństwa uzyskania SVR, przyjęte w analizie podstawowej dla genotypu 1, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 1).

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Prawdopodobieństwo SVR					Źródło obliczeń
	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)		Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)			
	F0-F2	F3-F4	nawrót	częściowa odpowiedź	brak odpowiedzi	
PR	48,6%	37,9%	26,5%	10,9%	9,2%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Symeprewir/PR; Telaprewir/PR; Boceprewir/PR	82,0%	74,7%	76,4%	51,7%	47,0%	Metaanaliza sieciowa (MTC) Skuteczność TPV/PR i BOC/PR założona na poziomie SMV/PR

* przykładowo, odsetek SVR dla terapii trójlekowej w populacji z nawrotem obliczano jako $\frac{26,5\% \cdot 9,01}{1 - 26,5\% \cdot (1 - 9,01)} = 76,4\%$.

W ramach analizy wrażliwości dla porównania symeprewiru z terapią dwulekową testowano warianty skrajne – minimalnej i maksymalnej skuteczności SMV/PR, przyjmując odpowiednio dolną i górną granice 95% przedziału wiarygodności (tj. odpowiednika przedziału ufności w statystyce bayesowskiej), otrzymanego w metaanalizie sieciowej dla ilorazu szans SVR względem grupy referencyjnej (zob. *Tabela 8*). Dodatkowo testowano warianty minimalnego i maksymalnego prawdopodobieństwa

SVR dla terapii dwulekowej (analogicznie w oparciu o 95% CI), zachowując podstawowe oszacowanie ilorazu szans SVR dla PI/PR.

Szczegóły dotyczące metodyki oraz wyników analizy MTC przedstawiono w analizie efektywności klinicznej (*Olysio AK 2014*).

1.6.2.2.2 Odsetki SVR w populacji chorych z genotypem 4

W populacji chorych z genotypem 4 nie są dostępne badania *head-to-head* porównujące trójlekową terapię z udziałem symeprewiru ze standardowym schematem PegIFN α /RBV, a skuteczność schematu SMV/PR oceniano wyłącznie w badaniach jednoramiennych. Przyjęcie dla porównywanych strategii modelu nieskorygowanych odsetków SVR, pochodzących z oddzielnych badań bez grupy kontrolnej, mogłoby prowadzić do zaburzeń wynikających z różnic w populacjach oraz definicjach punktów końcowych między badaniami. W związku z powyższym, na potrzeby modelu globalnego wykonano skorygowane porównanie pośrednie (MAIC). Metoda MAIC, zaproponowana przez Signorovitcha i wsp., umożliwia porównanie badań jednoramiennych poprzez wyrównanie średnich charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników (*Signorovitch 2012*). Po skorygowaniu metodą MAIC, zważone wyniki są bezpośrednio porównywane, gdyż odnoszą się do populacji o zbalansowanej charakterystyce.

Przeprowadzenie porównania MAIC wymaga dostępności:

- przynajmniej jednego badania dla komparatora ze zbliżoną charakterystyką do badania dla ocenianej interwencji oraz z dostępnością wyjściowych charakterystyk potrzebnych do skorygowania;
- danych „z poziomu pacjenta” dla przynajmniej jednego komparatora.

Dane poszczególnych pacjentów były dostępne dla autorów analizy MAIC z badania *RESTORE*. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne dla terapii PR (*Rumi 2010*), dla którego było możliwe dopasowanie wszystkich charakterystyk pacjentów do populacji z badanie *RESTORE*. Badanie to wykorzystano w analizie podstawowej, biorąc pod uwagę bardziej konserwatywny wariant zakładający, że stopnie zwłóknienia 5-6 wg skali Ishaka odpowiadają stadium F4 w skali pięciostopniowej (alternatywny wariant zakładający, że stopnie 5-6 wg skali Ishaka odpowiadają stopniom F3-F4, testowano w analizie wrażliwości). W przypadku dwóch kolejnych badań (*Rossignol 2009, Kamal 2011*) dopasowanie było możliwe częściowo, tj. dla jedynie dla niektórych charakterystyk. Z tego względu wyniki MAIC w oparciu o pozostałe badania dla PR wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na brak badań dla PR o zbliżonej charakterystyce do badania *RESTORE*, przeprowadzenie poprawnej analizy MAIC w podgrupie chorych uprzednio leczonych nie było możliwe. W związku z powyższym, odsetki SVR w tej populacji wyznaczano następująco:

- W oparciu o metaanalizę sieciową dla SVR w populacji z genotypem 1 obliczono względną redukcję skuteczności terapii dwulekowej u chorych wcześniej nieleczonych w stosunku do populacji uprzednio nieleczonych.
- Założono, że zmniejszenie odsetka wyleczeń u chorych wcześniej leczonych dla terapii PR będzie takie samo jak w populacji z genotypem 1. Innymi słowy, odsetki SVR dla terapii dwulekowej w populacji uprzednio leczonej obliczono w oparciu o SVR dla populacji wcześniej nieleczonej (pochodzące z analizy MAIC; zob. powyżej), pomniejszone o obliczoną redukcję efektu u nieleczonych w populacji z genotypem 1
- Prawdopodobieństwa SVR dla symeprewiru zaczerpnięto bezpośrednio z badania *RESTORE*, oddzielnie dla podgrupy z nawrotem, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi.

Przyjęte w analizie podstawowej częstości SVR dla poszczególnych schematów leczenia i subpopulacji, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 4).

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Prawdopodobieństwo SVR			Źródło obliczeń	
		Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>) nawrót	częściowa odpowiedź	brak odpowiedzi	Populacja wcześniej nieleczonych	Populacja wcześniej leczonych
PR	44,4%	26,4%	10,9%	9,2%	MAIC	MTC (G1) i MAIC
Symeprewir/PR	77,1%	86,4%	60,0%	40,0%	MAIC	RESTORE

Ze względu na brak danych, w modelu dla genotypu 4 nie wprowadzano oddzielnych prawdopodobieństw SVR ze względu na stopień włóknienia (F0/2 vs F3/4).

1.6.2.3 Czas trwania leczenia przeciwwirusowego

Czas trwania leczenia przeciwwirusowego w modelu określono zgodnie ze schematami dawkowania obowiązującymi w programie lekowym, jak również określonymi w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Olysio*, *ChPL Victrelis*, *ChPL Incivo*). Zalecana długość terapii trójlekowej jest zależna od linii leczenia i rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, jak również obecności marskości wą-

troby. Zasady dotyczące czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami we wnioskowanym programie, kolejno dla genotypów 1 i 4, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Czas trwania terapii przeciwwirusowej w programie (genotyp 1).

Podgrupa	Czas trwania leczenia w programie	
Symeprewir/PR		
Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez jednoczesnej marskości wątroby i współzakażenia HIV)	Symeprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie	
Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz pacjenci z jednoczesną marskością i współzakażeniem HIV	Symeprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni	
Telaprewir/PR		
Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez marskości wątroby)	Niewykrywalne HCV RNA w 4. i 12. tyg. (eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie
	Wykrywalne HCV RNA w 4. lub 12. tyg. (brak eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz wszyscy pacjenci z marskością wątroby	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni	
Boceprewir/PR		
Pacjenci wcześniej nieleczeni (bez marskości wątroby)	Niewykrywalne HCV RNA w 8. i 24. tyg.	Boceprewir: 24 tygodnie PR: 28 (4+24) tygodni
	Wykrywalne HCV RNA w 8. tyg. i niewykrywalne w 24. tyg.	Boceprewir: 32 tygodnie PR: 48 (4+44) tygodni
Pacjenci z wcześniejszym nawrotem oraz pacjenci z częściową odpowiedzią (bez marskości wątroby)	Boceprewir: 32 tygodnie PR: 48 (4+44) tygodni	
Pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz wszyscy pacjenci z marskością wątroby	Boceprewir: 44 tygodnie PR: 48 (4+44) tygodni	
PR		
Wszyscy pacjenci	PR: 48 tygodni	

Tabela 12. Czas trwania terapii przeciwwirusowej w programie (genotyp 4).

Podgrupa	Czas trwania leczenia w programie
Symeprewir/PR	
Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez jednoczesnej marskości wątroby i współzakażenia HIV)	Symeprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie

Podgrupa	Czas trwania leczenia w programie
Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz pacjenci z jednoczesną marskością i współzakażeniem HIV	Symeprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
PR	
Wszyscy pacjenci	PR: 48 tygodni

Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla symeprewiru wykluczano pacjentów ze współzakażeniem HIV, w modelu nie uwzględniano stosowania SMV/PR przez 48 tygodni, u chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii.

Zgodne z długością stosowania schematu PR w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej, czas trwania terapii dwulekowej w analizie podstawowej ustalono na 48 tygodni. W programie lekowym zalecany czas leczenia skojarzonego PegIFN α /RBV u chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi 48 tygodni, przy czym w szczególnych przypadkach dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie (niskie wyjściowe miano wirusa oraz brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia) lub 72 tygodnie (gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia). Alternatywne oszacowanie długości terapii dwulekowej, pochodzące z analizy rejestru SMPT, testowano w analizie wrażliwości (szczegóły w Rozdziale 1.6.2.3).

Odsetki pacjentów, kwalifikujących się do skróconej terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru lub boceprewiru w schematach RGT, zaczerpnięto bezpośrednio z badań RCT. Terapia symeprewirem nie jest stosowana w schemacie zależnym od odpowiedzi. Dane przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 13. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej.

Parametr	EVR		Źródło
	r / N	%	
Telaprewir/PR			
Pacjenci wcześniej nieleczeni	212 / 363	58,4%	ADVANCE
Pacjenci z nawrotem	95 / 145	65,5%	REALIZE
Boceprewir/PR			
Pacjenci wcześniej nieleczeni (bez marskości)	162 / 368	44,0%	SPRINT-2

Minimalne i maksymalne odsetki, testowane w analizie wrażliwości CMA, przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.2.2).

W kalkulacji średniego czasu leczenia chorych z genotypem 1 HCV uwzględniono także przedwczesne przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie terapii (związane ze stosowaniem tzw. *futility rules*). Odsetki pacjentów zaczerpnięto bezpośrednio z badań RCT dla poszczególnych terapii trójlekowych. Ze względu na fakt, że reguły przerywania leczenia są różne dla poszczególnych schematów, formalne porównanie pośrednie odsetków między grupami nie było możliwe. W przypadku symeprewiru i telaprewiru uwzględniono przerwanie leczenia w 4 tygodniu, jako istotne dla kosztów leczenia (przerwanie leczenia w drugim punkcie czasowym, tj. 12 tygodniu, nie wpływa na koszt inhibitora proteazy a jedynie PR, zatem ma znacznie mniejsze znaczenie dla wyników analizy). Należy także dodać, że zasady *futility* określone w charakterystykach produktów leczniczych (zgodne z programem lekowym) różniły się nieco od użytych w badaniach RCT, w związku z czym odsetki z badań RCT przeliczono na potrzeby modelu z użyciem *futility rules* z ChPL/programu. Nie była jednak możliwa ilościowa ocena wpływu zastosowania zmodyfikowanych reguł *futility* na efekt kliniczny (SVR). Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia.

Parametr	Punkt czasowy	Chorzy przerywający leczenie		Źródło
		r / N	%	
Symeprewir/PR				
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Tydz. 4	18 / 437	4,1%	QUEST-1/2
Pacjenci z nawrotem	Tydz. 4	8 / 230	3,5%	PROMISE
Pacjenci z częściową odpowiedzią	Tydz. 4	13 / 132	9,8%	ATTAIN
Pacjenci z brakiem odpowiedzi	Tydz. 4	43 / 207	20,8%	ATTAIN
Telaprewir/PR				
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Tydz. 4	6 / 363	1,7%	STA TVR 2011 (ADVANCE)
Pacjenci z nawrotem	Tydz. 4	2 / 145	1,4%	STA TVR 2011 (REALIZE)
Pacjenci z częściową odpowiedzią	Tydz. 4	3 / 146	2,1%	ATTAIN
Pacjenci z brakiem odpowiedzi	Tydz. 4	29 / 238	12,2%	ATTAIN
Boceprewir/PR				
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Tydz. 12	b.d.	7,4%	Morais 2013
	Tydz. 24	b.d.	9,0%	Morais 2013

Parametr	Punkt czasowy	Chorzy przerywający leczenie		Źródło
		r / N	%	
Pacjenci wcześniej leczeni	Tydz. 12	b.d.	8,9%	Morais 2013
	Tydz. 24	b.d.	6,7%	Morais 2013

W modelu dla genotypu 4 nie uwzględniono przerywania leczenia związanego z *futility*, co można uznać za podejście konserwatywne ze względu na naliczanie kosztu pełnej terapii inhibitorem proteazy. Liczba pacjentów przerywających terapię symeprewirem z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w badaniu *RESTORE* była jednak niewielka (N=9 wg zasad *futility* stosowanych w badaniu klinicznym i N=15 wg zasad określonych w ChPL).

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące warianty związane z *futility*:

- minimalne i maksymalne odsetki przerwania leczenia w ramieniu SMV/PR, ustalone w oparciu o granice 95% CI dla odsetków z badań RCT (wartości przedstawiono w załączniku, zob. Rozdział 3.2.3).
- nieuwzględnienie (w żadnej z grup) przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (tj. założenie pełnej terapii).

W innym wariantcie AW (dla porównania z terapią standardową), czas trwania standardowej terapii dwulekowej zaczerpnięto z analizy danych pochodzących z polskiego rejestru SMPT (*Aestimo 2012a*). Średnia długość leczenia pegylowanym interferonem alfa wyniosła 44 tygodnie, zarówno u chorych leczonych pierwszorazowo jak i w przypadku reterapii.

1.6.2.4 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu klinicznym, występujące podczas terapii przeciwwirusowej: wysypka, świąd, anemia i neutropenia. Prawdopodobieństwa poszczególnych działań niepożądanych u chorych z genotypem 1 obliczono w metaanalizie sieciowej badań RCT, oddzielnie dla subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych przeciwwirusowo. Analogicznie jak w przypadku SVR, odsetki w ramieniu terapii dwulekowej (grupa „referencyjna”) obliczano bezpośrednio w modelu MTC, a prawdopodobieństwa dla terapii trójlekowych wyznaczano w oparciu o iloraz szans wystąpienia AEs względem terapii dwulekowej (również pochodzący z MTC), z wykorzystaniem przedstawionego wcześniej wzoru (zob. Rozdział 1.6.2.2.1). Z uwagi na wykazane różnice w profilu bezpieczeństwa symeprewiru względem innych inhibitorów proteazy (*AK Olysio 2014*), w modelu uwzględniano specyficzne dla danej terapii częstości działań niepożądanych.

Ze względu na brak danych dotyczących działań niepożądanych w badaniach dla PR wykorzystanych w analizie MAIC, założono, że częstości AE dla populacji z genotypem 4 będą takie same jak dla genotypu 1.

Obliczone prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych – anemii, wysypki, świądu i neutropenii, zestawiono w poniższej tabeli, natomiast ilorazy szans, wykorzystane do obliczenia odsetki AEs dla terapii trójlekowych, przedstawiono w załączniku (*Tabela 158*).

Tabela 15. Częstości działań niepożądanych dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.

Działanie niepożądane	Prawdopodobieństwo AE		Źródło obliczeń
	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	
PR			
Anemia	28,9%	18,2%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	20,6%	16,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	27,8%	13,4%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	27,9%	18,5%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Symeprewir/PR			
Anemia	25,5%	14,4%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	21,5%	19,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	30,8%	17,0%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	30,1%	25,7%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Telaprewir/PR			
Anemia	50,0%	24,7%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	15,4%	22,5%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	40,9%	28,9%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	40,4%	40,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Boceprewir/PR			
Anemia	48,8%	37,2%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	28,4%	29,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	29,1%	34,6%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	26,6%	20,6%	Metaanaliza sieciowa (MTC)

Częstości uwzględnionych zdarzeń, wraz z oszacowanymi kosztami jednostkowymi ich leczenia (zob. Rozdział 1.6.2.8.3), posłużyły do obliczenia średnich kosztów leczenia działań niepożądanych w każdym z ramion modelu.

1.6.2.5 Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi wyróżnionymi w modelu ekonomicznym symeprewiru, przyjęte w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść do stanów trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po pierwszym cyklu modelu, wyrażające efekt zdrowotny terapii przeciwwirusowej, jako jedyne były zależne od rodzaju otrzymywanego leczenia i zostały omówione w oddzielnym rozdziale (zob. Rozdział 1.6.2.2).

Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej.

Przejście w modelu	Wartość	Źródło oszacowań
łagodne → umiarkowane WZW C	0,064	na podst. <i>Thein 2008</i>
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094	na podst. <i>Thein 2008</i>
wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,01	Opinia eksperta
SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005	<i>Chhatwal 2013</i> (na podst. <i>Cardoso 2010</i>)
niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03	opinia eksperta + inne analizy ekonomiczne (np. <i>Bennett 1997</i>)
niewyrównana marskość wątroby → zgon związany z WZW C	0,13	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
rak wątrobowokomórkowy → przeszczepienie wątroby	0,03	Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów
rak wątrobowokomórkowy → zgon *	0,43	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon *	0,152	<i>Poltransplant 2013</i>
przeszczepienie wątroby (rok 2+) → zgon *	0,025	<i>Poltransplant 2013</i>

* – dodatkowe ryzyko zgonu (związane z zaawansowanym stadium WZW C) w stosunku do populacji ogólnej.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami po zakończeniu terapii przeciwwirusowej są jednakowe dla wszystkich ramion modelu (tj. niezależne od rodzaju leczenia).

Ze względu na zbliżoną naturalną progresję choroby u chorych z genotypami 1 i 4 HCV (założenie potwierdzone przez polskich ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety), w modelach dla genotypu 1 i 4 przyjęto jednakowe prawdopodobieństwa przejść między stanami w fazie po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego. Podobnie założono, że prawdopodobieństwa przejść są jednakowe w subpopulacjach chorych wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych przeciwwirusowo.

Publikowane w literaturze dane dotyczące progresji przewlekłego WZW typu C wywołanego zakażeniem wirusem HCV charakteryzują się znaczną heterogenicznością, zwłaszcza w odniesieniu do wczesnych stadiów zaawansowania choroby wątroby (*Wright 2006, Townsend 2011, Thein 2008*). Heterogeniczność ta wynika m.in. z metodologii badań, niepewności oszacowania czasu od wystąpienia zakażenia, wreszcie różnic w definicjach stanów łagodnego i umiarkowanego WZW C wynikających z zastosowania różnorodnych skali oceny zaawansowania włóknienia (np. Ishaka, METAVIR, Scheuerra, Knodella i in.). W zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analizach kosztów-żyteczności leczenia przeciwwirusowego w przebiegu WZW C oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami łagodnego, umiarkowanego WZW C oraz marskością wyrównaną opierały się zwykle na pojedynczych badaniach lub rejestrach pacjentów, bez uzasadnienia przyjętych źródeł danych. W opublikowanym badaniu wtórnym *Townsend 2011* dokonano krytycznego przeglądu struktury oraz danych wejściowych publikowanych modeli ekonomicznych, w szczególności oszacowań związanych z naturalną progresją choroby, w oparciu o wykonany przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego WZW C. Zestawienie zakresu wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi, wykorzystywanych w publikowanych badaniach ekonomicznych, wskazuje na znaczną rozpiętość liczbową oszacowań, utrudniając bezpośrednio porównanie wyników różnych analiz. O ile prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby (niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczepienie wątroby, zgon z powodu zaawansowanej choroby wątroby) opierały się w większości badań na tych samych źródłach danych (co wynikało z bardzo ograniczonej ilości danych dotyczących progresji w późniejszych stadiach choroby) o tyle progresja choroby we wcześniejszych stadiach włóknienia była przedmiotem oceny wielu badań prognostycznych.

Wczesne stadia przewlekłego WZW C i marskość wyrównana

Mając na uwadze istotne znaczenie oszacowań prawdopodobieństw przejść między stanami włóknienia dla wyników kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego (*Townsend 2011*), jak również ograniczenia związane z oszacowaniami progresji WZW C w publikowanych modelach ekonomicznych, celem uzyskania możliwie najbardziej wiarygodnych i obiektywnych oszacowań parametrów

wejściowych modelu przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych dotyczących naturalnej progresji WZW C w bazie Pubmed oraz w piśmiennictwie odnalezionych badań.

Podstawowe oszacowania prawdopodobieństw przejść między wczesnymi stadiami choroby (łagodne i umiarkowane WZW C, marskość wyrównana) wyznaczono w oparciu o badanie *Thein 2008*, odnalezione w ramach przeglądu badań wtórnych dotyczących naturalnej progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Uzasadnienie przyjętego źródła danych przedstawiono w poniższych punktach:

- Oszacowania opierały się na szerokim przeglądzie systematycznym badań prognostycznych dotyczących naturalnej progresji WZW C; do metaanalizy włączono 111 badań z udziałem n=33 121 chorych z przewlekłym zakażeniem HCV;
- Wyróżnienie w modelu metaregresji genotypu 1 jako czynnika ryzyka progresji umożliwiło oszacowanie specyficznych prawdopodobieństw przejść w grupie chorych z genotypami 1 i 4 HCV;
- Metodologia obliczenia prawdopodobieństw przejść z użyciem techniki Markowa największej wiarygodności nie wymagała założenia stałego ryzyka progresji dla poszczególnych stadiów włóknienia, umożliwiając bardziej realistyczne modelowanie naturalnego przebiegu choroby;
- Kompletność i aktualność przeglądu (publikacje anglo- i nieanglojęzyczne z okresu od stycznia 1990 do sierpnia 2007 roku; wyszukiwanie w bazach MEDLINE, EMBASE, PubMed, przegląd piśmiennictwa odnalezionych badań, kontakt z ekspertem w celu odnalezienia dodatkowej literatury).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, badanie *Thein 2008* uznano jako najbardziej obiektywne i wiarygodne źródło danych dotyczących wczesnej progresji włóknienia wątroby w przebiegu zakażenia HCV u chorych z genotypem 1, umożliwiające kalkulację rocznych prawdopodobieństw przejść między następującymi stanami:

- łagodne → umiarkowane WZW C;
- umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby.

Oszacowania prawdopodobieństw w badaniu *Thein 2008* wyznaczono metodami Markowa największej wiarygodności oraz metaregresji, w oparciu o duży przegląd systematyczny publikowanych badań oceniających progresję włóknienia choroby w przebiegu przewlekłego WZW C. Do przeglądu włączono 111 badań obejmujących n = 33 121 chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W analizie oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami

włóknienia zgodnie ze skalą METAVIR (np. przejście F1 → F2), przy czym do analizy włączano także wyniki przedstawione na innych skalach oceny włóknienia (m.in. na standardowej w Polsce skali Scheuera), przekształcane następnie na system oceny METAVIR. Z uwagi na istotną heterogeniczność oszacowań progresji włóknienia u chorych z WZW C obserwowaną w publikowanej literaturze, prawdopodobieństwa przejść wyznaczono w oparciu o metaanalizę badań pochodzących z przeglądu systematycznego (z wykorzystaniem modeli efektów stałych i losowych) oraz metaregresję, celem oceny wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki (metodyka badania, populacja, rok publikacji, odsetek mężczyzn, wiek w chwili zakażenia HCV, czas trwania zakażenia, odsetek chorych stosujących dożylnie narkotyki, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych, nadużywanie alkoholu, genotyp, koinfekcja HIV, obecność HCV RNA).

W badaniu *Thein 2008* przedstawiono szereg oszacowań prawdopodobieństw przejść między kolejnymi stadiami włóknienia (F0-F4), w zależności m.in. od rodzaju badania (wszystkie badania, badania retrospektywne/przekrojowe, badania retrospektywno-prospektywne, badania w warunkach klinicznych) oraz badanej populacji (m.in. dawcy krwi, chorzy dializowani, kobiety, chorzy stosujący dożylnie narkotyki, pacjenci pediatryczni, chorzy po przeszczepie nerek, chorzy po transfuzji krwi). Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia, uzyskane w analizie wszystkich odnalezionych badań (bez względu na genotyp HCV) z zastosowaniem alternatywnych metod statystycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia wątroby w skali METAVIR: metaanaliza i metaregresja wszystkich badań (Thein 2008).

Przejście między stadiami włóknienia	Metaanaliza – model efektów stałych (średnia [95% CI])	Metaanaliza – model efektów losowych (średnia [95% CI])	Metaregresja – model efektów losowych (średnia [95% CI])
F0 → F1	0,109 (0,107; 0,110)	0,117 (0,104 0,130)	0,117 (0,107; 0,127)
F1 → F2	0,068 (0,067; 0,069)	0,085 (0,075; 0,096)	0,085 (0,078; 0,093)
F2 → F3	0,113 (0,110; 0,116)	0,120 (0,109; 0,133)	0,121 (0,112; 0,130)
F3 → F4	0,125 (0,120; 0,130)	0,116 (0,104; 0,129)	0,115 (0,107; 0,123)

Ponieważ w ostatecznym modelu metaregresji genotyp 1 wirusa stanowił istotny czynnik prognostyczny tempa progresji włóknienia (dla przejść F0 → F1 i F3 → F4), specyficzne dla kohorty chorych z genotypem 1 prawdopodobieństwa przejść oszacowano w oparciu o algorytm przedstawiony w publikacji *Thein 2008*. Zmienną zależną regresji stanowił logarytm prawdopodobieństwa przejścia między kolejnymi stanami włóknienia, natomiast czynnikami prognostycznymi w ostatecznym modelu były: czas trwania zakażenia HCV, rodzaj badania, płeć, genotyp 1, nadużywanie alkoholu, wiek w chwili zakażenia HCV, dożylnie stosowanie narkotyków, transfuzja krwi. W zapisie formalnym:

$$\ln p(F_i \rightarrow F_{i+1}) = \alpha_0 + \sum_k \alpha_k \cdot x_k,$$

gdzie x_k – wartości czynników prognostycznych modelu, a α_k – odpowiadające im współczynniki regresji.

Oszacowane w modelu wartości współczynników regresji dla wyróżnionych zmiennych objaśniających wraz ze średnimi wartościami zmiennych spośród wszystkich badań włączonych do analizy, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Współczynniki regresji dla wyróżnionych czynników prognostycznych ryzyka marskości u chorych z WZW typu C (Thein 2008).

Czynnik prognostyczny	Oznaczenie zmiennej	Wartość *	Współczynniki regresji α_i			
			F0 → F1	F1 → F2	F2 → F3	F3 → F4
Wyraz wolny	-	-	-2,0124	-1,5387	-1,6038	-2,2898
Czas trwania zakażenia HCV [lata]	x_1	17,5	-0,07589	-0,06146	-0,05939	-0,03694
Rodzaj badania [1 – przekrojowe / retrospektywne, 0 – retrospektywno-prospektywne]	x_2	1 - 100 badań, 0 – 11 badań	0,3247	-	-	-
Płeć [% mężczyzn]	x_3	62%	0,5063	-	-	-
Genotyp [% genotypu 1]	x_4	54%	0,4839	-	-	-0,4652
Nadużywanie alkoholu [% pacjentów]	x_5	19%	-	0,8001	0,4539	-
Wiek w momencie zakażenia HCV [lata]	x_6	25,5	-	-	0,0172	0,01689
Dożylne stosowanie narkotyków [% pacjentów]	x_7	41%	-	-	-	0,5963
Transfuzja krwi [% pacjentów]	x_8	31%	-	-	-	1,1682

* – średnie wartości z badań włączonych do analizy Thein 2008.

Przykładowo, roczne prawdopodobieństwo przejścia między stanami włóknienia F1 i F2 obliczano jako:

$$p(F1 \rightarrow F2) = e^{-1,5387 - 0,06146 \cdot \text{czas_trwania_HCV} + 0,8001 \cdot \text{odsetek_naduzyw_alkoholu}}$$

Z uwagi na brak szczegółowych danych z rejestru SMPT dotyczących rozkładu większości czynników prognostycznych modelu w populacji polskiej, prawdopodobieństwa progresji włóknienia dla chorych z genotypem 1 HCV obliczano z wykorzystaniem średnich wartości czynników prognostycznych we włączonych badaniach (zob. *Tabela 18*) z wyjątkiem zmiennej „genotyp”, dla której przyjęto wartość 1 (tj. proporcję chorych z genotypem 1 równą 100%). Uzyskane prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami włóknienia u chorych z genotypem 1 HCV wyniosły odpowiednio:

0,109 (F0 → F1), 0,085 (F1 → F2), 0,120 (F2 → F3) i 0,094 (F3 → F4). W szczególności, oszacowane ryzyko przejścia do stanu marskości ze stadium włóknienia F3 jest mniejsze od średnich wartości uzyskanych w *Thein 2008* dla łącznej populacji obejmującej chorych z różnymi genotypami (zob. [Tabela 17](#)), co wynika z faktu istotnego wpływu (wykazanego w jednoczynnikowej analizie regresji) genotypu 1 na spowolnienie progresji między rozważanymi stadiami (RR=0,59; *Thein 2008*).

Zgodnie z definicją histologiczną umiarkowanego WZW C i wyrównanej marskości w modelu, przejście ze stanu umiarkowanego WZW C do marskości wyrównanej jest tożsame z przejściem między stadiami włóknienia F3 i F4, zatem roczne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wyrównanej u chorych z umiarkowanym WZW C wynosi:

$$p(\text{umiarkowane WZW C} \rightarrow \text{marskość}) = p(F3 \rightarrow F4) = 0,094.$$

Jako że zdefiniowany w modelu stan łagodnego WZW C obejmował stopnie włóknienia F0-F2 (zarówno w skali METAVIR i Scheuera), konieczne było obliczenie rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze zbiorczego stanu F0-F2 do stanu F3 (umiarkowane WZW C). Poniżej opisano kolejne etapy oszacowania tego prawdopodobieństwa.

Wyjściowy rozkład poszczególnych stadiów włóknienia u chorych z łagodnym WZW C (F0, F1, F2) zaczerpnięto z charakterystyki klinicznej chorych leczonych w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*). Choć w warunkach polskiej praktyki ocenę włóknienia przeprowadza się standardowo za pomocą skali Scheuera, zgodnie z założeniami analizy *Thein 2008* stadia zaawansowania F0-F4 wg skali Scheuera odpowiadają analogicznym stadiom METAVIR, w związku z czym przyjęto, że rozkład stadiów F0-F2 mierzony na obu skalach będzie zbliżony. Spośród 694 pacjentów podanych biopsji wątroby, 463 zdiagnozowano w łagodnym stadium włóknienia (F0-F2), przy czym stadium włóknienia F0 występowało u 30 chorych (6% osób z łagodnym WZW C), F1 – u 203 chorych (44%), a stadium F2 – u 230 pacjentów (50% chorych z łagodnym WZW C). Wyjściowy rozkład stanów włóknienia u chorych z łagodnym WZW C przedstawiono poniżej.

$$x_{rok 0} = [F0 \quad F1 \quad F2 \quad F3]_{rok 0} = [6\% \quad 44\% \quad 50\% \quad 0\%]$$

W oparciu o oszacowane powyżej roczne prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stanami zaawansowania włóknienia (F0 → F1, F1 → F2, F2 → F3) oraz zakładając, że w danym roku nie występuje redukcja stopnia zaawansowania a także progresja o więcej niż jeden poziom w danym roku, utworzono macierz przejść między poszczególnymi stanami:

$$P = \begin{bmatrix} \rightarrow & F0 & F1 & F2 & F3/4 \\ F0 & 0,891 & 0,109 & 0 & 0 \\ F1 & 0 & 0,915 & 0,085 & 0 \\ F2 & 0 & 0 & 0,880 & 0,120 \\ F3/4 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Mając dany wyjściowy wektor stanów oraz stałą w czasie macierz przejść P przeprowadzono symulację opartą na łańcuchu Markowa, gdzie rozkład chorych w poszczególnych stanach w kolejnych latach wyznaczano jako:

$$x_{rok\ n} = x_{rok\ (n-1)} \cdot P = x_{rok\ 0} \cdot P^n.$$

Symulację przeprowadzono do momentu wystąpienia stadium włóknienia F3 u co najmniej 50%, tj. do 11 roku. Rozkład przebywania w poszczególnych stanach włóknienia w kohorcie w tym punkcie czasowym wynosił:

$$[F0\ F1\ F2\ F3]_{rok\ 11} = [2\% \quad 19\% \quad 27\% \quad 52\%].$$

Skumulowane 11-letnie prawdopodobieństwo przeżycia w łagodnym stopniu włóknienia (tj. przeżycia wolnego od progresji do stanu F3), wynoszące 48%, wyrażono jako funkcję rocznego hazardu progresji, zakładając stałe w czasie ryzyko progresji do stadium umiarkowanego WZW C (tj. wykładniczy rozkład czasu do progresji do stanu F3):

$$S(11\ lat) = e^{-\lambda \cdot 11} = 1 - 52\% = 48\% \Rightarrow e^{-\lambda} = (48\%)^{1/11}.$$

Ostatecznie, średnie roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu łagodnego WZW C (stadia włóknienia F0-F2) do umiarkowanego WZW C (stadium F3), obliczone ze standardowego wzoru analizy przeżycia, wynosi:

$$p(\text{\textit{łagodne}} \rightarrow \text{\textit{umiarkow. WZW C}}) = p(F0/2 \rightarrow F3) = 1 - e^{-\lambda} = 1 - (48\%)^{1/11} = 0,064.$$

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty z użyciem skrajnych oszacowań prawdopodobieństw przejść między stanami włóknienia wątroby, omówionych poniżej.

W wariantach minimalnych prawdopodobieństw wykorzystano oszacowania użyte w analizach przygotowanych dla NICE, specyficzne dla warunków brytyjskich (*Wright 2006, Shepherd 2007*), wynoszące odpowiednio 0,025 (łagodne \rightarrow umiarkowane WZW C) i 0,037 (umiarkowane WZW C \rightarrow marskość). Wartości te pochodzą z analizy kohorty obejmującej 373 chorych z łagodnym WZW C (w tym 109 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV), leczonych w szpitalu St. Mary's Hospital między 1990

a 2001 rokiem. Stany łagodnego i umiarkowanego włóknienia oraz marskości określano w oparciu o skalę Ishaka (odpowiednio: F0-F2, F3-F5 i F6).

Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości u chorych z umiarkowanym WZW typu C przyjęto na poziomie 0,135/rok. Oszacowanie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej leczenia przeciw-wirusowego w Szwecji *Lidgren 2007* (pierwotne dane pochodzą z badania naturalnego przebiegu WZW C *Poynard 1997*; N=2235). Wartość 0,135 obliczono jako średnią z przedstawionych w *Lidgren 2007* prawdopodobieństw zależnych od płci (0,154 dla mężczyzn i 0,111 dla kobiet) ważoną odsetkami mężczyzn i kobiet w polskiej populacji zgodnie z wynikami analizy danych z ośrodków objętych rejestrem SMPT (55% mężczyzn; *Aestimo 2012a*). Prawdopodobieństwo przejścia z łagodnego do umiarkowanego stadium włóknienia w wariancie maksymalnym oszacowano na 0,081/rok, w oparciu o metodę zastosowaną w analizie podstawowej przy założeniu prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia F0-F3 równego 0,135 (*Lidgren 2007*; zob. powyżej).

Zaawansowana choroba wątroby – marskość niewyrównana i rak wątrobowokomórkowy

Prawdopodobieństwa przejść w późniejszych stadiach choroby (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy) szacowano na podstawie wyników badania *Fattovich 1997*, stanowiącego źródło danych dotyczących progresji choroby w zaawansowanych stanach WZW C w większości publikowanych badań ekonomicznych terapii przeciwwirusowej WZW C (*Grieve 2002, Grieve 2006, Salomon 2003, Shiell 1999, Bennett 1999, Kim 1997*), w szczególności w analizach przeprowadzonych na potrzeby agencji NICE (m.in. *Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*).

W badaniu *Fattovich 1997* oceniano chorobowość i śmiertelność u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby związaną z zakażeniem HCV. Do badania włączeni zostali chorzy, u których stan wyrównanej marskości potwierdzony został za pomocą biopsji, stwierdzono podwyższone stężenie ALT lub AST, brak koinfekcji HBV i HAV oraz innych chorób wątroby, jak również powikłań świadczących o rozwoju niewyrównanej marskości. Dane dotyczące historii naturalnej choroby zebrano w grupie 384 chorych hospitalizowanych w siedmiu europejskich ośrodkach medycznych. Średni okres obserwacji wynosił 61 [zakres: 6-153] miesięcy. W wyniku przeprowadzonej obserwacji obliczono, że pięcioletnie ryzyko rozwoju guza wątrobowokomórkowego wynosi 7%, a niewyrównanej marskości – 18%. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia chorych wyniosło 91% po pierwszych 5 latach oraz 79% w okresie 10 lat. W ocenie autorów uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami pokazującymi, że progresja choroby u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby występującą na tle zakażenia HCV jest procesem wolno postępującym.

Dane z badania *Fattovich 1997* posłużyły do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia niewyrównanej marskości u chorych z marskością bez dekompensacji czynności wątroby, prawdopodobieństwa raka wątrobowokomórkowego oraz ryzyka zgonu u chorych z HCC lub z marskością niewyrównaną. Szczegóły kalkulacji przedstawiono poniżej.

Pięcioletnie ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w populacji badania *Fattovich 1997* wyniosło 7%. Skumulowane prawdopodobieństwo 5-letnie przeliczono na okres roczny zakładając stałe ryzyko zdarzenia w czasie, tj. wg wzoru:

$$1 - (1 - 7\%)^{1/5} = 0,014.$$

Wartość tę użyto w modelu dla przejścia do stanu HCC zarówno ze stanu wyrównanej, jak i niewyrównanej marskości wątroby.

Analogicznie, 5-letnie ryzyko dekompensacji w badaniu *Fattovich 1997* u chorych z marskością wyrównaną wyniosło 18%, zatem ryzyko to w rocznym cyklu jest równe:

$$1 - (1 - 18\%)^{1/5} = 0,039.$$

Podobnie, oszacowane w badaniu *Fattovich 1997* pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych z marskością niewyrównaną było równe 50%, zatem prawdopodobieństwo roczne oszacowano jako:

$$1 - (1 - 50\%)^{1/5} = 0,13.$$

Spośród 29 chorych w badaniu *Fattovich 1997*, u których rozwinął się rak wątrobowokomórkowy, 17 osób zmarło w okresie do 19 miesięcy od momentu zdiagnozowania HCC. Zakładając stałe w czasie ryzyko zgonu (tj. wykładniczy rozkład czasu przeżycia u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym), ryzyko to obliczono w oparciu o podstawowe wzory analizy przeżycia:

$$p = 1 - e^{-\lambda} \text{ (gdzie } \lambda \text{ – roczny hazard zgonu), oraz}$$

$$S(t) = e^{-\lambda \cdot t}, \text{ przy czym}$$

$$1 - \left(\frac{17}{29}\right) = S\left(\frac{19}{12}\right) = e^{-\lambda \cdot \left(\frac{19}{12}\right)}.$$

Oszacowane roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi zatem:

$$p = 1 - \left(\frac{12}{29}\right)^{\frac{12}{19}} = 0,43.$$

Przeszczepienie wątroby

Prawdopodobieństwa przeszczepienia wątroby w zaawansowanej chorobie wątroby oraz śmiertelność chorych po wykonanym przeszczepie oszacowano specyficznym dla warunków polskich, wykorzystując dostępne krajowe dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.

Ponieważ w publikowanej literaturze nie zidentyfikowano danych dotyczących częstości wykonania przeszczepienia wątroby u chorych z WZW typu C i pierwotnym rakiem wątroby (z ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) w Polsce, w celu oszacowania tego prawdopodobieństwa wykonano wyszukiwanie danych dotyczących liczby wykonanych w Polsce transplantacji wątroby u chorych z HCC i współistniejącą wiremią HCV oraz liczby wszystkich pacjentów z HCC i HCV. Dodatkowo w ramach badania ankietowego dotyczącego epidemiologii i leczenia przewlekłego WZW C zebrano oszacowania polskich ekspertów klinicznych dotyczące rozważanego parametru (*Aestimo 2012c*).

Liczbę wykonanych przeszczepień wątroby z powodu HCC na tle zakażenia HCV oszacowano na podstawie najnowszych dostępnych danych publikowanych w biuletynie informacyjnym Poltransplantu (*Poltransplant 2010, Poltransplant 2013*). W 2009 r. na przeszczep wątroby oczekiwało w Polsce 441 osób zakwalifikowanych w 6 ośrodkach transplantacyjnych. Rak wątrobowokomórkowy w przebiegu zakażenia wirusem HCV lub HCV i HBV stanowił wskazanie do leczenia przeszczepieniem wątroby wśród 21 pacjentów, co stanowiło 4,8% wszystkich zakwalifikowanych chorych (*Poltransplant 2010*). W roku 2012 wykonano 314 przeszczepień wątroby od zmarłych dawców i 14 od dawców żywych, łącznie 328 (*Poltransplant 2013*).

Zakładając jednakowy rozkład wskazań do przeszczepienia wątroby wśród pacjentów oczekujących na transplantację oraz wśród pacjentów, u których wykonano zabieg, liczbę osób z HCC i współistniejącym zakażeniem HCV, u których wykonano przeszczepienie wątroby, oszacowano jako $4,8\% \times 328 = 16$ chorych.

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującą (około 85-90%) postacią pierwotnych nowotworów wątroby (*El-Serag 2007, Potemski 2009, Krawczyk 2008*). Według najnowszych dostępnych danych zawartych w statystykach epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2009 na pierwotnego raka wątroby (kod ICD10 – C22) zachorowało 1 381, a zmarło 1 941 osób. Szacowana liczba zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w Polsce, przy założeniu, że HCC stanowi 87,5% wszystkich rozpoznań nowotworów wątroby (średnia z zakresu 85-90%), wynosi 1 208 rocznie.

HCC na ogół rozwija się na podłożu marskości, która w naszym regionie geograficznym najczęściej spowodowana jest przez przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub B (Bosch 2004, Gutkowski 2010, Małkowski 2008, Szurowska 2011). Dane dotyczące odsetków pacjentów z HCC rozwijającym się na tle zakażenia HCV pochodzą z szybkiego przeglądu literatury. Wyszukiwanie ograniczono do populacji europejskiej ze względu na fakt, iż zarówno częstość zachorowań na HCC, jak i zakażeń wirusem przewlekłego zapalenia wątroby typu C zależy od strefy geograficznej (dla Europy wskaźniki te należą do najniższych), co związane jest z różnym występowaniem czynników etiologicznych (Bosch 2004, Małkowski 2008). Dane zebrane z odnalezionych publikacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetki pacjentów z HCV wśród chorych na HCC.

Badanie	Kraj	Odsetek chorych z współistniejącym HCC i HCV	Liczba pacjentów z HCC	W tym pacjenci z HCV
<i>Bréchet 1998</i>	Europa	40,1%	461	185
<i>Bruix 1989</i>	Hiszpania	75%	96	72
<i>Colombo 1989</i>	Włochy	65%	132	86
<i>El-Refaie 1996</i>	Anglia	24%	66	16
<i>Franceschi 2006</i>	Włochy	65%	229	149
<i>Goeser 1994</i>	Niemcy	26%	81	21
<i>Kubicka 2000</i>	Niemcy	26,9%	280	72 [^]
<i>Kuper 2000</i>	Grecja	15,6%	333	52
<i>PPPZ 2011*</i>	Europa	60%		bd.
<i>Ruiz 1992</i>	Hiszpania	63%	70	44
Średnia		46%		

[^] – obliczono na podstawie dostępnych danych;

* – prezentacja Pilotażowego Programu Profilaktyki Zakażeń HCV – STOP!HCV – brak źródła danych;

bd. – brak danych.

Ze względu na brak danych dla populacji polskiej oraz biorąc pod uwagę dużą rozpiętość publikowanych wartości, w analizie podstawowej odsetek chorych z HCC na tle zakażenia HCV obliczono jako średnią arytmetyczną z wartości raportowanych w odnalezionych badaniach, wynoszącą 46%. Szacowana w oparciu o przedstawione dane liczba chorych z HCC i współistniejącą wirusową marskością wątroby w Polsce wynosi 46% z 1 208, to jest 556 osób/rok. Z uwagi na brak danych dotyczących chorobowości raka wątrobowokomórkowego, powyższe oszacowania opierają się na zachorowalności. Biorąc pod uwagę krótkie oczekiwane przeżycie chorych z nowotworami wątroby (potwierdzone danymi epidemiologicznymi Krajowego Rejestru Nowotworów, zgodnie z którymi liczba zgonów przewyższa liczbę no-

wych zachorowań) założono, że dane dotyczące zapadalności stanowią akceptowalne przybliżenie rocznego rozpowszechnienia HCC. Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu wątroby u pacjentów z HCC i HCV, obliczone jako iloraz liczby chorych, u których wykonano przeszczep z powodu HCC rozwijającego się na tle zakażenia HCV oraz szacowanej liczby wszystkich pacjentów ze współistnieniem HCC i HCV, wynosi 16/556, tj. 3%.

Celem potwierdzenia uzyskanych oszacowań, w ramach ankiety dotyczącej epidemiologii i leczenia w Polsce chorych na przewlekłe WZW typu C, przeprowadzonej wśród polskich ekspertów na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®, zadano pytanie: „U jakiego odsetka chorych z rakiem wątrobowokomórkowym w przebiegu WZW C, rocznie wykonuje się przeszczepienie wątroby?”. Uzyskane odpowiedzi zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Odsetki pacjentów z HCC w przebiegu WZW C, u których wykonuje się przeszczepienie wątroby w Polsce raportowane przez ekspertów klinicznych.

Ekspert	Roczne odsetki chorych z HCC i HCV, u których wykonuje się przeszczepienie wątroby
████████████████████	1-5%
████████████████████	2%
████████████████████	3-5%
████████████████████	3%
████████████████████	0,7%
Średnia	3%

Uśredniając dane ilościowe przedstawione przez ekspertów obliczono, że odsetek chorych, u którego wykonuje się w Polsce transplantacje wątroby z powodu HCC ze współistniejącym HCV wynosi 3%. Oznacza to, że przyjęta w analizie wartość prawdopodobieństwa jest zgodna z wartościami uzyskanymi od ekspertów klinicznych w odpowiedzi na zadane pytanie ankietowe.

W opinii większości polskich ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym dotyczącym epidemiologii i leczenia przewlekłego WZW typu C (Aestimo 2012c), prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby wśród chorych z niewyrównaną marskością wątroby w przebiegu WZW C jest niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów w Polsce leczonych z powodu niewyrównanej marskości wątroby na tle zakażenia HCV. ██████████ podaje, iż na terenie Dolnego Śląska odsetek ten wynosi 3%, co zgodne jest z wartością raportowaną w większości badań ekonomicznych odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu syste-

matycznego, wynoszącą 3,1% (zob. Tabela 22 oraz Rozdział 3). Oszacowanie to przyjęto w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej.

Prawdopodobieństwa zgonu u chorych po przeszczepieniu wątroby obliczono na podstawie danych dotyczących wyników leczenia przeszczepieniem narządów w latach 1998-2012 roku w Polsce, przedstawionych w najnowszym biuletynie informacyjnym Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” (*Poltransplant 2013*). Zbiorcze wyniki przeszczepiania wątroby od zmarłych dawców (liczba wykonanych przeszczepień = 2 489), obliczone na dzień 31 grudnia 2012 r., przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki przeszczepienia wątrób ($n=2\ 489$) pobranych od zmarłych dawców w latach 1998-2012 w Polsce (*Poltransplant 2013*).

Przeżycie	Liczba biorców objętych obserwacją	Liczba zbadanych biorców	Przeżycie biorcy	% przeżycia biorcy
3 mies.	2 473	2 422	2 122	87,6%
12 mies.	2 224	2 179	1 836	84,3%
36 mies.	1 719	1 679	1 323	78,8%
60 mies.	1 274	1 241	943	76,0%
120 mies.	362	344	231	67,2%

Prawdopodobieństwo zgonu w roku wykonania przeszczepu jest wyższe w stosunku do kolejnych lat, co spowodowane jest przede wszystkim śmiertelnością okołoperacyjną (w ciągu pierwszych 90 dni po przeszczepie). Z tego względu ryzyka zgonu szacowano oddzielnie dla roku wykonania przeszczepu oraz kolejnych lat od przeprowadzenia transplantacji.

Przeżywalność 12-miesięczna polskich chorych poddanych przeszczepieniu wątroby wynosi 84,3%, zatem prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku po przeszczepie jest równa:

$$p_{zgon}(\text{rok } 1) = 1 - 84,3\% = 0,157.$$

Roczne ryzyko zgonu w kolejnych latach po przeszczepieniu wątroby obliczono poprzez dopasowanie funkcji wykładniczej do danych obserwacyjnych Poltransplantu (prawdopodobieństw przeżycia w 2, 4 i 9 roku, licząc od 2 roku po przeszczepieniu; zob. Tabela 21) w programie Microsoft Excel. Dopasowania funkcja miała postać $S(t) = e^{-0,02564 \cdot t}$, zatem roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi:

$$p_{zgon}(\text{rok } 2+) = 1 - e^{-0,02564} = 0,025.$$

Przegląd analiz ekonomicznych

Przegląd danych dotyczących naturalnej progresji przewlekłego WZW typu C uzupełniono o zestawienie prawdopodobieństw przejść użytych w analizach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby wcześniejszego raportu dla innego leku Wnioskodawcy, produktu Incivo® (zob. **Tabela 22**). Dane z badań ekonomicznych posłużyły m.in. do określenia zakresów wartości parametrów modelu w analizie wrażliwości.

Tabela 22. Prawdopodobieństwa przejść użyte w badaniach ekonomicznych terapii przeciwwirusowej w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C.

Badanie:	Ze stanu: Do stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia												
		Łagodne WZW C	Umiarkowane WZWC	Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość		HCC		Przeszczep (1 rok)	Przeszczep (2+ rok)			
		Umiarkowane WZWC	Wyrównana marskość	Niewyrównana marskość	HCC	HCC	Przeszczep	Zgon	Przeszczep	Zgon	Zgon	Zgon		
Bernfort 2006												60%		
Bennett 1997														
Buti 2000														
Sennfält 2001														
Buti 2005		4,1%												
Siebert 2003				0,4%	1,5%	b.d.							21%	5,7%
Siebert 2005			7,3%	1,1% *								86%		
Siebert 2009				2,5%										
Fonseca 2009														
Garcia-Contreras 2006		b.d.												
Lin 2006		b.d.											10%	
Ishida 2004		4,1%			7,9%	7,9%	b.d.					30%	b.d.	b.d.
Gerken 2007a		6,6%	6,6%									42,7%	21%	5,7%
Grieve 2006		2,5%	3,7%	3,9%	1,4%	1,4%	b.d.					43%	b.d.	b.d.

Badanie:	Ze stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia														
		Łagodne WZWC		Umiarkowane WZWC		Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość		HCC		Przeszczep (I rok)	Przeszczep (2+ rok)			
		Do stanu:	Umiarkowane WZWC		Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość		HCC	Przeszczep	Zgon	Przeszczep	Zgon			
<i>Hornberger 2006</i>		b.d.		b.d.					2,1%	3,1%	21,8%	78% (1 rok) 30% (2+ rok)	13,7%	5,2%		
<i>Salomon 2003</i>	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70	≥80	4%	2,1%	b.d.	b.d.	30,6%	43,3%	b.d.	b.d.		
	K	2,8%	6,5%	11,4%	15,4%	21%									#	
	M	5,4%	12,5%	22,1%	30,1%											
<i>Shepherd 2004</i>		b.d.		1%		1,6%	1,6%	*	b.d.	1%	75%	80%	b.d.	b.d.		
<i>Lidgren 2007</i>	K			11,1%										#		
	M			15,4%												
<i>Sullivan 2004</i>																
<i>Younossi 1999</i>								3,9%								
<i>Annemans 2004</i>		b.d.		7,3% ^{##}				1,4%		12,9%		42,7%		21%		
<i>Orlewska 2003</i>										1,4%						
<i>Gerken 2007</i>	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70	≥80										
	K	1,57%	3,64%	6,38%	8,62%	11,76%										#
	M	3,02%	7%	12,38%	16,86%											
<i>Yeh 2007</i>	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70		0,4%	*	2,1%		68% 40% 40% 13% 11%	43,3%	14%	5%		
	M	5,4%	12,5%	22,1%	30,1%	1,1%	2,5%								#	
<i>Shepherd 2007</i>		2,5%		3,7%		3,9%		1,4%		2%		13%		43%		

Badanie:	Ze stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia															
		Łagodnie WZW C			Umiarkowane WZWC			Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość		HCC		Przeszczep (I rok)	Przeszczep (2+ rok)		
	Do stanu:	Umiarkowane WZWC			Wyrównana marskość			Niewyrównana marskość	HCC	HCC	Przeszczep	Zgon	Przeszczep	Zgon	Zgon	Zgon	
Grieve 2002		6%			6%			4%	b.d.	1%	3%	\$		\$	b.d.	b.d.	
Wong 1999		4,1%			7,3%			0,4% - 2,5% *	1,5%	1,5%	3,1%	b.d.		b.d.	b.d.	b.d.	
Kim 1997		1%; 10% ^{##}			4%					3%	b.d.	10%		80%	6,9%		
Dusheiko 1995		1,05%; 2,21% ^{##}			5%						20%	5% (min); 13% (max)			20% ^{\$\$}		
Grishchenko 2009	wiek	30	40	50	30	40	50		b.d.								
	HCV1	1,5%	2,3%	3,5%	2,1%	3,2%	4,8%	b.d.		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.	b.d.	b.d.	
	non-HCV1	2,2%	3,3%	4,9%	3%	4,6%	6,9%										
Wright 2006		2,5%			3,7%			4%	1,4%		2%	13%	2%	43%	15%	3%	
Shiell 1999		20% [^] ^{##}			b.d.			b.d.		1,4%		b.d.	b.d.	b.d.	100% ^{\$\$}	b.d.	b.d.

* – stan niewyrównanej marskości rozbity na epizody (kolejne wiersze): encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze odporne oraz wrażliwe na działanie diuretyków;

** – prawdopodobieństwo zgonu w I roku i kolejnych latach (kolejne pozycje w wierszu), podane w rozbiciu na epizody niewyrównanej marskości (kolejne wiersze);

– prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami skali METAVIR, aż do stanu marskości;

– w badaniu nie podzielono WZW C na postać łagodną i umiarkowaną;

\$ – statystyki UK Government Actuaries Department;

\$\$ – prawdopodobieństwo zgonu w okresie do dwóch lat od zdarzenia;

^ – prawdopodobieństwo dla okresu 20 lat;

b.d. – brak danych;

HCC – rak wątrobowokomórkowy (z ang. *Hepatocellular Carcinoma*);

K / M – kobiety / mężczyźni.

Publikowane modele ekonomiczne wykorzystywały różnorodne źródła oszacowań naturalnego przebiegu choroby po nieskutecznej (lub braku) terapii przeciwwirusowej. Z uwagi na znacznie większą dostępność danych dotyczących progresji WZW C we wczesnych stadiach zaawansowania, prawdopodobieństwa przejść między łagodnym, umiarkowanym WZW C oraz marskością wyrównaną oparte były często na lokalnych danych, uwzględniały dodatkowe czynniki (wiek, płeć, genotyp), a zakres rozważanych wartości był szeroki. Trudność w bezpośrednim porównaniu prawdopodobieństw w poszczególnych badaniach wynika także z różnych definicji stanów zdrowotnych w poszczególnych modelach (np. brak podziału przewlekłego WZW C na stadium lekkie i umiarkowane, posługiwanie się różnymi skalami oceny stopnia włóknienia, np. METAVIR lub Ishaka) oraz różnych charakterystyk wyjściowych chorych. Z kolei prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanych stadiach WZW C w odnalezionych modelach były generalnie zbliżone i w większości opierały się na tych samych pierwotnych danych źródłowych (*Fattovich 1997* dla ryzyka wystąpienia oraz śmiertelności HCC i marskości niewyrównanej; *Bennett 1997* dla ryzyka zgonu po przeszczepieniu wątroby). W kilku analizach ekonomicznych, najczęściej opartych na strukturze modelu *Bennett 1997*, stan marskości niewyrównanej dzielono dodatkowo na najważniejsze manifestacje kliniczne dekompensacji czynności wątroby (wodobrzusze, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatia wątrobowa), co wiązało się z koniecznością szacowania większej liczby prawdopodobieństw.

Podsumowując, przyjęte w modelu ekonomicznym symeprewiru oszacowania związane z progresją WZW C są spójne z publikowanymi analizami kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego i opierają się na wiarygodnych badaniach klinicznych odpowiadających rozważanemu problemowi zdrowotnego. Prawdopodobieństwa przejść między stanami łagodnego, umiarkowanego WZW i stabilną marskością obliczono w oparciu o publikowany szeroki przegląd systematyczny z metaanalizą i metaregresją 111 badań dotyczących naturalnej progresji choroby obejmujących ponad 33 tysiące chorych na przewlekłe WZW typu C. Ryzyka wystąpienia oraz śmiertelność w przebiegu raka wątrobowokomórkowego lub marskości niewyrównanej pochodziły z najczęściej wykorzystywanego źródła danych w publikowanych analizach ekonomicznych, w tym modelach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego przygotowanych przez NICE. Prawdopodobieństwa związane z przeszczepieniami wątroby oparto na najnowszych polskich danych Centrum Koordynacyjnego Poltransplantu.

1.6.2.6 Umieralność z dowolnej przyczyny

Jak wspomniano w poprzednich podrozdziałach, poza zwiększonym ryzykiem zgonu związanego z powikłaniami zaawansowanego WZW C (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy, stan po przeszczepieniu wątroby; zob. *Tabela 16*), w każdym stanie zdrowotnym modelu uwzględniono

umieralność z innych przyczyn. Prawdopodobieństwo to założono na poziomie ryzyka zgonu w populacji ogólnej (analogicznie jak np. w modelu *Wright 2006*) i zaczerpnięto z zależnych od wieku i płci tablic trwania życia ludności w Polsce w 2013 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2014*). Przyjęte w modelu ryzyka dla poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli.

Tabela 23. Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w Polsce w 2013 r. (*GUS 2014*).

Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00496	0,00418	34	0,00154	0,00045	68	0,03056	0,01365
1	0,00027	0,00026	35	0,00168	0,00050	69	0,03262	0,01473
2	0,00022	0,00019	36	0,00185	0,00055	70	0,03489	0,01595
3	0,00017	0,00013	37	0,00203	0,00061	71	0,03741	0,01735
4	0,00014	0,00010	38	0,00224	0,00069	72	0,04022	0,01899
5	0,00012	0,00009	39	0,00247	0,00077	73	0,04337	0,02094
6	0,00011	0,00008	40	0,00272	0,00086	74	0,04689	0,02327
7	0,00011	0,00008	41	0,00299	0,00097	75	0,05084	0,02604
8	0,00011	0,00008	42	0,00329	0,00109	76	0,05523	0,02933
9	0,00011	0,00009	43	0,00362	0,00122	77	0,06008	0,03317
10	0,00012	0,00010	44	0,00399	0,00138	78	0,06542	0,03760
11	0,00013	0,00011	45	0,00440	0,00155	79	0,07124	0,04266
12	0,00015	0,00013	46	0,00486	0,00174	80	0,07755	0,04833
13	0,00018	0,00015	47	0,00537	0,00195	81	0,08436	0,05462
14	0,00024	0,00018	48	0,00595	0,00219	82	0,09166	0,06154
15	0,00033	0,00021	49	0,00659	0,00244	83	0,09949	0,06908
16	0,00047	0,00023	50	0,00729	0,00273	84	0,10785	0,07725
17	0,00065	0,00025	51	0,00805	0,00304	85	0,11678	0,08607
18	0,00080	0,00026	52	0,00887	0,00337	86	0,12633	0,09560
19	0,00091	0,00025	53	0,00976	0,00374	87	0,13650	0,10585
20	0,00097	0,00024	54	0,01070	0,00415	88	0,14737	0,11690
21	0,00099	0,00023	55	0,01170	0,00458	89	0,15899	0,12883
22	0,00100	0,00022	56	0,01277	0,00505	90	0,17131	0,14157

Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
23	0,00101	0,00022	57	0,01390	0,00556	91	0,18456	0,15545
24	0,00101	0,00022	58	0,01509	0,00610	92	0,19857	0,17024
25	0,00102	0,00023	59	0,01635	0,00668	93	0,21336	0,18597
26	0,00103	0,00024	60	0,01768	0,00729	94	0,22890	0,20262
27	0,00105	0,00026	61	0,01906	0,00794	95	0,24522	0,22019
28	0,00108	0,00027	62	0,02050	0,00863	96	0,26228	0,23868
29	0,00113	0,00030	63	0,02200	0,00935	97	0,28008	0,25805
30	0,00118	0,00032	64	0,02355	0,01011	98	0,29860	0,27829
31	0,00124	0,00034	65	0,02517	0,01091	99	0,31781	0,29936
32	0,00132	0,00037	66	0,02686	0,01176	100	0,33768	0,32120
33	0,00142	0,00041	67	0,02865	0,01267	101+	Założono jak dla 100 r.ż.	

Umieralność z dowolnej przyczyny, przyjęta na poziomie populacji ogólnej, była jednakowa we wszystkich stanach modelu i zależała jedynie od aktualnego wieku pacjentów i rozkładu płci w kohorcie.

1.6.2.7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym symeprewiru, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Łagodne WZW C (w okresie leczenia przeciwwirusowego);
- Umiarkowane WZW C (w okresie leczenia przeciwwirusowego);
- Wyrównana marskość wątroby (w okresie leczenia przeciwwirusowego);
- Łagodne WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym);
- Umiarkowane WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym);
- Wyrównana marskość wątroby (po leczeniu przeciwwirusowym);
- SVR z łagodnego WZW C;
- SVR z umiarkowanego WZW C;
- SVR z marskości wątroby;

- Niewyrównana marskość wątroby;
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC);
- Przeszczep wątroby (rok wykonania zabiegu);
- Stan po przeszczepieniu wątroby;
- Zgon.

1.6.2.7.1 Przegląd systematyczny

Wykonany przegląd stanowi aktualizację przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – innego leku przeciwwirusowego, wytwarzanego przez Wnioskodawcę stosowanego w leczeniu pWZW C. Analiza, stanowiąca element wniosku o objęcie refundacją leku Incivo®, została zweryfikowana przez AOTM w 2012 r. (AOTM-RK-4351-1/2012).

Celem zidentyfikowania dodatkowych danych dotyczących użyteczności chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wykonano szybki przegląd literatury w bazie Medline przez PubMed, w ramach którego odnaleziono publikację *McLernon 2008*, będącą aktualnym systematycznym przeglądem pierwotnych badań dotyczących oceny użyteczności stanów zdrowotnych występujących w różnych chorobach wątroby, w tym w WZW typu C. W ramach wykonanego przez autorów publikacji przeglądu przeszukano medyczne bazy danych od roku 1966 do września 2006, w wyniku czego odnaleziono 10 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych dla WZW C.

Przegląd *McLernon 2008* zaktualizowano o najnowsze badania dotyczące użyteczności stanów zdrowotnych w WZW C, wykonując w tym celu dodatkowy przegląd systematyczny w bazach danych Medline przez PubMed, EmBase, Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD), poczynając od września 2006, w oparciu o strategię wyszukiwania przedstawioną przez autorów publikacji *McLernon 2008*, zaadaptowaną do poszczególnych baz literatury medycznej. Zastosowane strategie dla każdej z użytych baz danych przedstawiono kolejno w tabelach. Wyszukiwanie pierwotne przeprowadzono 28 lutego 2012 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	"liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis"
2	"utility\$" OR "cost effective\$"
3	"Quality of life"

Nr	Zapytania (kwerendy)
4	#1 AND #2 AND #3
5	"Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utilit\$ Index"
6	liver
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7 Limits: Publication Date from 2006/09/01 to 2012/02/28

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	'liver disease'/exp OR 'liver'/exp OR 'hepatitis'/exp OR 'cirrhosis'/exp AND [embase]/lim
2	'utility' OR 'cost effective' AND [embase]/lim
3	'quality of life'/exp AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	'euroqol' OR 'eq-5d' OR 'eq5d' OR 'sf-6d' OR 'sf6d' OR 'qwb' OR 'health utilit\$ index' AND [embase]/lim
6	'liver'/exp AND [embase]/lim
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7 AND [2006-2012]/py

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	"liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis":ti,ab,kw
2	"utility" OR "cost effective"
3	"Quality of life"
4	(#1 AND #2 AND #3)
5	"Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utility Index"
6	liver
7	(#5 AND #6)
8	(#4 OR #7)

Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	(("liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis") AND ("utility\$" OR "cost effective\$") AND ("Quality of life")) OR ("Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utilit\$ Index") AND (liver))

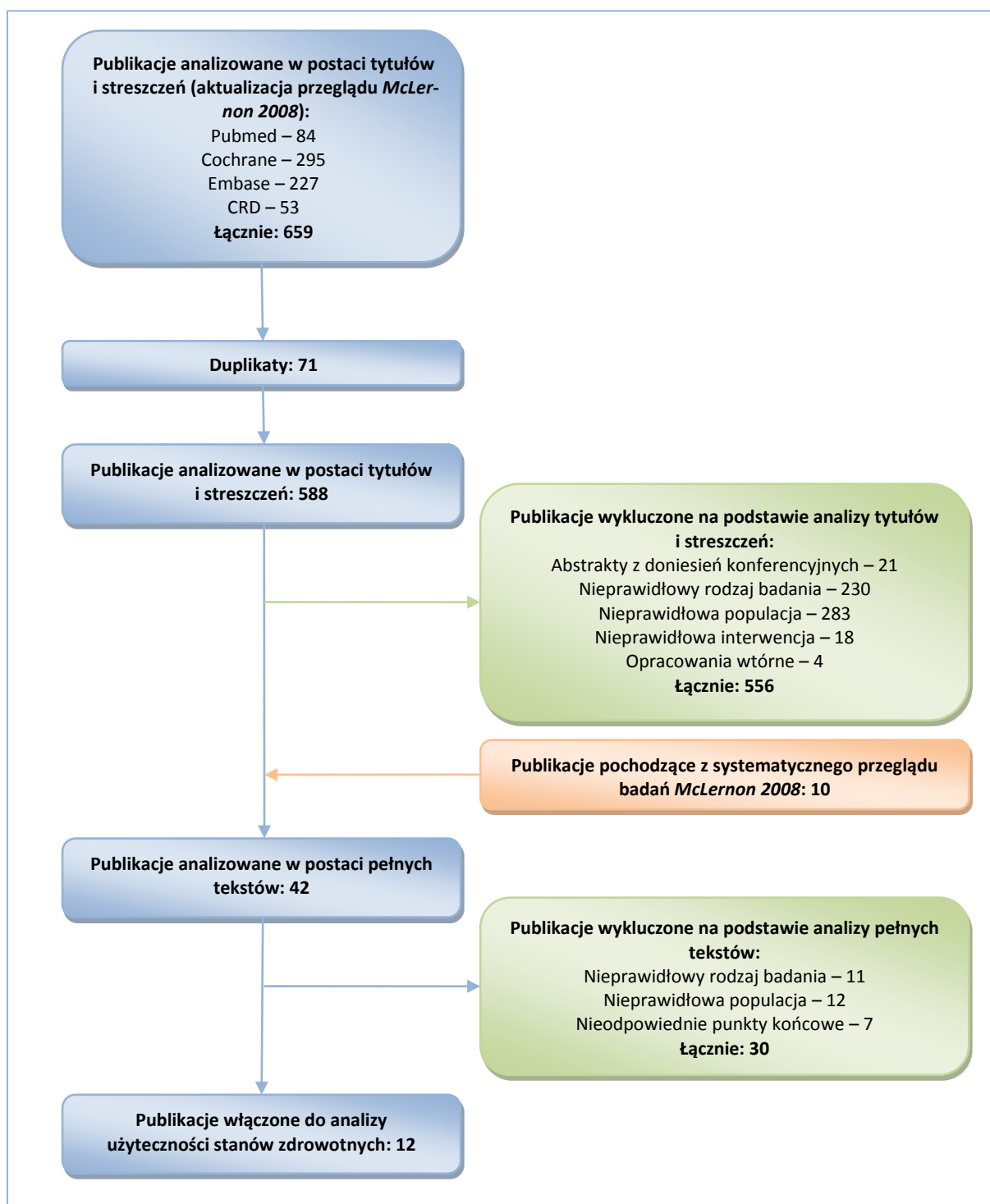
Poszukiwano badań, w których pomiarów użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, dla zdefiniowanych w niniejszym modelu stanów zdrowotnych występujących w przebiegu WZW C. Nie włączano publikacji przeglądowych, oraz badań, w których opisane użyteczności nie zostały oryginalnie obliczone, lecz jedynie przytoczone lub zaczerpnięte z danych literaturowych. Wykluczono również badania, w których nie podano końcowych indeksów użyteczności, nie wyróżniono poszczególnych stanów zdrowotnych lub też użyteczności obliczono u pacjentów z koinfekcją wirusa HIV.

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 84 trafień w bazie Medline, 295 trafienia w bazie The Cochrane Library, 195 trafień (+ 32 duplikatów) w bazie Embase oraz 31 trafień (+ 22 duplikaty) w bazie CRD. Do analizy włączono również 10 badań zidentyfikowanych w publikacji *McLernon 2008*.

Przeanalizowano tytuły i abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia. Ostatecznie do analizy włączono 12 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C (*Björnsson 2009, Chong 2003, Dusheiko 1995, Hsu 2009, Hsu 2012, John-Baptiste 2009, Lidgren 2007, Sherman 2004, Siebert 2001, Siebert 2003, Wong 1998, Wright 2006*).

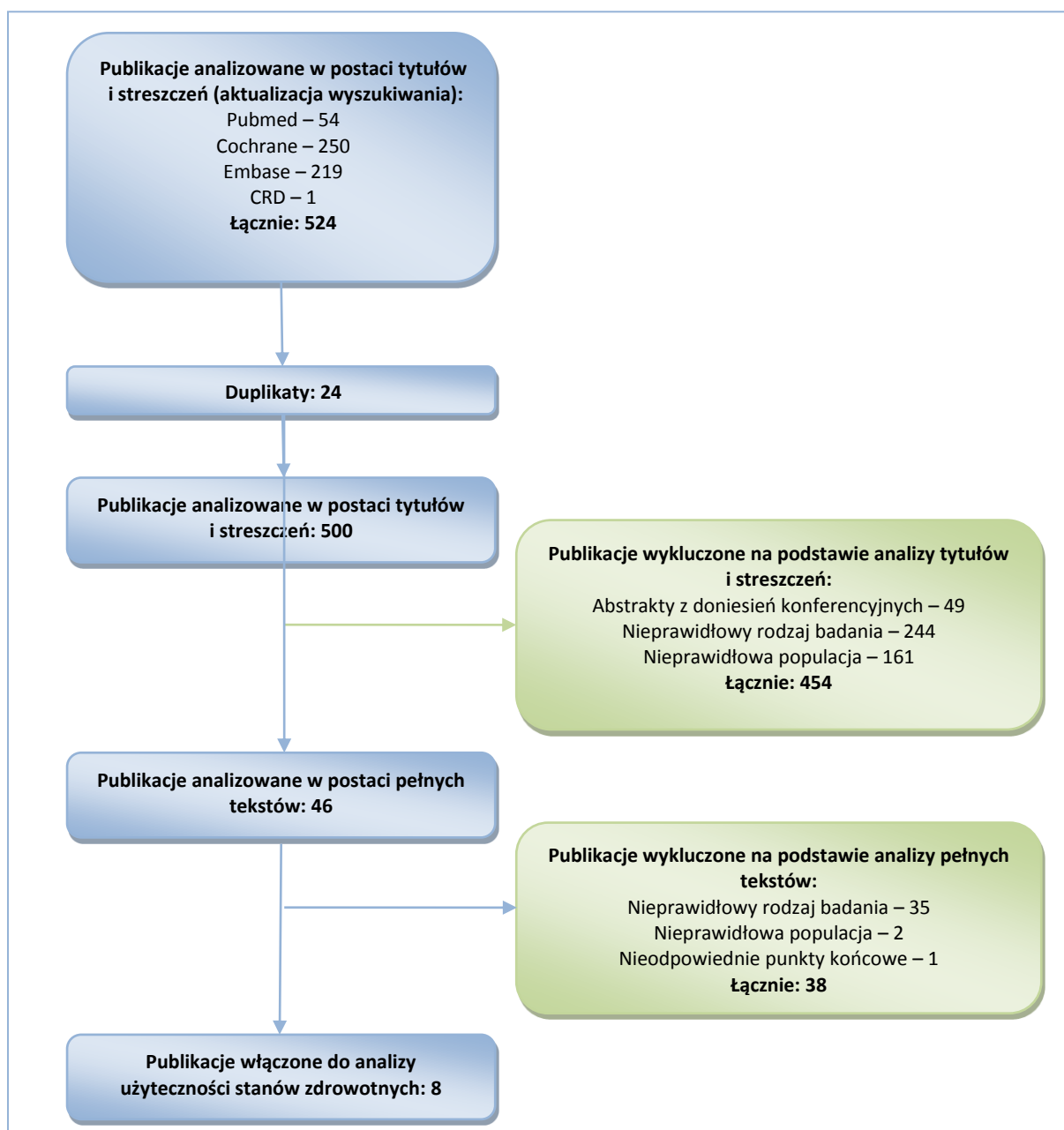
Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – wyszukiwanie pierwotne.



W dniu 3 września 2014 roku została wykonana aktualizacja wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Na poniższym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces aktualizacji wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – aktualizacja wyszukiwania.



W wyniku aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano 524 publikacje, z czego kryteria włączenia do przeglądu spełniło dodatkowo 8 publikacji: *El Houry 2014*, *Stepanova 2014* (dodatkowo abstrakt konferencyjny: *Younossi 2013*), *Younossi 2014*, *Turnes 2013*, *Samp 2014*, *Sherman 2013* oraz *Scalone 2013* (patrz: Tabela 28).

Poniżej zamieszczono krótki opis badań włączonych do analizy w wyniku pierwotnego wyszukiwania.

Publikacja *Wright 2006*, będąca raportem HTA dotyczącym leczenia przeciwwirusowego w warunkach brytyjskich, zawiera ocenę ekonomiczną terapii interferonem α w skojarzeniu z rybawiryną

w porównaniu z brakiem leczenia u chorych z łagodnym WZW C. Na potrzeby analizy kosztów-żyteczności wśród pacjentów będących na różnych etapach zaawansowania WZW typu C przeprowadzono ocenę, opartą na preferencjach, jakości życia związanej ze zdrowiem, stosując do tego celu kwestionariusz *EuroQol 5 dimension* (EQ-5D). Dla stanu łagodnego WZW C badanie użyteczności przeprowadzono równoległe z badaniem RCT (*UK Mild HCV trial*) na grupie 182 pacjentów (130 wypełniło kwestionariusze na wszystkich etapach badania). Dla stanu umiarkowanego WZW C i marskości przeprowadzono oddzielne badanie obserwacyjne w grupie 302 pacjentów; ze względu na zbyt małą próbę pacjentów reprezentujących stany niewyrównanej marskości i raka wątrobowokomórkowego, wartości użyteczności dla tych stanów zaczerpnięto z badania *Ratcliffe 2002*, z którego pochodzą również wartości użyteczności dla stanu po przeszczepieniu wątroby.

W badaniu *Chong 2003* oceniono użyteczności bezpośrednio u chorych zarażonych wirusem HCV stosując alternatywne techniki pomiarowe: *Visual Analog Scale* (VAS), metodę loterii (*Standard Gamble; SG*) oraz kwestionariusze *Health Utility Index Mark 3* (HUI 3) i *EuroQol Index* (EQ_{Index}). 193 pacjentów biorących udział w badaniu sklasyfikowano na podstawie stopnia zaawansowania choroby. W ten sposób wyróżniono 7 stanów zdrowotnych, dla których dokonano pomiaru użyteczności: 1) brak biopsji (lub biopsja bez oznak marskości wykonana ponad 2 lata przed badaniem), 2) łagodna i umiarkowana postać WZW C, 3) wyrównana marskość wątroby, 4) niewyrównana marskość, 5) rak wątrobowokomórkowy (HCC), 6) przeszczep wątroby oraz 7) SVR po terapii IFN ± RBV. Ze względu na brak różnic w wartościach użyteczności u pacjentów, u których przeszczep wątroby wykonany był w czasie dłuższym lub krótszym niż 1 rok od pomiaru użyteczności, obie te grupy przedstawiono łącznie.

W publikacji *Dusheiko 1995* zaprezentowano jedno z pierwszych badań dotyczących oceny kosztów-efektywności leczenia interferonem alfa chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C. Użyteczności zastosowane w badaniu oszacowano arbitralnie na podstawie oceny klinicznej dla 4 zdefiniowanych stanów zdrowotnych: 1) zaawansowane stadia choroby, 2) marskość, 3) przewlekłe WZW oraz 4) wyleczona infekcja.

W badaniu *Sherman 2004* ocenę użyteczności stanów zdrowotnych przeprowadzono przy pomocy bezpośrednich metod pomiaru: skalowania (RS), handlowania czasem (TTO) i loterii (SG). 124 pacjentów z HCV zostało przebadanych przez jednego doświadczonego badacza. Dane pacjentów z koinfekcją HIV oraz chorych po przeszczepie wątroby analizowano oddzielnie. Użyteczności oszacowano dla następujących stanów zdrowotnych: 1) biopsja wątroby bez oznak marskości, 2) biopsja wątroby potwierdzająca marskość, 3) wyrównana marskość z normalnym lub zbliżonym do normalnego stężeniem ALT, 4) wyrównana marskość z podwyższonym stężeniem ALT, 5) niewyrównana marskość,

6) wyrównana marskość, w trakcie leczenia IFN α \pm RBV, 7) wyrównana marskość, wcześniej leczenia IFN α \pm RBV, 8) po przeszczepie wątroby oraz 9) HCV z koinfekcją HIV.

W doniesieniu konferencyjnym *Siebert 2001* przedstawiono oszacowania użyteczności stanów zdrowia zmierzone bezpośrednio wśród 348 pacjentów z przewlekłym WZW typu C. Zastosowano cztery metody pomiaru użyteczności: przekształcona przy pomocy transformacji Torrance'a RS, TTO, SG oraz EQ-5D. W badaniu przedstawiono wartości uzyskane przy pomocy metody RS i EQ-5D (które wykazywały korelację ze stopniem ciężkości choroby) dla następujących stanów zdrowotnych: 1) łagodne WZW C, 2) umiarkowane WZW C, 3) wyrównana marskość, 4) niewyrównana marskość oraz 5) przeszczep wątroby.

Badanie *Siebert 2003* jest analizą farmakoekonomiczną oceniającą efektywność kosztów terapii pegIFN α -2b + RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z WZW typu C. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) łagodne przewlekłe WZW C, 2) umiarkowane przewlekłe WZW C, 3) wyrównana marskość wątroby, 4) niewyrównana marskość wątroby, 5) wystąpienie raka wątrobowokomórkowego, 6) stan po przeszczepie wątroby. W analizie wykorzystano użyteczności opisane we wcześniejszej publikacji autorów (patrz wyżej: *Siebert 2001*). Dodatkowo autorzy wprowadzili mnożniki użyteczności, pozwalające uwzględnić utratę jakości życia chorych w trakcie różnych schematów leczenia, wynoszące w wariacie podstawowym 0,95 dla terapii IFN z rybawiryną oraz 0,90 dla terapii dwulekowej z udziałem pegIFN z rybawiryny.

Publikacja *Wong 1998* przedstawia analizę kosztów-efektywności różnych schematów leczenia przeciwwirusowego, w zależności od genotypu wirusa, ilościowej oceny RNA wirusa oraz histologicznego zaawansowania zmian w wątrobie. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) łagodne WZW typu C, 2) umiarkowane WZW typu C, 3) marskość wyrównana, 4) rak wątrobowokomórkowy, 5) wodobrzusze wrażliwe na leczenie diuretykami, 6) wodobrzusze odporne na diuretyki, 7) krwawienie z żyłaków przełyku, 8) encefalopatia wątrobowa. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych przyjętych w modelu zostały dobrane na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów.

W publikacji *Björnsson 2009* przedstawiono ocenę jakości życia chorych w różnych stadiach zaawansowania przewlekłego WZW typu C. Analizę przeprowadzono w grupie 472 chorych, w tym 339 z zakażeniem HCV (w tym 158 z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby, 76 z wyrównaną marskością wątroby, 53 z marskością niewyrównaną, 52 bez marskości po uzyskaniu SVR) oraz 133 osób z grup kontrolnych bez infekcji HCV (32 z marskością wyrównaną i 101 z marskością niewyrów-

naną). Badani z przewlekłym WZW typu C wypełniali dwa kwestionariusze oceny jakości życia: SF-36 oraz EQ-5D.

Autorzy badania *Hsu 2012* przeanalizowali dane dotyczące jakości życia, zebrane od 751 chorych na przewlekłe WZW C przy pomocy kwestionariuszy HUI 2/3 i Hepatitis Quality of Life Questionnaire (rozszerzonej wersji kwestionariusza SF-36 o pytania specyficzne dla infekcji HCV) oraz z użyciem metody handlowania czasem. Analizy zostały przeprowadzone przy pomocy metody regresji liniowej z uwzględnieniem wpływu wieku, wykształcenia, stanu cywilnego, przychodu oraz chorób współistniejących. W badaniu wyróżniono następujące grupy chorych: 1) przewlekłe zakażenia, 2) osoby, które uzyskały negatywną wiręmię, 3) chorzy w trakcie leczenia przeciwwirusowego, 4) pacjenci z marskością, 5) chorzy z HCC powstałym na tle infekcji HCV, 6) osoby po przeszczepie wątroby.

Dane przedstawione przez autorów kolejnych dwóch publikacji, *Hsu 2009* oraz *John-Baptiste 2009*, zgromadzone zostały w ramach dużego projektu badawczego, mającego na celu wielowymiarową ocenę wpływu zakażenia HCV na jakość życia chorych.

W publikacji *Hsu 2009* zaprezentowano wyniki analizy dotyczącej jakości życia osób z przewlekłym WZW typu C w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Autorzy przeprowadzili ankietowe badanie przy pomocy kwestionariuszy SF-6D, HUI 2 oraz HUI 3, a także instrumentu TTO, obejmujące 197 chorych bez marskości wątroby, 17 z marskością wyrównaną oraz 57 z marskością niewyrównaną.

Autorzy publikacji *John-Baptiste 2009* ocenili, przy pomocy kwestionariuszy TTO, SF-6D, HUI 2 i HUI 3, jakość życia związana ze zdrowiem w grupie 235 chorych na przewlekłe WZW typu C po przebytych leczeniu przeciwwirusowym, w tym 133 pacjentów z SVR oraz 102, którzy nie uzyskali negatywizacji wiręmię. Pacjenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariuszy osobiście w szpitalu, przesłanie ich drogą elektroniczną lub też telefonicznie uzupełnienie poprzez ankietera.

Badanie *Lidgren 2007* jest analizą farmakoekonomiczną kosztów-użyteczności zastosowania różnych strategii terapii WZW C opartych na pegylowanym interferonie oraz rybawirynie, w zależności od genotypu wirusa. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) przewlekłe WZW typu C, 2) wyrównana marskość wątroby, 3) marskość niewyrównana, 4) rak wątrobowokomórkowy, 5) pierwszy rok po przeszczepie wątroby, 6) kolejne lata po przeszczepie wątroby. Wykorzystane w modelu użyteczności dla stanu przewlekłego WZW typu C pochodziły z ankietowego badania, przeprowadzonego przy użyciu kwestionariusza SF-36 wśród 147 chorych z populacji szwedzkiej, przy czym wyniki na skali SF-36 przekształcono na miarę użyteczności w oparciu o

uprzednio publikowany model (*Lundberg 1999*). Dane dotyczące pozostałych stanów zdrowotnych występujących w modelu zostały odnalezione w ramach przeglądu literatury.

Pochodzące z odnalezionych badań oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych występujących w WZW typu C przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności*	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu												
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Rak wątrobowo-komórkowy (HCC)	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C Podczas terapii przeciwwirusowej	Umiarkowane WZW C	Marskość
Chong 2003	VAS,		0,74		0,7	0,65	0,57	0,55		0,65				
	SG,		0,86		0,79	0,8	0,6	0,72		0,73				
	HUI 3,		0,77		0,73	0,74	0,69	0,51		0,7	-	-	-	
	EQ-5D		0,83		0,76	0,74	0,66	0,65		0,69				
Dusheiko 1995	oszacowane arbitralnie		0,9		0,8	0,5	0,2	0,2		-	-	-	-	-
Sherman 2004	RS,				0,67	0,65	0,66			0,62				0,6
	TTO,	-	-	-	0,85	0,9	0,72	-	-	0,81	-	-	-	0,86 #
	SG				0,81	0,83	0,72			0,72				0,84
Siebert 2001	RS EQ-5D	-	-	-	0,95 0,83	0,92 0,76	0,89 0,74	0,81 0,72	0,81	0,86 0,79	-	-	-	-
Siebert 2003	VAS, EQ-5D, oszacowania ekspertów	-	-	-	0,95		0,89	0,81	0,81	0,86	-		0,95 – IFN 0,9 – pegIFN (mnożniki użyteczności [#])	
Wong 1998	SG, TTO (ocena ekspertów)	0,98	0,92	-	0,93	0,87	0,82	0,75 0,52 0,53 0,55	\$	0,55	-	-	-	-
Wright 2006	EQ-5D	0,82	0,72	-	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	-	0,65 [#]	0,55 [#]	-
Björnsson 2009	EQ-5D		0,792	-		0,811	0,749	0,656			-	-	-	-
Hsu 2012	TTO,		0,88		0,8	0,78		0,78		0,8			0,81	
	HUI 2,		0,8		0,73	0,69		0,72		0,75			0,71	
	HUI 3,		0,7		0,57	0,51		0,56		0,64			0,52	
	SF-6D		0,71		0,66	0,61		0,61		0,65			0,62	

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności*	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu												
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Rak wątrobowo-komórkowy (HCC)	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C Podczas terapii przeciwwirusowej	Umiarkowane WZW C	Marskość
<i>Hsu 2009</i>	TTO, HUI 2, HUI 3, SF-6D	-	-	-	0,82 0,76 0,62 0,67	-	0,84 0,71 0,56 0,61	0,76 0,72 0,55 0,63	-	-	-	-	-	-
<i>John-Baptiste 2009</i>	HUI 2, HUI 3, SF-6D, TTO	-	0,8 0,7 0,71 0,89	-	-	0,74 0,58 0,65 0,84	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Lidgren 2007</i>	SF-12	-	-	-	0,87	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>El Khoury 2014</i>	SF-6D	-	-	-	0,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Stiepanova 2014^{##}</i>	SF-6D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	wyjściowo: 0,716 ^{^^} follow-up tydz. 12: 0,696 ^{^^}	-
<i>Younossi 2014</i>	EQ-5D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	wyjściowo: 0,755 ^{^^} 0,771-0,650 ^{^^}	-
<i>Turnes 2013</i>	EQ5D	-	do 44 r. ż.: 0,91 do 54 r. ż.: 0,84 do 64 r. ż.: 0,78 do 74 r. ż.: 0,78 od 75 r. ż.: 0,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Samp 2014</i>	EQ-5D EQ-VAS	-	0,873 [♣]	-	0,764 [♣] 65,85 [♣]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sherman 2013</i>	EQ-5D	-	-	-	-	-	0,90	-	-	-	-	-	Po 4 tyg: 0,85 ^{♣, ♣} Po 12 tyg: 0,82 ^{♣, ♣}	-
<i>Scalone 2013</i>	EQ-5D-3L EQ-5D-5L VAS	-	-	-	0,823 [♣] 0,840 [♣] 69,6 [♣]	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* - zastosowane metody pomiarowe: EQ_{Index} – EuroQol_{Index}, EQ-5D – EuroQol 5 dimensions, HUI 2 / 3 – Health Utility Index Mark 2 /3, RS – rating scale, SF-6D – short form 6 dimensions, SF-12 – short form 12, SG – standard gamble, TTO – time trade-off, VAS – visual analog scale;

- standardowe leczenie (terapia IFN lub pegIFN z lub bez RBV);

§ - stan zdekompensowanej marskości rozbity na szereg stanów zdrowotnych: wodobrzusze – wrażliwe oraz odporne na działanie diuretyków, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku;

^ terapia sofosbuvir + pegylated interferon + ribawirin;

^^Terapia IFN +RBV przez 24 tyg.;

dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny do publikacji: *Younossi 2013*;

^o stopień ciężkości choroby nie został określony.

W tabeli przedstawiono użyteczności jedynie dla stanów zdrowotnych obecnych w modelu, należy jednak zauważyć, że w części opisywanych badań źródłowych wyróżniono dodatkowe stany, dla czytelności nieobjęte powyższym zestawieniem. Do oceny jakości życia chorych z WZW typu C autorzy analizowanych publikacji wykorzystali liczne narzędzia pomiarowe. Najczęściej używanymi były: EQ-5D wykorzystane w analizach *Björnsson 2009, Wright 2006, Siebert 2001, Siebert 2003, Chong 2003, Turnes 2013, Younossi 2014, Samp 2014, Sherman 2013, Scalone 2013*; TTO zastosowane przez autorów publikacji *Hsu 2009, Hsu 2012, Sherman 2004 i Wong 1998* oraz HUI 3 (z ang. *Health Utility Index Mark 3*) wykorzystane w publikacjach *Chong 2003, Hsu 2009, Hsu 2012* oraz *John-Baptiste 2009*. Rzadziej wykorzystywano skale HUI 2 (*Hsu 2009, Hsu 2012, John-Baptiste 2009*), metodę loterii (*Chong 2003, Sherman 2004, Wong 1998*), RS (*Sherman 2004, Siebert 2001*), SF-6D (*Hsu 2009, Hsu 2012, El Khoury 2014*) oraz VAS (*Chong 2003, Siebert 2003*).

Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przewlekłego WZW typu C wskazują generalnie na obniżoną jakość życia chorych w zaawansowanych stadiach choroby wątroby oraz podczas trwania terapii przeciwwirusowych, choć zakres redukcji użyteczności uzyskiwany w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. Szczególnie niskie wartości użyteczności w zaawansowanych stanach choroby pochodzą z oszacowań ekspertów (*Dusheiko 1995, Wong 1998*), podczas gdy badania jakości życia w populacji chorych z WZW C wskazują na słabszy – w porównaniu z oceną ekspertów – związek między użytecznością a stanem klinicznym. Istotną korelację między zaawansowaniem choroby a użytecznością zaobserwowano m.in. w badaniu *Siebert 2001*, choć jedynie w ocenie za pomocą EQ-5D i RS. Z kolei w badaniu *Björnsson 2009* nie wykazano różnic w jakości życia między chorymi zakażonymi HCV a pacjentami wyleczonymi (z SVR), a numeryczne różnice w indeksach użyteczności EQ-5D między poszczególnymi stanami były względnie niewielkie. Podobnie mniej znaczący, niż wynikałoby z pierwotnych oszacowań bazujących na opiniach ekspertów, wpływ stopnia zaawansowania choroby na ogólną użyteczność obserwowano w badaniach *Chong 2003, Hsu 2009* i *Hsu 2012* wskazując, że obniżenie użyteczności wyjaśniane jest przede wszystkim czynnikami demograficznymi (wiek), społecznymi (dochody, stan cywilny) oraz współwystępowaniem innych chorób. W metaanalizie badań włączonych do przeglądu systematycznego *McLernon 2008* średnie użyteczności EQ-5D w stanach zdrowotnych WZW C wyniosły odpowiednio: 0,75 w umiarkowanym WZW C, 0,75 w marskości wyrównanej, 0,67 w marskości niewyrównanej i 0,71 w stanie po przeszczepieniu wątroby. Jak wskazują autorzy, oszacowania użyteczności różnią się istotnie w zależności od metod pomiaru (pośrednie vs bezpośrednie), badanej grupy (panel ekspertów vs pacjenci) oraz przyjętej perspektywy pomiaru użyteczności (chorzy vs społeczeństwo).

Pomiaru użyteczności u chorych wyleczonych, z podziałem na stadia włóknienia wątroby (łagodne vs umiarkowane), dokonano w publikacjach *Wright 2006* i *Wong 1998*, a zakres podanych wartości był szeroki (0,82-0,98 dla łagodnego WZW C, 0,72-0,92 dla umiarkowanego WZW C). Dodatkowe ograniczenia oszacowań u chorych z SVR wynikają z metody pomiaru (panel ekspertów; *Wong 1998*) lub krótkiego horyzontu obserwacji i bardzo nielicznej próby badanych (*Wright 2006*). W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono oddzielnego oszacowania użyteczności u chorych wyleczonych z marskością wątroby.

1.6.2.7.2 Wartości przyjęte w modelu – faza leczenia przeciwwirusowego

Leczenie przeciwwirusowe w schematach dwu- i trójlekowym wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych, znacząco wpływających na jakość życia związaną ze zdrowiem. Do najczęstszych epizodów AEs zalicza się zmęczenie, depresję, zaburzenia snu, drażliwość, reakcje skórne, duszność oraz działania hematologiczne takie jak neutropenia, anemia i trombocytopenia (*EASL 2014*). Celem uwzględnienia wpływu terapii przeciwwirusowej na jakość życia chorych, w fazie leczenia przeciwwirusowego w modelu uwzględniono specyficzne dla danej terapii użyteczności mierzone w okresie terapii. Tym celu wykorzystano dane HRQoL, pochodzące z badań RCT II i III fazy dla terapii trójlekowych stosowanych u chorych z genotypem 1 HCV.

Użyteczności w fazie leczenia w modelu dla genotypu 4 przyjęto na tym samym poziomie jak dla genotypu 1, co jest uzasadnione jednakowymi schematami dawkowania i czasem trwania terapii w obu genotypach oraz brakiem pomiaru HRQoL w badaniu *RESTORE*.

Redukcję użyteczności w okresie leczenia symeprewirem oszacowano w oparciu o dane z badań RCT II i III fazy, włączonych do analizy klinicznej: *QUEST-1* i *QUEST-2* w populacji wcześniej nieleczonej oraz *ASPIRE* i *PROMISE* w populacji uprzednio leczonej przeciwwirusowo. Użyteczności te obliczono dla każdego z badań poprzez porównanie użyteczności wyjściowej (w dniu 1.) ze średnim HRQoL w okresie leczenia (w tyg. 4-48), a następnie obliczono średnie ważone z badań (oddzielnie dla subpopulacji *naïve* i *experienced*).

Tabela 29. Redukcja użyteczności w trakcie leczenia SMV w badaniach klinicznych (obliczenia na podst. danych z poziomu pacjenta).

Leczenie	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>naïve</i>)			Pacjenci wcześniej leczeni (<i>experienced</i>)		
	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Źródło	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Źródło
SMV/PR	■	■	<i>QUEST-1</i>	■	■	<i>ASPIRE</i>
PR	■	■		■	■	
SMV/PR	■	■	<i>QUEST-2</i>	■	■	<i>PROMISE</i>

Leczenie	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>naïve</i>)			Pacjenci wcześniej leczeni (<i>experienced</i>)		
	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Źródło	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Źródło
PR	██████			██████		
SMV/PR – średnia		██████	QUEST-1 & QUEST-2		██████	ASPIRE & PROMISE

* średnia ważona odwrotnością wariancji

** średnia ważona, gdzie wagę dla badania ASPIRE stanowiła proporcja chorych z nawrotem (40,8%; zob. Tabela 7), a wagę dla badania PROMISE – proporcja chorych z częściową odpowiedzią / brakiem odpowiedzi (59,2%); uzasadnieniem dla przyjętych wag jest fakt, że do badania ASPIRE włączano wyłącznie chorych z nawrotem, a do PROMISE – wyłącznie chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi

Redukcje użyteczności dla terapii dwu- i trójlekowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Redukcja użyteczności w pierwszych 48 tygodniach modelu.

Leczenie	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>naïve</i>)		Pacjenci wcześniej leczeni (<i>experienced</i>)	
	Zmiana wzgl. PR	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Zmiana wzgl. <i>Baseline</i>
PR	█	██████	█	██████
SMV/PR	██████	██████	██████	██████

Ostatecznie, bezwzględne użyteczności w fazie leczenia przeciwwirusowego obliczono jako sumę użyteczności podstawowych (tj. bez leczenia) dla danego stopnia włóknienia, wynoszące odpowiednio 0,77 (F0/F2), 0,66 (F3) i 0,55 (F4), oraz zmiany użyteczności w okresie leczenia. Zestawienie wartości w analizie podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zestawienie użyteczności w pierwszych 48 tygodniach modelu.

Stadium zwłóknienia	Wartość <i>baseline</i> (bez leczenia)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>naïve</i>)		Pacjenci wcześniej leczeni (<i>experienced</i>)	
		SMV/PR	PR	SMV/PR	PR
F0-F2	0,77	██████	██████	██████	██████
F3	0,66	██████	██████	██████	██████
F4	0,55	██████	██████	██████	██████

Jako że porównanie inhibitorów proteazy przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów (zakładając równoważną skuteczność kliniczną), użyteczności w okresie leczenia TPV/PR i BOC/PR przyjęto na poziomie terapii SMV/PR (w modelu globalnym, gdzie porównanie inhibitorów przeprowadzono w ramach analizy kosztów-użyteczności, wykorzystano oddzielne oszacowania użyteczności w okresie leczenia dla każdego schematu trójlekowego). Należy zaznaczyć, że ze względu na charakter porównania terapii trójlekowych (CMA), prezentacja wyników klinicznych dla strategii TPV/PR i BOC/PR ograniczała się do analizy kosztów-konsekwencji.

W modelu przyjęto założenie, że obniżenie użyteczności w związku z terapią przeciwwirusową będzie występowało w pierwszych 48 tygodniach modelu, co jest zgodne z horyzontem obserwacji HRQoL w badaniach RCT wykorzystanych w obliczeniach. Poprawa w zakresie jakości życia, uzyskana przez chorego w wyniku skutecznego leczenia przeciwwirusowego, odzwierciedlona jest w takiej sytuacji dopiero w drugim roku symulacji.

1.6.2.7.3 Wartości przyjęte w modelu – faza naturalnej progresji choroby

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowotnych (po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego) zaczerpnięto z badania *Wright 2006*. Użyteczności oszacowano pierwotnie na potrzeby analizy kosztów-użyteczności standardowej terapii przeciwwirusowej w łagodnym WZW typu C w Wielkiej Brytanii, a następnie wykorzystano m.in. w późniejszych adaptacjach modelu ekonomicznego na potrzeby NICE (*Shepherd 2007, Hartwell 2011*). Badanie *Wright 2006* uznano za wiarygodne i odpowiadające rozważanemu problemowi zdrowotnemu źródło danych, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- Dane dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłym WZW typu C w populacji polskiej nie są dostępne;
- Stadia przewlekłego WZW typu C, dla których szacowano użyteczności, w największym stopniu spośród zidentyfikowanych badań odpowiadały stanom zdrowotnym niniejszego modelu;
- Pomiaru użyteczności dokonano w oparciu o badanie na próbie chorych na przewlekłe WZW typu C (badanie RCT i oddzielne badanie obserwacyjne), podczas gdy w większości (zwłaszcza starszych) analiz ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego użyteczności pochodziły z mniej wiarygodnych oszacowań ekspertów;
- Użyteczności szacowano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, opartej na preferencjach (i w związku z tym szeroko wykorzystywanej w analizach kosztów-użyteczności) miary jakości życia związanej ze zdrowiem;
- Badanie stanowiło źródło danych dotyczących użyteczności w większości najnowszych analiz kosztów-użyteczności, w tym analiz ekonomicznych terapii przeciwwirusowej przeprowadzonych dla NICE (*Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*).

Zestawienie wartości wykorzystanych w wariacie podstawowym analizy przedstawia **Tabela 32**.

Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowotnych wykorzystane w modelu.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
SVR z łagodnego WZW C	0,82	Założenie wzrostu użyteczności o

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	0,05 względem stanu bez SVR (na podst. <i>Hartwell 2011</i> i <i>Wright 2006</i>)
SVR z marskości wątroby	0,60	
Łagodne WZW C (F0-F2)	0,77	<i>Wright 2006</i>
Umiarkowane WZW C (F3)	0,66	<i>Wright 2006</i>
Marskość wątroby (F4)	0,55	<i>Wright 2006</i>
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	<i>Wright 2006</i>
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	<i>Wright 2006</i>
Przeszczep wątroby	0,45	<i>Wright 2006</i>
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	<i>Wright 2006</i>

Użyteczności stanów zdrowotnych przyjęto jako wspólne dla genotypu 1 i 4.

W poniższej tabeli przedstawiono zakres wartości rozważany w analizie wrażliwości w wariantach minimalnych i maksymalnych użyteczności. Skrajne oszacowania stanowią – w miarę dostępności danych – dolne i górne granice 95% przedziałów ufności dla średnich wartości. W przypadkach, gdy przedziały ufności nie były bezpośrednio podane w publikacjach źródłowych, dokonano obliczeń własnych w oparciu o inne dane – odchylenia standardowe, błędy standardowe lub liczebność próby.

Tabela 33. Minimalne i maksymalne użyteczności stanów zdrowotnych rozważane w analizie wrażliwości.

Stan zdrowotny	Podstawowa użyteczność	Min. użyteczność	Max. użyteczność	Źródło obliczeń
SVR z łagodnego WZW C	0,82	0,79	0,85	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	0,65	0,77	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
SVR z marskości wątroby	0,60	0,49	0,71	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
Łagodne WZW C	0,77	0,74	0,80	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=185), średniej (0,77) i SD (0,22)
Umiarkowane WZW C	0,66	0,60	0,72	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=71), średniej (0,66) i SD (0,25)
Wyrównana marskość wątroby	0,55	0,44	0,66	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=40), średniej (0,55) i SD (0,34)

Stan zdrowotny	Podstawowa użyteczność	Min. użyteczność	Max. użyteczność	Źródło obliczeń
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	0,40	0,50	95% CI; ponieważ w publikacji <i>Wright 2006</i> oraz w pierwotnym źródle danych (<i>Ratcliffe 2002</i>) nie przedstawiono miar rozrzutu wokół średnich dla podgrupy chorych z WZW typu C (N=64), przedziały ufności oszacowano przyjmując odchylenie standardowe na poziomie SD dla wartości EQ-5D (po 24 mies. obserwacji po przeszczepie) w łącznej grupie badanych (N=209); odchylenie to, obliczone na podstawie liczebności i 95% CI, wyniosło 0,22
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	0,40	0,50	
Przeszczep wątroby	0,45	0,40	0,50	
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	0,62	0,72	

1.6.2.8 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - inhibitory proteazy (symeprewir, telaprewir, boceprewir)
 - terapia dwulekowa (pegylowany interferon alfa, rybawiryna)
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Zgodnie z przyjętą perspektywą, ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł.

1.6.2.8.1 Koszty leków przeciwwirusowych

1.6.2.8.1.1 Ceny jednostkowe leków

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsulek 150 mg) w wykazie leków refundowanych

w programach lekowych, wynosi [REDACTED] (cena oficjalna). Obliczenie urzędowej ceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]
Olysio	7 kapsułek a 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w wariantach:

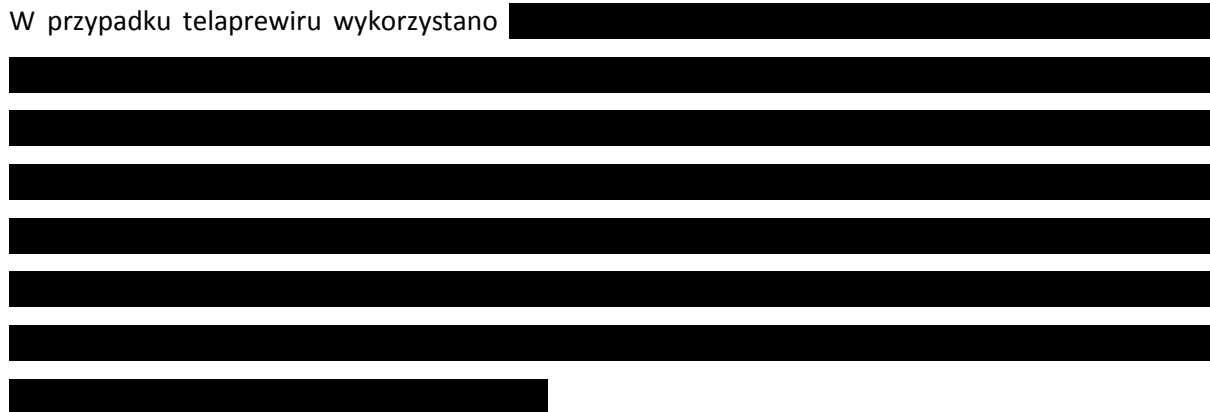
- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

W analizie bez uwzględnienia RSS, ceny leków przeciwwirusowych przyjmowano na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014).

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka, cenę produktu Olysio® założono na poziomie [REDACTED] za opakowanie (zgodną z proponowanym RSS), a ceny efektywne refundowanych leków przeciwwirusowych obliczano na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, publikowanych comiesięcznie przez centralę NFZ w formie Komunikatów DGL. Zamieszczone w komunikatach NFZ liczby i wartości zrefundowanych opakowań umożliwiają oszacowanie realnych efektywnych cen opakowania jednostkowego, potencjalnie odzwierciedlających niektóre instrumenty dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę, że instrumenty podziału ryzyka stanowią informację poufną, informacje zamieszczone w komunikatach NFZ są jedynym ogólnie dostępnym źródłem oszacowania cen dla płatnika po uwzględnieniu RSS. W analizie wykorzystano średnie wartości refundacji za opakowania jednostkowe, pochodzące

z ostatniego dostępnego komunikatu, tj. narastająco za okres od początku roku do maja 2014 r. (Komunikat DGL 29/08/2014). Ponieważ w przypadku boceprewiru średnia cena efektywna wg komunikatu NFZ była wyższa w ww. okresie od urzędowego limitu finansowania produktu Victrelis® (14 184,03 zł vs 14 105,28 zł), w analizie przyjęto konserwatywnie cenę niższą (urzędową) zakładając, że cena efektywna nie może przekraczać limitu finansowania.

W przypadku telaprewiru wykorzystano



Zestawienie zbiorcze cen jednostkowych: urzędowych (wykorzystanych w analizie bez uwzględnienia RSS) i realnych (wykorzystanych w analizie z RSS) uwzględnionych leków przeciwwirusowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Grupa leków	Lek	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			Urzędowa (wariant bez RSS)	Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir	7 kaps. × 150 mg		
	Telaprewir	28 tabl. × 375 mg	10 330,74 zł	
	Boceprewir	336 kaps. × 200 mg	14 105,28 zł	14 105,28 zł *
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	1 × 180 mcg	850,50 zł	812,76 zł
		1 × 50 mcg	311,85 zł	294,04 zł
	Peginterferon alfa-2b	1 × 80 mcg	498,96 zł	474,67 zł
		1 × 100 mcg	623,70 zł	594,54 zł
		1 × 120 mcg	748,44 zł	712,57 zł
		1 × 150 mcg	935,55 zł	887,52 zł
Rybawiryna	Copegus®	168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	0,18 zł
	Rebetol®	140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	2,13 zł

1.6.2.8.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków

Preparaty inhibitorów proteazy – symeprewiru (Olysio®), telaprewiru (Incivo®) i boceprewiru (Victrelis®) są stosowane doustnie pod postacią tabletek lub kapsułek. Produkt Olysio® stosuje się raz na dobę w dawce 150 mg (jedna kapsułka). Produkt Incivo® należy podawać w dawce 1 125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) dwa razy na dobę, lub alternatywnie 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z posiłkiem (całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg). Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis® wynosi 800 mg (cztery kapsułki 200 mg), podawany doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (całkowita dawka dobową wynosi 12 kapsułek, czyli 2 400 mg). Jednostkowe opakowania produktów leczniczych Olysio® (7 kaps.) i Incivo® (42 tabl.) odpowiadają tygodniowej terapii jednego chorego, natomiast opakowanie Victrelis® (336 kaps.) pokrywa zapotrzebowanie na terapię czterotygodniową.

Zgodnie ze schematami dawkowania w programie lekowym, jak również odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych:

- interferon pegylowany alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną stosuje się w dawce 180 mcg raz w tygodniu;
- dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a (produkt Copegus®) u chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi: 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg oraz 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg;
- interferon pegylowany alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną stosuje się w dawce 1,5 µg/kg masy ciała / tydzień; w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;
- dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2b (produkt Rebetol®) - zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b.

Zasady dawkowania leków przeciwwirusowych w terapii dwu- i trójlekowej podsumowano poniższej w formie tabelarycznej.

Tabela 36. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.

Grupa leków	Lek	Dawkowanie	Źródło
-------------	-----	------------	--------

Grupa leków	Lek		Dawkowanie	Źródło
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir		150 mg / dz. (1 × 1 tabl. 150 mg)	PPL Olyσιο 2014
	Telaprewir		2 250 mg / dz. (3 × 2 tabl. 375 mg lub 2 × 3 tabl. 375 mg)	PPL Olyσιο 2014
	Boceprewir		2 400 mg / dz. (3 × 4 tabl. 200 mg)	PPL Olyσιο 2014
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a		180 mcg / tydz	PPL Olyσιο 2014
	Peginterferon alfa-2b		1,5 mcg/kg / tydz.	PPL Olyσιο 2014
Rybawiryna	Copegus® (stosowany z PegIFNα-2a)	m.c. <75 kg	1 000 mg / dz. (5 tabl. 200 mg)	PPL Olyσιο 2014
		m.c. ≥75 kg	1 200 mg / dz. (6 tabl. 200 mg)	
	Rebetol® (stosowany z PegIFNα-2b)	m.c. <65 kg	800 mg / dz. (4 tabl. 200 mg)	
		m.c. 65-80 kg	1 000 mg / dz. (5 tabl. 200 mg)	
		m.c. 81-105 kg	1 200 mg / dz. (6 tabl. 200 mg)	
	m.c. >105 kg	1 400 mg / dz. (7 tabl. 200 mg)		

Średnią cenę leków stosowanych w dawce zależnej od masy ciała chorego (PegIFN alfa-2b, rybawiry-na) obliczano w oparciu o dawkowanie określone w programie, charakterystyki produktów leczniczych (*ChPL PegIntron*, *ChPL Rebetol*, *ChPL Copegus*) oraz strukturę masy ciała w populacji polskich pacjentów leczonych w ramach programu w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*). Odsetki chorych otrzymujących poszczególne dawki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 37. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka pegIFNα-2b (ChPL PegIntron)
	n	%	
<40	0	0%	50 mcg
40-64	171	21%	80 mcg
65-75	257	32%	100 mcg
76-85	200	25%	120 mcg
86 i więcej	185	23%	150 mcg

Tabela 38. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka RBV
	n	%	
Produkt leczniczy Copegus®			
<75	428	53%	1 000 mg / d
75 i więcej	385	47%	1 200 mcg / d
Produkt leczniczy Rebetol®			

<65	171	21%	800
65-80	363	45%	1 000
81-105	255	31%	1 200
> 105	24	3%	1 400

Poniżej zestawiono koszty leków przeciwwirusowych w przeliczeniu na terapię tygodniową, kolejno w wariacie z uwzględnieniem (Tabela 39) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 40).

Tabela 39. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir	150 mg	████████	150 mg/d.	████████	████████
	Telaprewir	375 mg	████████	2250 mg/d.	████████	████████
	Boceprewir	200 mg	41,98 zł	2400 mg/d.	499,84 zł	3 526,32 zł
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	180 mcg	812,76 zł	180 mcg/tydz.	-	812,76 zł
		50 mcg	295,04 zł			
	Peginterferon alfa-2b	80 mcg	474,67 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 37)	-	665,03 zł *
		100 mcg	594,54 zł			
		120 mcg	712,57 zł			
Rybawiryne	Copegus®	200 mg	0,00 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 38)	0,01 zł	0,04 zł *
	Rebetol®	200 mg	0,02 zł		0,08 zł	0,55 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Tabela 40. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir	150 mg	████████	150 mg/d.	████████	████████
	Telaprewir	375 mg	245,97 zł	2250 mg/d.	1 475,82 zł	10 330,74 zł
	Boceprewir	200 mg	41,98 zł	2400 mg/d.	503,76 zł	3 526,32 zł
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	180 mcg	698,24 zł	180 mcg/tydz.	-	850,50 zł
		50 mcg	311,85 zł			
	Peginterferon alfa-2b	80 mcg	498,96 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 37)	-	699,11 zł *

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
		100 mcg	623,70 zł			
		120 mcg	748,44 zł			
		150 mcg	935,55 zł			
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 38)	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł		61,07 zł	427,47 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Ze względu na możliwość stosowania różnych rodzajów pegyloowanych interferonów (alfa-2a lub alfa-2b) zarówno w terapii dwu- i trójlekowej, koszt interferonu (i stosowanej z nim rybawiryny) w modelu obliczano jako średnią ważoną udziałami pegIFN α -2a (56,3%) i pegIFN α -2b (43,7%) w Polsce, oszacowanymi w ramach analizy danych z rejestru SMPT (Aestimo 2012a). Założono przy tym, że udział poszczególnych interferonów jest jednakowy dla każdej strategii leczenia przeciwwirusowego. Dla uproszczenia przyjęto ponadto, że udział interferonów nie różni się w subpopulacjach chorych wcześniej nieleczonych (*naïve*) i leczonych (*experienced*).

Preparaty interferonu pegylowanego są przeznaczone do wstrzykiwania podskórnego i mogą być stosowane samodzielnie przez chorego. Pozostałe preparaty wchodzące w skład terapii dwu- i trójlekowej (inhibitory proteazy, rybawiryna) są podawane drogą doustną. W związku z powyższym założono, że podanie leków w ramach programu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami płatnika, a leki mogą być wydawane chorym podczas rutynowych wizyt monitorujących.

1.6.2.8.1.3 Koszty pełnej terapii przeciwwirusowej

W poniższej tabeli przedstawiono koszty pełnej terapii przeciwwirusowej (bez uwzględnienia przerwań leczenia), obliczone na podstawie kosztów tygodniowych leków i schematów dawkowania określonych w programie lekowym, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Tabela 39) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 40). Koszty terapii SMV/PR i PR są wspólne dla obu rozważanych genotypów (1 i 4), natomiast strategie TPV/PR i BOC/PR dotyczą wyłącznie populacji z genotypem 1 HCV.

Tabela 41. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	PI	Peg-IFN	Rybawiryna	łącznie
Symeprewir/PR				
SMV12PR24	■	17 958 zł	6 zł	■

Schemat leczenia	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	PI	Peg-IFN	Rybawiryna	łącznie
SMV12PR48	█	35 916 zł	13 zł	█
Telaprewir/PR				
TVR12PR24	█	17 958 zł	6 zł	█
TVR12PR48	█	35 916 zł	13 zł	█
Boceprewir/PR				
BOC24PR28	84 632 zł	20 951 zł	7 zł	105 590 zł
BOC32PR48	112 842 zł	35 916 zł	13 zł	148 771 zł
BOC44PR48	155 158 zł	35 916 zł	13 zł	191 087 zł
PR				
PR48	0 zł	35 916 zł	13 zł	35 929 zł

Tabela 42. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	PI	Peg-IFN	Rybawiryna	łącznie
Symeprewir/PR				
SMV12PR24	█	18 826 zł	10 608 zł	█
SMV12PR48	█	37 651 zł	21 216 zł	█
Telaprewir/PR				
TVR12PR24	123 969 zł	18 826 zł	10 608 zł	153 402 zł
TVR12PR48	123 969 zł	37 651 zł	21 216 zł	182 836 zł
Boceprewir/PR				
BOC24PR28	84 632 zł	21 963 zł	12 376 zł	118 971 zł
BOC32PR48	112 842 zł	37 651 zł	21 216 zł	171 709 zł
BOC44PR48	155 158 zł	37 651 zł	21 216 zł	214 025 zł
PR				
PR48	0 zł	37 651 zł	21 216 zł	58 867 zł

Ze względu na fakt, że:

- zalecany czas trwania terapii trójlekowej jest zależny od linii leczenia, rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię oraz obecność marskości wątroby,

- u chorych z niewystarczającą odpowiedzią podczas terapii, leczenie jest przedwcześnie przerywane (tzw. reguły *futility*)
- u części chorych leczonych TPV lub BOC istnieje możliwość skróconej terapii (schemat RGT),

obliczany w modelu średni koszt poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego stanowi w praktyce wypadkową przedstawionych kosztów pełnej terapii. Koszt ten obliczano w oparciu o przedstawione schematy leczenia (zob. *Tabela 11*, *Tabela 12*) z uwzględnieniem odsetków chorych spełniających kryteria skróconej terapii RGT (*Tabela 13*) oraz przerywających terapię z powodu niewystarczającej odpowiedzi (*Tabela 14*). W przypadku populacji pacjentów uprzednio leczonych, koszt leczenia obliczano oddzielnie dla subpopulacji z nawrotem, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi i wazono proporcją chorych z poszczególnym typem odpowiedzi (zob. *Tabela 7*).

1.6.2.8.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie

Poza kosztami leków przeciwwirusowych, w analizie uwzględniono wydatki płatnika związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w programie. Na podstawie projektu programu lekowego, określającego wykaz badań diagnostycznych wykonywanych w celu kwalifikacji do programu i następnie monitorowania leczenia założono, że wprowadzenie symeprewiru do nowo utworzonego programu lekowego nie spowoduje zmiany ryczałtu za diagnostykę w stosunku do obowiązującego w aktualnie realizowanym programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym, wynoszącego 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 588 zł (*NFZ 57/2014*).

Tabela 43. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52,00	3 588,00

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny rozliczano proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie (*NFZ 57/2014*).

Monitorowanie leczenia w programie, zarówno dla terapii dwu- jak i trójlekowej, obejmuje wykonanie badań diagnostycznych w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12, i następnie co 4 tygodnie aż do ukończenia terapii. Dodatkowo u wszystkich chorych uwzględniano koszt wizyty kwalifikującej do programu oraz wizyty po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W analizie przyjęto, że koszt wizyty związanej z monitorowaniem leczenia w programie będzie odpowiadał wycenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004) z katalogu świadczeń i zakresów – le-

czenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 57/2014), wynoszącej 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.

Tabela 44. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104,00

łączny koszt monitorowania i badań diagnostycznych, w zależności od czasu trwania leczenia przeciwwirusowego (na przykładzie zalecanych długości pełnej terapii; por. *Tabela 11, Tabela 12*), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii.

Czas trwania terapii [tygodnie]	Koszt monitorowania / diagnostyki [zł]			
	Wizyta kwalifikująca do programu	Wizyty monitorujące (wraz z oceną SVR)	Ryczałt za diagnostykę	Razem
24	104,00	1 040,00	1 650,33	2 794,33
28	104,00	1 144,00	1 925,39	3 173,39
36	104,00	1 352,00	2 475,50	3 931,50
48	104,00	1 664,00	3 300,67	5 068,67

Średni koszt diagnostyki i monitorowania różnił się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, co wynika z różnic w średniej długości terapii (m.in.. możliwości skrócenia terapii do 24-28 tygodni w schematach trójlekowych oraz różnych odsetków przerwania leczenia wskutek związanych z zasadami *futility*).

1.6.2.8.3 Koszty działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – wysypki, świądu i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Metodologię i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*). Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań

Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

W przypadku neutropenii (nieuwzględnionej w badaniu ankietowym), naliczono – analogicznie jak w modelu globalnym – koszt jednej wizyty ambulatoryjnej (rozliczanej poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 104 zł; *NFZ 57/2014*).

Zaktualizowane na 2014 roku oszacowania średnich kosztów leczenia epizodu AE z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)	Perspektywa płatnika publicznego
Wysypka	2 790,08 zł	2 720,36 zł
Świąd	2 041,65 zł	1 793,84 zł
Anemia	3 369,41 zł	3 333,11 zł
Neutropenia	104,00 zł	104,00 zł

Średnie koszty leczenia działań niepożądanych w każdym z ramion modelu obliczano na podstawie przedstawionych kosztów jednostkowych oraz oszacowanych częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych (zob. Rozdział 1.6.2.4).

1.6.2.8.4 Koszty stanów zdrowotnych

Roczne koszty leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu (z wyjątkiem kosztów procedury przeszczepienia wątroby, obliczanych w oparciu o dane w Poltransplantu) oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Ankietę wykonano pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków odzwierciedlające stan na 2011 rok. Szczegółowy opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*).

Na potrzeby niniejszej analizy, pierwotne oszacowania kosztów wykorzystane w raporcie dla produktu Incivo® zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

Zaktualizowane na 2014 roku koszty stanów zdrowotnych z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.

Stan zdrowotny modelu	Perspektywa wspólna (płatnik publiczny i pacjent)	Perspektywa płatnika publicznego
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 610,03 zł	1 860,67 zł
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 389,81 zł	2 457,74 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	5 467,60 zł	3 534,98 zł
Łagodne WZW C (SVR)	462,09 zł	385,91 zł
Umiarkowane WZW C (SVR)	875,94 zł	502,25 zł
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	2 208,46 zł	1 787,28 zł
Niewyrównana marskość wątroby	16 265,29 zł	11 791,92 zł
Rak wątrobowokomórkowy	42 609,35 zł	41 045,20 zł
Przeszczep wątroby (1 rok)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 33 523,60 zł (> 30 dni po zabiegu)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 31 032,37 zł (> 30 dni po zabiegu)
Przeszczep wątroby (2 rok)	21 862,19 zł	20 749,67 zł

Zgodnie z założeniem modelu centralnego, monitorowanie pacjentów uzyskujących SVR trwa przez 1 rok u osób z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem oraz 5 lat u osób z marskością. Okresy te zawierają się w oszacowaniach polskich ekspertów klinicznych przedstawionych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (*Aestimo 2012c*).

1.6.3 Podsumowanie założeń modelu

Zestawienie najważniejszych założeń modelu dotyczących kosztów i wyników zdrowotnych, zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej. Analogiczne zestawienie założeń strukturalnych modelu zamieszczono we wcześniejszej części analizy (zob. Rozdział 1.5.1.3)

Tabela 48. Najważniejsze założenia modelu ekonomicznego dotyczące oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
Model dla genotypu 1 HCV		
Równoważna efektywność kliniczna schematów z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b	Badania RCT <i>head-to-head</i> , wytyczne EASL	EASL 2014 McHutchison 2009
U chorych uzyskujących SVR występuje poprawa wyjściowego HRQoL (użyteczności)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TVR/BOC 2011
W analizie podstawowej, koszty i efekty modelowano przy założeniu schematu dawkowania zgodnego z programem lekowym oraz ChPL	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Odsetki chorych kwalifikujących się do skróconej terapii trójlekowej (RGT) zaczerpnięto bezpośrednio z osiowych badań RCT III fazy	Zgodnie z odsetkami eRVR, pochodzącymi z metaanalizy badań RCT	ADVANCE SPRINT-2 REALIZE
W okresie leczenia u pacjentów występuje utrata użyteczności spowodowana występowaniem działań niepożądanych	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TVR/BOC 2011
Schematy monitorowania leczenia określono zgodnie z programem lekowym	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Koszty w stanach SVR (F0/F2) i SVR (F3) naliczono w pierwszym roku po zakończeniu leczenia. Koszty SVR u pacjentów z wyjściową marskością uwzględniono przez 5 lat po zakończeniu terapii	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007
Roczne koszty stanów zdrowotnych w fazie naturalnej progresji były jednakowe w porównywanych grupach (tj. niezależne od rodzaju otrzymywanej terapii przeciwwirusowej); podobnie, prawdopodobieństwa przejść w modelu (za wyjątkiem prawdopodobieństwa uzyskania SVR, stanowiącego specyficzny dla danej grupy efekt leczenia) i użyteczności stanów zdrowia po zakończeniu terapii były wspólne dla wszystkich rozważanych w modelu strategii.	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007
Model dla genotypu 4 HCV		
Schemat monitorowania leczenia, koszty i użyteczności stanów zdrowotnych nie różnią się między genotypami 1 i 4 HCV	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi; Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV; program lekowy WZW C	Hartwell 2011, Shepherd 2007, PGE HCV 2014, PPL Olysis 2014
Wyjściowe charakterystyka pacjentów (charakterystyka demograficzna, rozkład zaawansowania zwłóknienia i rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) jest zbliżona jak w populacji chorych z genotypem 1 WZW objętej rejestrem SMPT	Brak specyficznych danych dla polskiej populacji z genotypem 4 WZW C	Założenie
Równoważna efektywność kliniczna schematów z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b	Badania RCT <i>head-to-head</i> , wytyczne EASL	EASL 2014 McHutchison 2009
U chorych uzyskujących SVR występuje poprawa wyjściowego HRQoL (użyteczności)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TVR/BOC 2011

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
Jednakowe prawdopodobieństwa SVR dla wszystkich stadiów zaawansowania włóknienia	Brak wystarczających danych do wiarygodnego oszacowania SVR zależnie od stopnia zwłóknienia	Założenie
Zmniejszenie efektu (odsetków SVR) terapii dwulekowej u pacjentów wcześniej leczonych w stosunku do uprzednio nieleczonych jest takie samo dla genotypu 1 i 4 HCV	Brak badania (zbliżonego do <i>RESTORE</i>) z udziałem terapii PR w populacji chorych uprzednio leczonych z genotypem 4. W związku z powyższym, odsetki SVR w ramieniu PR w populacji wcześniej leczonej obliczono na podstawie %SVR w populacji <i>naïve</i> (dla genotypu 4), zmniejszonych proporcjonalnie (o ten sam %) jak dla genotypu 1	Założenie
Odsetki SVR dla symeprewiru z badania <i>RESTORE</i> w populacji wcześniej leczonych mogą być bezpośrednio porównane z SVR dla PR	Brak danych umożliwiających skorygowanie SVR o czynniki zakłócające	Założenie
Częstości działań niepożądanych dla symeprewiru i PR są jednakowe dla genotypów 1 i 4 HCV	W obu genotypach stosowane są jednakowe schematy leczenia (taka sama dawka i długość leczenia)	Założenie
Efektywność kliniczna (SVR, częstości działań niepożądanych) symeprewiru w schematach: zarejestrowanym oraz stosowanym w badaniu klinicznym <i>RESTORE</i> (RGT u chorych wcześniej nieleczonych oraz chorych z nawrotem) jest jednakowa	Zarejestrowany (i stosowany w programie lekowym) schemat leczenia SMV/PR nie obejmuje RGT (wszyscy chorzy wcześniej nieleczeni oraz z nawrotem są leczeni przez 24 tygodnie, a chorzy z częściową odpowiedzią i z brakiem odpowiedzi – przez 48 tygodni). Z kolei w badaniu klinicznym <i>RESTORE</i> pacjenci wcześniej nieleczeni oraz z nawrotem byli leczeni przez 24 lub 48 tygodni w zależności od wystąpienia wczesnej odpowiedzi na leczenie (schemat RGT). Jako że odsetek pacjentów kwalifikujących się do skróconej terapii w ramach RGT w <i>RESTORE</i> był bardzo wysoki (88-90%), schematy leczenia z programu i z badania klinicznego są w praktyce zbliżone.	<i>RESTORE</i>
W okresie leczenia u pacjentów występuje utrata użyteczności spowodowana występowaniem działań niepożądanych	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TVR/BOC 2011</i>
Koszty w stanach SVR (F0/F2) i SVR (F3) naliczono w pierwszym roku po zakończeniu leczenia. Koszty SVR u pacjentów z wyjściową marskością uwzględniono przez 5 lat po zakończeniu terapii	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i>
W modelu nie uwzględniano wpływu na koszty przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (<i>futility</i>)	Liczba pacjentów przerywających leczenie w badaniu <i>RESTORE</i> była niewielka (n=15); Założenie konserwatywne (nieuwzględnienie oszczędności kosztów symeprewiru)	Założenie

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
W analizie podstawowej, koszty i efekty modelowano przy założeniu schematu dawkowania zgodnego z programem lekowym oraz ChPL	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Schematy monitorowania leczenia określono zgodnie z programem lekowym	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Roczne koszty stanów zdrowotnych w fazie naturalnej progresji były jednakowe w porównywanych grupach (tj. niezależne od rodzaju otrzymywanej terapii przeciwwirusowej); podobnie, prawdopodobieństwa przejść w modelu (za wyjątkiem prawdopodobieństwa uzyskania SVR, stanowiącego specyficzny dla danej grupy efekt leczenia) i użyteczności stanów zdrowia po zakończeniu terapii były wspólne dla wszystkich rozważanych w modelu strategii.	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i>

1.6.4 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 49. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Średni wiek	47,5 lat		SMPT		
Średnia masa ciała	75,9 kg		SMPT		
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	54,7% / 45,3%		SMPT		
Rozkład stopni zwłóknienia	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej nieleczeni	F0-F2: 68,5%; F3: 17,8%; F4: 13,7%	SMPT		
	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej leczeni	F0-F2: 62,4%; F3: 22,4%; F4: 15,1%	SMPT		
Struktura rodzajów odpowiedzi na uprzednie leczenie	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej leczeni	40,8% (nawrót); 20,9% (częściowa odpowiedź); 38,3% (brak odpowiedzi)	SMPT		
Koszty i zużyte zasoby					
ceny jednostkowe leków	Lek	Opakowanie	Ceny bez RSS (urzędowa)	Ceny z RSS (komunikaty NFZ)	Informacja od Zamawiającego MZ 22/08/2014 (ceny urzędowe); Komunikat DGL 29/08/2014 (ceny efektywne); Informacja od Zamawiającego (cena z RSS dla telaprewiru)
	Symeprewir	7 kaps. × 150 mg	██████████	██████████	
	Telaprewir	28 tabl. × 375 mg	10 330,74 zł	██████████	
	Boceprewir	336 kaps. × 200 mg	14 105,28 zł	14 105,28 zł	
	Peginterferon alfa-2a	1 × 180 mcg	850,50 zł	812,76 zł	
		1 × 50 mcg	311,85 zł	294,04 zł	
	Peginterferon alfa-2b	1 × 80 mcg	498,96 zł	474,67 zł	
		1 × 100 mcg	623,70 zł	594,54 zł	
		1 × 120 mcg	748,44 zł	712,57 zł	
	Rybawiryna	1 × 150 mcg	935,55 zł	887,52 zł	
		Copegus®, 168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	0,18 zł	
	Rebetol®, 140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	2,13 zł		
Koszt tygodniowy leków	Lek	Wariant bez RSS	Wariant z RSS		

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych	
Symeprewir				
Telaprewir	10 330,74 zł			
Boceprewir	3 526,32 zł	3 526,32 zł	<i>Na podst. cen jednostkowych oraz schematów dawkowania określonych w programie lekowym (PPL Olysis 2014)</i>	
Peginterferon alfa-2a	850,50 zł	812,76 zł		
Peginterferon alfa-2b	699,11 zł	665,03 zł		
Rybawiryna (z PegIFNα-2a)	453,24 zł	0,04 zł		
Rybawiryna (z PegIFNα-2b)	427,47 zł	0,55 zł		
Roczny ryczałt za diagnostykę w programie	3 588,00 zł			NFZ 57/2014
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia	104,00 zł			NFZ 57/2014
Diagnostyka i monitorowanie w programie	Liczba wizyt w programie	Zależna od czasu trwania leczenia: w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12, i następnie co 4 tygodnie aż do ukończenia terapii. Ponadto wizyta kwalifikująca do programu i wizyta po 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)	PPL Olysis 2014	
Koszt leczenia działań niepożądanych	AE	PPP+P	PPP	
	Wysypka	2 790,08 zł	2 720,36 zł	<i>Badanie ankietowe Aestimo 2012b; koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI (GUS 2014a)</i>
	Świąd	2 041,65 zł	1 793,84 zł	
	Anemia	3 369,41 zł	3 333,11 zł	
	Neutropenia	104,00 zł	104,00 zł	
Koszt roczny stanów zdrowotnych	Stan zdrowotny	PPP+P	PPP	
	Łagodnie WZW C (obecna wiremia)	2 610,03 zł	1 860,67 zł	<i>Badanie ankietowe Aestimo 2012b; koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI (GUS 2014a)</i>
	Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 389,81 zł	2 457,74 zł	
	Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	5 467,60 zł	3 534,98 zł	
	Łagodnie WZW C (SVR)	462,09 zł	385,91 zł	
	Umiarkowane WZW C (SVR)	875,94 zł	502,25 zł	
	Wyrównana marskość wątroby (SVR)	2 208,46 zł	1 787,28 zł	
	Niewyrównana marskość wątroby	16 265,29 zł	11 791,92 zł	
	Rak wątrobowokomórkowy	42 609,35 zł	41 045,20 zł	
	Przeszczep wątroby (1 rok)	223 776,60 zł (do 30 dni) 33 523,60 zł (> 30 dni)	223 776,60 zł (do 30 dni) 31 032,37 zł (> 30 dni)	
	Przeszczep wątroby (2 rok)	21 862,19 zł	20 749,67 zł	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 610,03 zł	1 860,67 zł	
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 389,81 zł	2 457,74 zł	
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	5 467,60 zł	3 534,98 zł	
Skuteczność kliniczna (SVR)			
Prawdopodobieństwo SVR	Genotyp 1, chorzy wcześniej nieleczeni	SMV/PR: 82,0% (F0-F2); 74,7% (F3-F4) PR: 48,6% (F0-F2); 37,9% (F3-F4)	MTC
	Genotyp 1, chorzy wcześniej leczeni	SMV/PR: 76,4% (nawrót); 51,7% (częściowa odpowiedź); 47,0% (brak odpowiedzi) PR: 26,5% (nawrót); 10,9% (częściowa odpowiedź); 9,2% (brak odpowiedzi)	MTC
	Genotyp 4, chorzy wcześniej nieleczeni	SMV/PR: 77,1% PR: 44,4%	MAIC
	Genotyp 4, chorzy wcześniej leczeni	SMV/PR: 86,4% (nawrót); 60,0% (częściowa odpowiedź); 40,0% (brak odpowiedzi) PR: 25,8% (nawrót); 10,6% (częściowa odpowiedź); 9,0% (brak odpowiedzi)	MAIC; MTC; <i>RESTORE</i>
Czas leczenia przeciwwirusowego			
Czas leczenia poszczególnymi schematami	Tabela 11, Tabela 12		Zgodnie ze schematami określonymi w programie (<i>PPL Olysio 2014</i>)
Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	Tabela 14		Badania RCT (<i>QUEST-1/2, PROMISE, ATTAIN, ADVANCE, REALIZE; Morais 2013</i>)
Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlewkowej	Genotyp 1, chorzy wcześniej nieleczeni	TPV/PR: 58,4% BOC/PR 44,0%	<i>ADVANCE; SPRINT-2</i>
	Genotyp 1, chorzy z nawrotem	TPV/PR: 65,5%	<i>REALIZE</i>
Częstość działań niepożądanych			
Częstość działań niepożądanych	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej nieleczeni	SMV/PR: 25,5% (anemia); 21,5% (neutropenia); 30,8% (wysypka); 30,1% (świąd) TPV/PR (G1): 50,0% (anemia); 15,4% (neutropenia); 40,9% (wysypka); 40,4% (świąd) BOC/PR (G1): 48,8% (anemia); 28,4% (neutropenia); 29,1% (wysypka); 26,6% (świąd) PR: 28,9% (anemia); 20,6% (neutropenia); 27,8% (wysypka); 27,9% (świąd)	MTC
	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej leczeni	SMV/PR: 14,4% (anemia); 19,1% (neutropenia); 17,0% (wysypka); 25,7% (świąd) TPV/PR (G1): 24,7% (anemia); 22,5% (neutro-	MTC

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
	penia); 28,9% (wysypka); 40,1% (świąd) BOC/PR (G1): 37,2% (anemia); 29,1% (neutropenia); 34,6% (wysypka); 20,6% (świąd) PR: 18,2% (anemia); 16,1% (neutropenia); 13,4% (wysypka); 18,5% (świąd)		
Prawdopodobieństwa przejść między stanami			
Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi	łagodne → umiarkowane WZW C	0,064	na podst. <i>Thein 2008</i>
	umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094	na podst. <i>Thein 2008</i>
	wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
	wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
	SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,01	Opinia eksperta
	SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005	<i>Chhatwal 2013</i> (na podst. <i>Cardoso 2010</i>)
	niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
	niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03	opinia eksperta + inne analizy ekonomiczne (np. <i>Bennett 1997</i>)
	niewyrównana marskość wątroby → zgon związany z WZW C	0,13	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
	rak wątrobowokomórkowy → przeszczepienie wątroby	0,03	Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów
	rak wątrobowokomórkowy → zgon *	0,43	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
	przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon *	0,152	<i>Poltransplant 2013</i>
	przeszczepienie wątroby (rok 2+) → zgon *	0,025	<i>Poltransplant 2013</i>
dowolny stan zdrowotny → zgon niezwiązany z WZW C (umieralność ogólna)	zależne od wieku i płci, zob. Tabela 23	<i>GUS 2014</i>	
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczność w okresie leczenia przeciwwirusowego	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej nieleczeni		<i>QUEST-1 & QUEST-2; Wright 2006</i>
	Genotyp 1 i 4, chorzy wcześniej leczeni		<i>ASPIRE & PROMISE; Wright 2006</i>
Użyteczność stanów zdrowia w fazie naturalnej progresji	SVR z łagodnego WZW C	0,82	założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. <i>Hartwell 2011</i> i <i>Wright 2006</i>)
	SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	
	SVR z marskości wątroby	0,60	
	Łagodne WZW C (F0-F2)	0,77	<i>Wright 2006</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Umiarkowane WZW C (F3)	0,66	Wright 2006
Marskość wątroby (F4)	0,55	Wright 2006
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	Wright 2006
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	Wright 2006
Przeszczep wątroby	0,45	Wright 2006
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	Wright 2006
Parametry ogólne		
Perspektywa	płatnika publicznego (PPP); wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	AOTM 2010, MZ 02/04/2012
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%
	Wyniki	3,5%
Horyzont czasowy	Dożywni (70 lat)	AOTM 2010

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.6.

1.6.5 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej. Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach (zob. Rozdziały 1.4-1.6).

Tabela 50. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV) i wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):</p> <p>[Redacted]</p> <p>Rozważana populacja jest zgodna z kryteriami kwalifikacji do leczenia pWZW C symeprewirem, określonymi w projekcie programu lekowego (PPL <i>Olysio 2014</i>).</p>
Interwencja	<p>Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie symeprewiru (produkt leczniczy <i>Olysio</i>®) w terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (schemat SMV/PR).</p>
Komparatory	<p>W populacji chorych z genotypem 1 HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ TPV/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny ➤ BOC/PR: trójlekowy schemat terapii przeciwwirusowej z udziałem boceprewiru, interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny ➤ PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny <p>W populacji chorych z genotypem 4 HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ PR: dwulekowy schemat leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny
Wyniki zdrowotne	<p>Główną miarę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w analizie efektywności klinicznej stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 12-24 tygodniach po zakończeniu leczenia (<i>Olysio AK 2014</i>).</p> <p>Wyniki skuteczności krótkookresowej, uzyskane w horyzoncie badań RCT, ekstrapolowano na horyzont dożywności poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (<i>MZ 02/04/2012</i>) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p>
Technika analityczna	<p>Porównawczą analizę telaprewiru ze standardową terapią dwulekową (PR) przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór analizy kosztów-użyteczności uzasadniają istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej między schematami z udziałem inhibitorów proteazy a terapią standardową oraz wpływ leczenia przeciwwirusowego na jakość i długość życia chorych.</p> <p>Z uwagi na zbliżoną efektywność kliniczną schematów terapii trójlekowej z zastosowaniem inhibitorów proteazy (SMV/PR, TPV/PR, BOC/PR), wykazaną w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (<i>Olysio AK 2014</i>), porównawczą analizę ekonomiczną symeprewiru względem telaprewiru i boceprewiru przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia.</p>

Parametr	Wyjaśnienie
Perspektywa analizy	<p>W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
Horyzont czasowy	<p>Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są z reguły odległe. W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywności, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).</p> <p>Horyzont dożywności oznacza, że obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do zgonu, maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.</p>
Dyskontowanie	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p> <p>Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o globalny model kosztów-użyteczności symeprewiru skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Modele dla genotypu 1 oraz genotypu 4 zostały wykonane oddzielnie, jednak ich struktura (zdefiniowane stany zdrowotne i możliwe przejścia między nimi) i większość parametrów wejściowych (w tym prawdopodobieństwa przejść w naturalnym przebiegu WZW C, użyteczności i koszty stanów zdrowotnych) są wspólne.</p> <p>Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) ➤ Faza naturalnej progresji choroby, zależna od efektu zdrowotnego (SVR) leczenia przeciwwirusowego, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa). <p>Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 72 tygodni (do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok.</p> <p>Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Łagodne WZW typu C, obejmujące stopnie od F0 do F2 ➤ Umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia ➤ Wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej). <p>W zależności od wyników skuteczności klinicznej (prawdopodobieństw SVR) porównywanych strategii, po zakończeniu fazy leczenia modelowanie przechodzi do fazy naturalnej progresji, w której wyróżniono następujące stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SVR z łagodnego WZW C ➤ SVR z umiarkowanego WZW C ➤ SVR z marskości wątroby ➤ Łagodne WZW C (F0-F2) ➤ Umiarkowane WZW C (F3) ➤ Marskość wątroby (F4) ➤ Niewyrównana marskość wątroby ➤ Rak wątrobowokomórkowy ➤ Przeszczep wątroby ➤ Stan po przeszczepie wątroby ➤ Zgon. <p>Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w fazie po zakończeniu leczenia określono w oparciu o publikowane badania dotyczące naturalnej progresji WZW C.</p> <p>Analiza miała charakter deterministyczny. Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że grupa (kohorta) chorych przebywających w obrębie jednego stanu zdrowotnego jest homogeniczna ze względu na charakterystykę wyjściową, koszty i wyniki zdrowotne.</p>
Charakterystyka początkowa kohorty	<p>Celem odzwierciedlenia warunków rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, charakterystykę wyjściową chorych z pWZW C, w tym:</p>

Parametr	Wyjaśnienie
Ocena użyteczności	<p>ostatniego dostępnego komunikatu, tj. narastająco za okres od początku roku do maja 2014 r. (<i>Komunikat DGL 29/08/2014</i>). Ponieważ w przypadku boceprewiru średnia cena efektywna wg komunikatu NFZ była wyższa od urzędowego limitu finansowania produktu Victrelis® (14 184,03 zł vs 14 105,28 zł), w analizie przyjęto konserwatywnie cenę niższą (urzędową) zakładając, że cena efektywna nie może przekraczać limitu finansowania.</p> <p>W przypadku telaprewiru wykorzystano [REDACTED]</p> <p>Schematy dawkowania leków i czas trwania terapii określono w oparciu o projekt wnioskowanego programu lekowego (<i>PPL Olysio 2014</i>). W kalkulacji kosztów leków przeciwwirusowych wykorzystano dane z badań RCT, dotyczące odsetków pacjentów spełniających kryteria do skróconej terapii trójlekowej TPV/PR i BOC/PR w schematach RGT oraz odsetków pacjentów przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia (zasada <i>futility</i>)</p> <p>Koszty diagnostyki w okresie leczenia w programie obliczono na podstawie ryczałtu za diagnostykę obowiązującego w aktualnie realizowanym programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym, wynoszącego 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 588 zł (<i>NFZ 57/2014</i>). Ryczałt roczny rozliczano proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie. W modelu uwzględniono ponadto koszty wizyt związanych z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia, rozliczanych poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.</p> <p>Koszty jednostkowe działań niepożądanych oraz roczne koszty stanów zdrowotnych obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. <i>Consumer Price Index</i>). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego.</p> <p>W obliczeniach kosztów działań niepożądanych dla poszczególnych strategii leczenia wykorzystano częstości AEs pochodzące z przeprowadzonej w analizie klinicznej metaanalizy sieciowej dla genotypu 1.</p>
	<p>Celem uwzględnienia wpływu terapii przeciwwirusowej na jakość życia chorych, w fazie leczenia przeciwwirusowego w modelu uwzględniono specyficzne dla danej terapii użyteczności mierzone w okresie terapii. Tym celu wykorzystano dane HRQoL, pochodzące z badań RCT II i III fazy dla terapii trójlekowych stosowanych u chorych z genotypem 1 (<i>QUEST-1</i> i <i>QUEST-2</i> w populacji wcześniej nieleczonej oraz <i>ASPIRE</i> i <i>PROMISE</i> w populacji uprzednio leczonej przeciwwirusowo).</p> <p>Użyteczności stanów zdrowotnych (po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego) zaczerpnięto z badania <i>Wright 2006</i>. Użyteczności oszacowano pierwotnie na potrzeby analizy kosztów-użyteczności standardowej terapii przeciwwirusowej w łagodnym WZW typu C w Wielkiej Brytanii, a następnie wykorzystano m.in. w późniejszych adaptacjach modelu ekonomicznego na potrzeby NICE (<i>Shepherd 2007, Hartwell 2011</i>).</p>

1.7 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.7.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.7.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.7.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 8 września 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji, jednostki chorobowej), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	hepatitis	198 032
#2	olysio OR simeprevir	119
#3	"CMA" OR "CEA" OR "cost-minimization" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-effectiveness" OR "cost analysis" OR "economic model" OR "economic analysis" OR „economic review"	108 633
#4	#1 AND #2 AND #3	3

Data przeszukania: 8 wrzesień 2014 rok

Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
----	----------------------	--------

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'hepatitis'/exp OR hepatitis AND [embase]/lim	228 038
#2	'olysio'/exp OR olysio AND [embase]/lim OR 'simeprevir'/exp OR simeprevir AND [embase]/lim	590
#3	"CMA" OR "CEA" OR "cost-minimization" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-effectiveness" OR "cost analysis" OR "economic model" OR "economic analysis" OR „economic review" AND [embase]/lim	217 516
#4	#1 AND #2 AND #3	20

Data przeszukania: 8 wrzesień 2014 rok

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 23 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.7.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

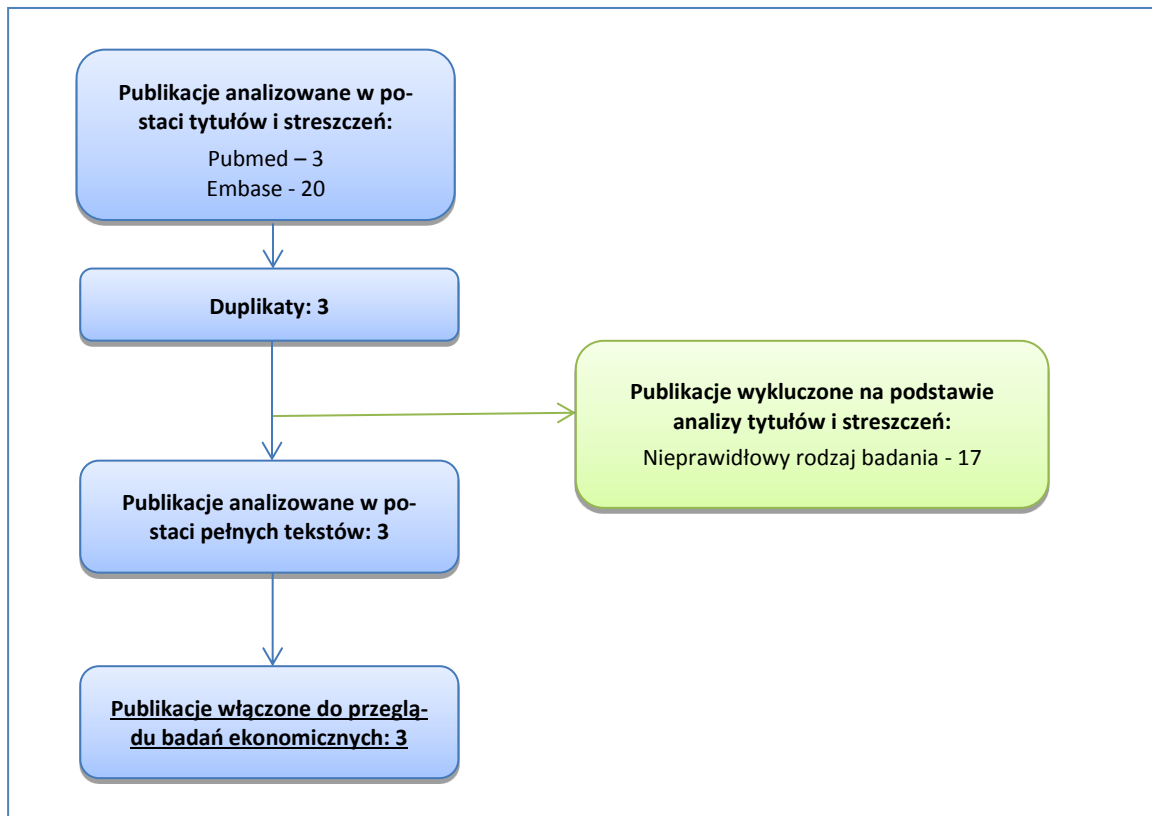
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania symeprewiru w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Włączano publikacje w języku polskim oraz angielskim w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych.

1.7.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 20 publikacji, natomiast w bazie Pubmed – 3 publikacje. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Łącznie do analizy pełnotekstowej zostało zakwalifikowane 3 prace.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 8 września 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 2 publikacje pełnotekstowe *Hagan 2014* i *Saab 2014* oraz 1 publikację w formie abstraktu konferencyjnego: *Jalundhwala 2014*.

Celem badania *Saab 2014* była ocena opłacalności różnych opcji leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1: symeprewir (SMV) + peginterferon/rybawiryna (PegIFN/RBV), sofosbuwir (SOF) + PegIFN/RBV, boceprewir (BOC) + PegIFN/RBV, PegIFN/RBV, telaprewir (TVR) + PegIFN/RBV. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych przy użyciu modelu Markowa. W analizie przedstawiono wyniki dla następujących podgrup chorych: nieleczonych z marskością wątroby, nieleczonych bez marskości wątroby, chorych uprzednio już poddanych leczeniu oraz pacjentów z koinfekcją HIV.

Abstrakt konferencyjny *Jalundhwala 2014* miał na celu ocenę kosztów efektywności aktualnie stosowanych terapii u wcześniej nieleczonych chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1. W ramach analizy porównywano cztery strategie leczenia: peginterferon + rybawiryna + symeprewir (PegIFN + RBV + SMV), peginterferon + rybawiryna + boceprewir (PegIFN + RBV + BOC), peginterferon + rybawiryna + telaprewir (PegIFN + RBV + TVR), peginterferon + rybawiryna + sofosbuwir (PegIFN + RBV + SOF).

W analizie kosztów efektywności *Hagan 2014* populację docelową stanowili chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1. Ocenianymi interwencjami było zastosowanie 24-tygodniowego leczenia sofosbuwir / rybawiryna i 12 tygodniowa terapia sofosbuwirem / symeprewi-rem.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań wraz z wynikami dotyczącymi terapii z zastosowaniem symeprewiru.

Tabela 53. Przegląd badań ekonomicznych dla symeprewirem w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Kraj	Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
<i>Saab 2014</i>				
Stany Zjednoczone	Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego Sposób modelowania: Model markowa Horyzont: dożywotni oraz jednoroczny Dyskontowanie: 3%/rok	SOF + PegIFN/RBV vs SMV + PegIFN/RBV	Wcześniej nieleczeni chorzy z WZW C z genotypem 1	Roczny koszt całkowity/SVR (\$): 116 068 vs 125 950 ICER/QALY (\$): SOF dominująca
			Wcześniej nieleczeni chorzy z WZW C z genotypem 1 bez marskości wątroby	Roczny koszt całkowity/SVR (\$): 113 148 vs 119 877 ICER/QALY (\$): SOF dominująca
			Wcześniej nieleczeni chorzy z WZW C z genotypem 1 z marskością wątroby	Roczny koszt całkowity/SVR (\$): 132 592 vs 166 164 ICER/QALY (\$): 1 899
			Wcześniej nieleczeni chorzy z WZW C z genotypem 1 z koinfekcją HIV	Roczny koszt całkowity/SVR (\$): 135 830 vs 155 868 ICER/QALY (\$): SOF dominująca
			Wcześniej leczeni chorzy z WZW C z genotypem 1	Roczny koszt całkowity/SVR (\$): 145 628 vs 196 636 ICER/QALY (\$): SOF dominująca
<i>Jalundhwala 2014</i>				
Stany Zjednoczone	Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: bd Dyskontowanie: 5%	BOC + PegIFN/RBV vs SMV + PegIFN/RBV	Nowo zdiagnozowany WZW C z genotypem 1	ICER/QALY (\$): BOC dominująca
<i>Hagan 2014</i>				

Kraj	Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Stany Zjednoczone	Typ analizy: CEA Perspektywa: społeczna Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: 50 lat (dożywotni) Dyskontowanie: 3%	Sofosbuvir + rybawiryna (24 tyg.) vs Sofosbuvir + symeprewir (12 tyg.)	Chorzy z genotypem 1 HCV, niekwalifikujący się do leczenia za pomocą interferonu, wcześniej nieleczeni lub leczeni przeciwwirusowo (z wyłączeniem chorych po niepowodzeniu TPV lub BOC)	165 336\$ 14,69 QALY vs 243 586 \$ 14,45 QALY Oszczędności/SVR: 91 590\$

W badaniu *Saab 2014* koszty jednoroczny uzyskania SVR był o 6-26% niższy u chorych poddanych terapii SOF + PegIFN/RBV niż u pacjentów leczonych za pomocą SMV + PegIFN/RBV. W przypadku horyzontu dożywotniego w terapii WZW C we wszystkich ocenianych podgrupach terapia SOF + PegIFN/RBV jest dominująca. Dla porównania SOF + PegIFN/RBV vs SMV + PegIFN/RBV w podgrupie wcześniej nieleczonych chorych z WZW C z genotypem 1 z marskością wątroby współczynnik ICER wynosi 1 899 \$/QALY.

Spśród porównywanych w ramach analizy *Jalundhwala 2014* strategii leczenia WZW C (PegIFN + RBV + SMV, PegIFN + RBV + BOC, PegIFN + RBV + TVR, PegIFN + RBV + SOF) najbardziej kosztowo efektywna jest PegIFN + RBV + BOC (28 723 \$/QALY), a następnie PegIFN + RBV + TVR (64 569 \$/QALY).

W *Hagan 2014* w analizę podstawowej terapia SOF + RBV została zdominowana przez SOF + SMV. W czasie leczenia terapia SOF+SMV była mniej kosztowna i jednocześnie bardziej efektywna w porównaniu do SOF + RBV.

1.8 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego (SMV/PR, TPV/PR, BOC/PR i PR w populacji z genotypem 1; SMV/PR i PR w populacji z genotypem 4);
- dla porównania schematu SMV/PR z terapią dwulekową PR w populacji z genotypami 1 i 4 (analiza kosztów-użyteczności):
 - oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora;
 - oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Olysio®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (zł/QALY);
- dla porównania schematu SMV/PR z innymi schematami terapii trójlekowej – TPV/PR i BOC/PR w populacji z genotypem 1 (analiza minimalizacji kosztów):
 - oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem technologii wnioskowanej, a kosztem komparatora;
 - oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Olysio®, przy którym różnica pomiędzy kosztami technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero.

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), kolejno dla następujących populacji:

- Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, *naïve*)
- Chorzy z genotypem 1 HCV, uprzednio leczeni przeciwwirusowo (G1, *experienced*)
- Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, *naïve*)
- Chorzy z genotypem 4 HCV, uprzednio leczeni przeciwwirusowo (G4, *experienced*).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Olysio® obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka
- bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

W związku z zaistnieniem dla jednego ze wskazań (leczenie chorych z genotypem 4 HCV) okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków, tj. brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości symeprewiru nad refundowanymi technologiami medycznymi, w ramach analizy ekonomicznej dla populacji z genotypem 4 przedstawiono dodatkowo oszacowania współczynników CUR dla porównywanych interwencji oraz cen progowych produktu Olysio®. Wyniki te zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4).

1.8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W ramach analizy kosztów i konsekwencji przedstawiono w formie tabelarycznej szczegółową strukturę kosztów w podziale na fazę leczenia przeciwwirusowego i naturalnej progresji choroby oraz wyniki zdrowotne porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego.

1.8.1.1 Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, naïve)

W poniższych tabelach przedstawiono, kolejno z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego (PPP), zdyskontowane koszty poszczególnych strategii leczenia przeciwwirusowego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 54. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	██████	123 532	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	██████	96 901	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	17 348	26 331	26 631	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 712	3 852	3 892	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 355	3 666	3 029	2 339

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	██████	130 452	43 336
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	165 743	140 533	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	122 603	96 901	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	28 423	43 140	43 633	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 712	3 852	3 892	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 355	3 666	3 029	2 339
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	173 261	147 454	66 274
Faza naturalnej progresji choroby				
SVR (F0-F2)	242	242	242	143
SVR (F3)	109	109	109	55
SVR (F4)	916	916	916	465
F0-F2	2 446	2 446	2 446	6 999
F3	2 275	2 275	2 275	6 129
F4	4 381	4 381	4 381	11 373
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	2 941	2 941	2 941	5 830
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	1 638	1 638	1 638	3 039
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 612	1 612	1 612	3 159
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	978	978	978	1 878
Faza naturalnej progresji choroby - razem	17 537	17 537	17 537	39 070
Koszt całkowity				
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	██████	147 989	82 407
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	190 798	164 991	105 345

W ramionach leczenia trójleckowego z udziałem inhibitora proteazy, koszty leków przeciwwirusowych stanowią większość (██████ po uwzględnieniu RSS) dyskontowanych wydatków płatnika w horyzoncie dożywotnim, co jest związane przede wszystkim z wysokim kosztem nabycia inhibitorów proteazy. Udział kosztu leków w całkowitym koszcie strategii dwulekowej jest znacznie niższy (44% w wariantcie z RSS).

Tabela 55. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	██████	123 532	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	██████	96 901	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	17 348	26 331	26 631	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 712	3 852	3 892	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 249	3 519	2 925	2 240
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	██████	130 348	43 237
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	165 743	140 533	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	122 603	96 901	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	28 423	43 140	43 633	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 712	3 852	3 892	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 249	3 519	2 925	2 240
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	173 114	147 350	66 175
Faza naturalnej progresji choroby				
SVR (F0-F2)	202	202	202	120
SVR (F3)	62	62	62	32
SVR (F4)	741	741	741	376
F0-F2	1 744	1 744	1 744	4 989
F3	1 650	1 650	1 650	4 444
F4	2 833	2 833	2 833	7 353
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	2 132	2 132	2 132	4 227
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	1 578	1 578	1 578	2 927
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 596	1 596	1 596	3 129
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	928	928	928	1 782
Faza naturalnej progresji choroby - razem	13 466	13 466	13 466	29 379
Koszt całkowity				

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■	143 813	72 616
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	186 580	160 815	95 554

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych (QALY, LYG, odsetki wyleczonych oraz dożywnie prawdopodobieństwo odległych powikłań marskości) dla terapii dwu- i trójlekowej. Ze względu na założenie jednakowej skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów proteazy (analiza minimalizacji kosztów), wyniki zdrowotne dla strategii SMV/PR, TPV/PR i BOC/PR przedstawiono wspólnie.

Tabela 56. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona).

Wyniki zdrowotne	SMV/PR	PR
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	79,7%	45,2%
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	9,6%	20,0%
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	4,4%	8,7%
Przeszczepienie wątroby	1,6%	3,3%
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	10,4%	21,0%
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	30,28	28,74
Lata życia [dyskontowane]	18,14	17,56
QALY [niedyskontowane]	22,64	20,33
QALY [dyskontowane]	13,51	12,44

W porównaniu do terapii dwulekowej, leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z PegIFN α /RBV generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości 0,59 zyskanych lat życia i 1,07 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz 34 dodatkowych wyleczeń w populacji 100 leczonych. Stosując schemat SMV/PR zamiast terapii dwulekowej u 100 chorych, można uniknąć 10 epizodów niewyrównanej marskości, 4 przypadków HCC, jednego przeszczepienia wątroby oraz 10 zgonów związanych z powikłaniami marskości.

1.8.1.2 Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, experienced)

W poniższych tabelach przedstawiono, kolejno z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego (PPP), zdyskontowane koszty poszczególnych strategii leczenia przeciwwirusowego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywoć.

Wszystkie wyniki przedstawione dla populacji *experienced* odzwierciedlają uśrednioną kohortę pacjentów z nawrotami, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, zgodnie z przyjętą strukturą występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi (zob. Rozdział 1.6.2.1).

Tabela 57. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	██████	151 818	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	██████	119 491	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	25 087	29 988	32 327	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 684	4 311	4 613	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 502	2 480	2 667	1 380
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	██████	159 098	42 378
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	168 423	172 457	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	119 291	119 491	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	41 103	49 133	52 965	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 684	4 311	4 613	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 502	2 480	2 667	1 380
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	175 214	179 736	65 316
Faza naturalnej progresji choroby				
SVR (F0-F2)	161	161	161	45
SVR (F3)	110	110	110	30
SVR (F4)	812	812	812	225

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
F0-F2	4 965	4 965	4 965	10 349
F3	4 584	4 584	4 584	9 556
F4	8 395	8 395	8 395	17 499
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	4 739	4 739	4 739	8 508
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 537	2 537	2 537	4 364
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 580	2 580	2 580	4 598
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 543	1 543	1 543	2 724
Faza naturalnej progresji choroby - razem	30 426	30 426	30 426	57 897
Koszt całkowity				
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	██████	189 524	100 275
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	205 640	210 162	123 213

W ramionach leczenia trójlekowego z udziałem inhibitora proteazy, koszty leków przeciwwirusowych stanowią większość (██████ po uwzględnieniu RSS) dyskontowanych wydatków płatnika w horyzoncie dożywotnim, co jest związane przede wszystkim z wysokim kosztem nabycia inhibitorów proteazy. Udział kosztu leków w całkowitym koszcie strategii dwulekowej jest znacznie niższy (36% w wariantcie z RSS).

Tabela 58. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	██████	151 818	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	██████	119 491	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	25 087	29 988	32 327	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 684	4 311	4 613	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 422	2 352	2 578	1 319
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	██████	159 009	42 316
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)				
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	168 423	172 457	58 867

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	119 291	119 491	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	41 103	49 133	52 965	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 684	4 311	4 613	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 422	2 352	2 578	1 319
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	175 086	179 648	65 254
Faza naturalnej progresji choroby				
SVR (F0-F2)	135	135	135	37
SVR (F3)	63	63	63	17
SVR (F4)	657	657	657	182
F0-F2	3 539	3 539	3 539	7 377
F3	3 324	3 324	3 324	6 928
F4	5 427	5 427	5 427	11 313
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 436	3 436	3 436	6 168
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 444	2 444	2 444	4 204
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 555	2 555	2 555	4 554
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 465	1 465	1 465	2 585
Faza naturalnej progresji choroby - razem	23 044	23 044	23 044	43 367
Koszt całkowity				
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	██████	182 054	85 683
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	198 130	202 692	108 621

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych (QALY, LYG, odsetki wyleczonych oraz dożywnie prawdopodobieństwo odległych powikłań marskości) dla terapii dwu- i trójlekowej. Ze względu na założenie jednakowej skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów proteazy (analiza minimalizacji kosztów), wyniki zdrowotne dla strategii SMV/PR, TPV/PR i BOC/PR przedstawiono wspólnie.

Tabela 59. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 1, populacja wcześniej leczona).

Wyniki zdrowotne	SMV/PR	PR
------------------	--------	----

Wyniki zdrowotne	SMV/PR	PR
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	60,0%	16,6%
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	16,0%	29,4%
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	7,1%	12,6%
Przeszczepienie wątroby	2,7%	4,9%
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	17,0%	30,7%
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	29,31	27,31
Lata życia [dyskontowane]	17,77	17,01
QALY [niedyskontowane]	20,97	18,03
QALY [dyskontowane]	12,70	11,33

W porównaniu do terapii dwulekowej, leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z PegIFN α /RBV generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości 0,77 zyskanych lat życia i 1,37 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz 43 dodatkowych wyleczeń w populacji 100 leczonych. Stosując schemat SMV/PR zamiast terapii dwulekowej u 100 chorych, można uniknąć 13 epizodów niewyrównanej marskości, 5 przypadków HCC, dwóch przeszczepień wątroby oraz 13 zgonów związanych z powikłaniami marskości.

1.8.1.3 Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)

W poniższych tabelach przedstawiono, kolejno z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego (PPP), zdyskontowane koszty poszczególnych strategii leczenia przeciwwirusowego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym.

Tabela 60. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	[REDACTED]	35 929

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
<i>inhibitory proteazy</i>	■	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	17 965	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 794	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 355	2 339
Faza leczenia, z RSS - razem	■	43 336
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	■	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	29 433	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 794	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 355	2 339
Faza leczenia, bez RSS - razem	■	66 274
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	228	131
SVR (F3)	112	65
SVR (F4)	945	545
F0-F2	3 122	7 564
F3	2 558	6 200
F4	4 538	10 996
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 025	5 701
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	1 688	2 990
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 658	3 093
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	995	1 825
Faza naturalnej progresji choroby - razem	18 868	39 110
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	82 446
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	105 384

W ramieniu leczenia trójlekowego z udziałem symeprewiru, koszty leków przeciwwirusowych stanowią większość (■ po uwzględnieniu RSS) dyskontowanych wydatków płatnika w horyzoncie doży-

wotnim, co jest związane przede wszystkim z wysokim kosztem nabycia inhibitora proteazy. Udział kosztu leków w całkowitym koszcie strategii dwulekowej jest znacznie niższy (44% w wariancie z RSS).

Tabela 61. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	17 965	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 794	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 249	2 240
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	43 237
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	29 433	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	2 794	5 069
Leczenie działań niepożądanych	2 249	2 240
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	66 175
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	190	110
SVR (F3)	64	37
SVR (F4)	765	441
F0-F2	2 225	5 393
F3	1 855	4 495
F4	2 934	7 109
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	2 193	4 133
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	1 626	2 880
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 642	3 063
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	944	1 732

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Faza naturalnej progresji choroby - razem	14 439	29 393
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	72 630
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	95 568

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych (QALY, LYG, odsetki wyleczonych oraz dożywnie prawdopodobieństwo odległych powikłań marskości) dla terapii dwu- i trójlekowej.

Tabela 62. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona).

Wyniki zdrowotne	SMV/PR	PR
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	77,1%	44,4%
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	10,2%	19,9%
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	4,7%	8,7%
Przeszczepienie wątroby	1,7%	3,3%
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	11,0%	20,9%
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	30,22	28,80
Lata życia [dyskontowane]	18,13	17,59
QALY [niedyskontowane]	22,47	20,28
QALY [dyskontowane]	13,44	12,42

W porównaniu do terapii dwulekowej, leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z PegIFN α /RBV generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości 0,54 zyskanych lat życia i 1,02 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz 32 dodatkowych wyleczeń w populacji 100 leczonych. Stosując schemat SMV/PR zamiast terapii dwulekowej u 100 chorych, można uniknąć 9 epizodów niewyrównanej marskości, 3 przypadków HCC, jednego przeszczepienia wątroby oraz 9 zgonów związanych z powikłaniami marskości.

1.8.1.4 Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G4, experienced)

W poniższych tabelach przedstawiono, kolejno z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego (PPP), zdyskontowane koszty poszczególnych strategii leczenia przeciwwirusowego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywności.

Tabela 63. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	28 598	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 141	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 502	1 380
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	42 378
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	46 855	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 141	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 502	1 380
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	65 316
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	170	45
SVR (F3)	116	30
SVR (F4)	854	224
F0-F2	4 580	10 356
F3	4 229	9 563
F4	7 744	17 512

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	4 470	8 513
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 407	4 367
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 435	4 601
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 459	2 726
Faza naturalnej progresji choroby - razem	28 463	57 936
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████████	100 314
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████████	123 252

W ramieniu SMV/PR, koszty leków przeciwwirusowych stanowią większość (██████████ po uwzględnieniu RSS) dyskontowanych wydatków płatnika w horyzoncie dożywotnim, co jest związane przede wszystkim z wysokim kosztem nabycia inhibitora proteazy. Udział kosztu leków w całkowitym koszcie strategii dwulekowej jest znacznie niższy (36% w wariantcie z RSS).

Tabela 64. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████████	35 929
<i>inhibitory proteazy</i>	██████████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	28 598	35 929
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 141	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 422	1 319
Faza leczenia, z RSS - razem	██████████	42 316
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████████	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	46 855	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 141	5 069
Leczenie działań niepożądanych	1 422	1 319

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV/PR	PR
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	65 254
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	142	37
SVR (F3)	66	17
SVR (F4)	691	181
F0-F2	3 265	7 383
F3	3 066	6 933
F4	5 007	11 322
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 240	6 172
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 318	4 206
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 412	4 557
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 385	2 587
Faza naturalnej progresji choroby - razem	21 592	43 396
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	85 712
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	108 650

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych (QALY, LYG, odsetki wyleczonych oraz dożywnie prawdopodobieństwo odległych powikłań marskości) dla terapii dwu- i trójlekowej.

Tabela 65. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 4, populacja wcześniej leczona).

Wyniki zdrowotne	SMV/PR	PR
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	63,1%	16,5%
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	15,0%	29,4%
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	6,7%	12,6%
Przeszczepienie wątroby	2,5%	4,9%
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	16,0%	30,7%
Czas [lata]		

Wyniki zdrowotne	SMV/PR	PR
Lata życia [niedyskontowane]	29,45	27,31
Lata życia [dyskontowane]	17,83	17,01
QALY [niedyskontowane]	21,18	18,03
QALY [dyskontowane]	12,79	11,33

W porównaniu do terapii dwulekowej, leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z PegIFN α /RBV generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości 0,82 zyskanych lat życia i 1,46 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz 46 dodatkowych wyleczeń w populacji 100 leczonych. Stosując schemat SMV/PR zamiast terapii dwulekowej u 100 chorych, można uniknąć 14 epizodów niewyrównanej marskości, 5 przypadków HCC, dwóch przeszczepień wątroby oraz 14 zgonów związanych z powikłaniami marskości.

1.8.2 Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, naïve)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.8.2.1 SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.8.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olisio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.2.1.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.1.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.2.1.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.2.2 SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.8.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.2.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.2.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.2.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.2.2.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.2.3 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.8.2.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.3.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
PR	██████████	██████████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.2.3.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.2.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.3.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.2.3.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFNα/RBV, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.3 Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, experienced)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.8.3.1 SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.8.3.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.3.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████	██████
TPV/PR	██████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.3.1.1.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.3.1.2 *Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka*

1.8.3.1.2.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.3.1.2.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i telaprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
TPV/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem telaprewiru.

1.8.3.2 *SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)*

1.8.3.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.3.2.1.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.3.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.3.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.3.2.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.3.2.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy minimalizacji kosztów symeprewiru i boceprewiru, stosowanych w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]
SMV/PR	██████████	██████████
BOC/PR	██████████	

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, są ██████████ w ramieniu otrzymującym Olysio® (symeprewir) w porównaniu z terapią przeciwwirusową z zastosowaniem boceprewiru.

1.8.3.3 *SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)*

1.8.3.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.3.3.1.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFNα/RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
PR	██████████	██████████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFNα/RBV, wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.3.3.1.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.3.3.2 *Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka*

1.8.3.3.2.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.3.3.2.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 1 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.4 Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.8.4.1 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.8.4.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.4.1.1.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 90. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.4.1.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PR	[redacted]	[redacted]			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.4.1.2 *Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka*

1.8.4.1.2.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PR	[redacted]	[redacted]			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.4.1.2.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 93. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.5 Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G4, experienced)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.8.5.1 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.8.5.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.5.1.1.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.5.1.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PR	[redacted]	[redacted]			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.5.1.2 *Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka*

1.8.5.1.2.1 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PR	[redacted]	[redacted]			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [redacted] zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

1.8.5.1.2.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z genotypem 4 HCV, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████
PR	██████	██████			

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania symeprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi ██████ zł z perspektywy płatnika publicznego.

1.8.6 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając:

- cenę zbytu netto produktu leczniczego Olysio® (7 kapsułek a 150 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z dodania symeprewiru do terapii dwulekowej z zastosowaniem peginterferonu alfa i rybawiryny, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (111 381 zł/QALY)
- cenę zbytu netto produktu leczniczego Olysio® (7 kapsułek a 150 mg), przy której różnica pomiędzy kosztami strategii SMV/PR a kosztami innych schematów terapii trójlekowej (TPV/PR; BOC/PR), jest równa zero.

Analizę wykonano dla wariantów z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. W pierwszym przypadku obliczano progową cenę efektywną produktu Olysio po uwzględnieniu RSS, natomiast w wariantcie bez RSS – progową oficjalną cenę netto sprzedaży.

1.8.6.1 Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo

Wyniki analizy progowej ceny produktu Olysio® (7 kaps. a 150 mg) w ramach analizy kosztów-użyteczności (względem terapii dwulekowej) oraz minimalizacji kosztów (vs inne terapie trójlekowe z zastosowaniem inhibitorów proteazy) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Olysio®	Cena progowa Olysio®		
			względem PR (CUA)	względem TPV/PR (CMA)	względem BOC/PR (CMA)
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	██████████	██████████	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	██████████	██████████	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████	██████████	██████████

Cena efektywna netto produktu leczniczego Olysio® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii SMV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ (PPP) oraz ██████████ (PPP+P).

1.8.6.2 Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo

Wyniki analizy progowej ceny produktu Olysio® (7 kaps. a 150 mg) w ramach analizy kosztów-żyteczności (względem terapii dwulekowej) oraz minimalizacji kosztów (vs inne terapie trójlekowe z zastosowaniem inhibitorów proteazy) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 99. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 1, populacja wcześniej leczona).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Olysio®	Cena progowa Olysio®		
			względem PR (CUA)	względem TPV/PR (CMA)	względem BOC/PR (CMA)
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	██████████	██████████	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	██████████	██████████	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████	██████████	██████████

Cena efektywna netto produktu leczniczego Olysio® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii SMV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ (PPP) oraz ██████████ (PPP+P).

1.8.6.3 Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo

Wyniki analizy progowej ceny produktu Olysio® (7 kaps. a 150 mg) w ramach analizy kosztów-żyteczności (względem terapii dwulekowej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Olysio®	Cena progowa Olysio®
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████

Cena efektywna netto produktu leczniczego Olysio® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii SMV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ (PPP) oraz ██████████ (PPP+P).

1.8.6.4 Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo

Wyniki analizy progowej ceny produktu Olysio® (7 kaps. a 150 mg) w ramach analizy kosztów-
użyteczności (względem terapii dwulekowej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 4, populacja wcześniej leczona).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Olysio®	Cena progowa Olysio®
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████

Cena efektywna netto produktu leczniczego Olysio® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii SMV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ (PPP) oraz ██████████ (PPP+P).

1.9 Analiza scenariuszy w populacjach zgodnych z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla terapii trójlekowej

W ramach dodatkowej analizy scenariuszy przeprowadzono porównanie symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem w populacji zgodnej z aktualnymi ograniczeniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy, tj.

- włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera
- dodatkowo u pacjentów wcześniej nieleczonych, genotyp rs12979860 IL28 T/T.

Przeprowadzona analiza miała charakter minimalizacji kosztów, co jest uzasadnione zbliżoną skutecznością symeprewiru w porównaniu z telaprewirem i boceprewirem w rozważanych populacjach.

W analizie dla populacji refundacyjnej wykorzystano większość założeń i wartości parametrów wejściowych analizy podstawowej, modyfikując jedynie parametry specyficzne dla rozważanych subpopulacji: charakterystyki kohorty (rozkładu wyjściowego stopnia zaawansowania, tj. rozkładu chorych w stanach zdrowotnych łagodnego WZW C, umiarkowanego WZW C i marskości), skuteczności klinicznej porównywanych schematów leczenia (SVR) i prawdopodobieństwa przejścia ze stanu łagodnego do umiarkowanego włóknienia. Szczegółowe założenia analizy scenariuszy przedstawiono w Załączniku (Rozdział 3).

1.9.1 Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, naïve)

Wyniki analizy skuteczności w populacji wcześniej nieleczonej, spełniającej jednocześnie oba kryteria refundacyjne (włóknienie \geq F2 i rs12979860 IL28 T/T) nie były dostępne, w związku z czym rozważono dwa warianty analizy scenariuszy z wykorzystaniem wyników SVR w populacjach częściowo zgodnych z refundacyjną (tj. spełniającą jedno powyższych z kryteriów).

1.9.1.1 SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)

Wyniki analizy dla porównania schematów trójlekowych zawierających symeprewir lub telaprewir przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno z wykorzystaniem wyników skuteczności klinicznej w podgrupie z polimorfizmem rs12979860 IL28 T/T oraz w podgrupie z zaawansowanym włóknieniem.

Tabela 102. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TPV/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona, polimorfizm rs12979860 IL28B T/T).

Wariant analizy	Koszty		Różnica kosztów [zł]	Efekt zdrowotny [QALY]	Cena progowa Olysio® [zł]
	SMV/PR	TPV/PR			

Tabela 105. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona, stopień włóknienia \geq F2).

Wariant analizy	Koszty		Różnica kosztów [zł]	Efekt zdrowotny [QALY]	Cena progowa Ollysio® [zł]
	SMV/PR	BOC/PR			
z uwzględnieniem RSS, PPP+P	██████	██████	██████	██████	██████
z uwzględnieniem RSS, PPP	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS, PPP+P	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS, PPP	██████	██████	██████	██████	██████

Wyniki analizy scenariuszy są spójne z uzyskanymi w z analizie podstawowej – ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

1.9.2 Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, *experienced*)

1.9.2.1 SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dla porównania schematów trójlekowych zawierających symeprewir lub telaprewir w populacji chorych wcześniej leczonych, zgodnej z aktualnymi ograniczeniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (włóknienie w stopniu 2 i powyżej).

Tabela 106. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TPV/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej leczona, stopień włóknienia \geq F2).

Wariant analizy	Koszty		Różnica kosztów [zł]	Efekt zdrowotny [QALY]	Cena progowa Ollysio® [zł]
	SMV/PR	TPV/PR			
z uwzględnieniem RSS, PPP+P	██████	██████	██████	██████	██████
z uwzględnieniem RSS, PPP	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS, PPP+P	██████	██████	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS, PPP	██████	██████	██████	██████	██████

Wyniki analizy scenariuszy są spójne z uzyskanymi w z analizie podstawowej – ██████████
 ██████████

1.10 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości (AW) wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie dla podstawowej analizy kosztów-użyteczności (vs PR) oraz minimalizacji kosztów (vs TPV/PR i BOC/PR).

1.10.1 Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników CUA zawiera tabela poniżej. AW miała charakter jednokierunkowy (np. prawdopodobieństwa SVR) lub wielokierunkowy (np. jednoczesna przyjęcie skrajnych wartości użyteczności wszystkich stanów zdrowotnych).

Tabela 108. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie (analiza kosztów-użyteczności).

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona			
Iloraz szans (OR) uzyskania SVR: SMV/PR vs PR	4,83 (metaanaliza MTC)	Minimalny (dolna granica 95% CI w analizie MTC): 3,51 Maksymalny (górną granicę 95% CI w analizie MTC): 6,71	zakres w oparciu o 95% CI
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w ramieniu referencyjnym (PR)	48,6% (F0-F2); 37,9% (F3-F4) (metaanaliza MTC)	Minimalne (dolna granica 95% CI w analizie MTC): 44,5% (F0-F2); 30,4% (F3-F4) Maksymalne (górną granicę 95% CI w analizie MTC): 52,7% (F0-F2); 45,8% (F3-F4)	Zakres w oparciu o 95% CI
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Genotyp 1, populacja wcześniej leczona			
Iloraz szans (OR) uzyskania SVR: SMV/PR vs PR	9,01 (nawrót); 8,75 (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) (metaanaliza MTC)	Minimalny (dolna granica 95% CI w analizie MTC): 5,53 (nawrót); 5,44 (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) Maksymalny (górną granicę 95% CI w analizie MTC): 14,96 (nawrót); 14,28 (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)	zakres w oparciu o 95% CI
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w ramieniu referencyjnym (PR)	26,5% (nawrót); 10,9% (częściowa odpowiedź), 9,2% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) (metaanaliza MTC)	Minimalne (dolna granica 95% CI w analizie MTC): 21,4% (nawrót); 5,2% (częściowa odpowiedź), 4,5% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) Maksymalne (górną granicę 95% CI w analizie MTC): 31,9% (nawrót); 19,5% (częściowa odpowiedź), 16,4% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)	zakres w oparciu o 95% CI

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Genotyp 4, populacja wcześniej nieleczonej			
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR	77,1% (SMV/PR); 44,4% (PR) (podstawowa analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Rumi 2010 – wariant 1: st. 5-6 wg Ishaka = F4)	86,5% (SMV/PR); 44,4% (PR) (alternatywna analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Rumi 2010 – wariant 2: st. 5-6 wg Ishaka = F3-F4)	Zakres w oparciu o alternatywne warianty porównania pośredniego (MAIC)
		87,1% (SMV/PR); 50,0% (PR) (alternatywna analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Rossignol 2009)	
		93,0% (SMV/PR); 70,6% (PR) (alternatywna analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Kamal 2011)	
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Genotyp 4, populacja wcześniej leczona			
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR	63,1% (SMV/PR); 16,5% (PR) – średnie ważone proporcją chorych z nawrotem, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi (podstawowa analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Rumi 2010)	63,1% (SMV/PR); 18,6% (PR) (alternatywna analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Rossignol 2009) 63,1% (SMV/PR); 26,3% (PR) (alternatywna analiza MAIC w oparciu o badania RESTORE i Kamal 2011)	Zakres w oparciu o alternatywne warianty porównania pośredniego (MAIC)
Prawdopodobieństwa przejść między stadiami zaawansowania włóknienia (F0 -> F4)			
łagodne WZW C → umiarkowane WZW C	0,064 (na podst. Thein 2008)	Minimalne: 0,025 (Shepherd 2007) Maksymalne: 0,081 (na podst. Lidgren 2007)	Zakres w oparciu o przegląd literatury
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094 (na podst. Thein 2008)	Minimalne: 0,037 (Shepherd 2007) Maksymalne: 0,135 (Lidgren 2007, Poynard 1997)	Zakres w oparciu o przegląd literatury

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Użyteczności stanów zdrowia			
Zestaw użyteczności	<i>Wright 2006 (zob. Tabela 32)</i>	Minimalne (zob. Tabela 33) Minimalne (zob. Tabela 33)	zakres w oparciu o 95% CI
Koszty stanów zdrowotnych			
Koszty stanów zdrowotnych	Tabela 47	Minimalne (zob. Tabela 156) Maksymalne (zob. Tabela 156)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów
Koszty działań niepożądanych			
Koszty działań niepożądanych	Tabela 46	Minimalne (zob. Tabela 157) Maksymalne (zob. Tabela 157)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów
Charakterystyka wyjściowa kohorty			
Charakterystyka demograficzna pacjentów (wiek, masa ciała, struktura płci)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT	
Rozkład stopni włóknienia wątroby	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT	Charakterystyka pacjentów z badań RCT
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (populacja chorych uprzednio leczonych)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT	
Parametry związane z długością leczenia przeciwwirusowego			
Przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	uwzględniono	nie uwzględniono	Ze względu na fakt, że odsetki przerwania leczenia dla poszczególnych ramion leczenia pochodziły z oddzielnych badań i nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośrednie-

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
			go, uznano za zasadne przetestowanie wariantu z pominięciem wpływu zasad <i>futility</i> na koszty
Czas trwania terapii dwulekowej (PR)	48 tyg.	44 tyg. (SMPT)	Ze względu na upraszczające założenie pełnej (48 tyg.) długości terapii PR w modelu, w AW testowano założenie średniego czasu terapii dwulekowej w warunkach rzeczywistej praktyki (rejestr SMPT)
		Inne	
		5% (koszty); 5% (wyniki)	
Roczna stopa dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	5% (koszty); 3,5% (wyniki)	5% (koszty); 0% (wyniki)	Warianty zalecane w AOTM 2010
		Brak dyskontowania	
		30 lat	
Horyzont modelu	dożywotni	50 lat	Horyzont pośredni

Zestawienie wariantów analizy wrażliwości dla minimalizacji kosztów zamieszczono w tabeli poniżej. Ze względu na założenie w modelu jednakowych odsetków SVR dla wszystkich schematów terapii trójlekowej, skutkujące identyczną progresją choroby w porównywanych ramionach (tj. jednakowymi kosztami i efektami w okresie po zakończeniu leczenia), w analizie wrażliwości nie testowano parametrów odnoszących się do fazy progresji choroby (np. kosztów stanów zdrowotnych, horyzontu analizy) oraz parametrów skuteczności, jako nie wpływających na koszty inkrementalne.

Tabela 109. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie (analiza minimalizacji kosztów).

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Charakterystyka wyjściowa kohorty			
Charakterystyka demograficzna pacjentów (wiek, masa ciała, struktura płci)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT	
Rozkład stopni włóknienia wątroby	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT	Charakterystyka pacjentów z badań RCT
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (populacja chorych uprzednio leczonych)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT	
Parametry związane z długością leczenia przeciwwirusowego			
Odsetki chorych z wczesną odpowiedzią (eRVR), kwalifikujących się do skróconej terapii trójlekowej TPV/PR i BOC/PR	Podstawowe (Tabela 13)	Minimalne (Tabela 154)	W zakresie 95% CI dla odsetków podstawowych z badań RCT
		Maksymalne (Tabela 154)	
Przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	uwzględniono	nie uwzględniono	Ze względu na fakt, że odsetki przerwania leczenia dla poszczególnych ramion leczenia trójlekowego pochodziły z oddzielnych badań i nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, uznano za zasadne przetestowanie wariantu z pominięciem wpływu zasad <i>futility</i> na koszty
	Podstawowe (Tabela 14)	Minimalne (Tabela 155) Maksymalne (Tabela 155)	W zakresie 95% CI dla odsetków podstawowych z badań RCT
Koszty działań niepożądanych			
Koszty działań niepożądanych	Tabela 46	Minimalne (zob. Tabela 157)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
		Maksymalne (zob. Tabela 157)	
		Inne	
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5%	Brak dyskontowania	AOTM 2010

1.10.2 Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G1, naïve)

1.10.2.1 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.10.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.2.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 110. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)									
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

1.10.2.1.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 111. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonej; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)									
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									
Minimalne koszty działań niepożądanych									
Maksymalne koszty działań niepożądanych									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.2.1.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 112. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)									
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									
Minimalne koszty działań niepożądanych									
Maksymalne koszty działań niepożądanych									
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT									
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT									
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
<i>(zasady futility)</i>									
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	█	████

1.10.2.1.2.2 *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)*

Tabela 113. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████		████
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	█	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Horyzont modelu: 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont modelu: 50 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

1.10.2.2 SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.10.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.2.2.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 114. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonej; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.2.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 115. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.2.2.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 116. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.2.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 117. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████

1.10.2.3 SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.10.2.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.2.3.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 118. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonej; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.2.3.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 119. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████

1.10.2.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.2.3.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 120. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonej; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████

1.10.2.3.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 121. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████

1.10.3 Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G1, experienced)

1.10.3.1 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.10.3.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.3.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 122. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)									
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.10.3.1.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 123. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████		████
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerywania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.3.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.3.1.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 124. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena prognoza Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)									
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									
Minimalne koszty działań niepożądanych									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerywania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.3.1.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 125. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny efekt SMV/PR (max. iloraz szans SVR)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.10.3.2 SMV/PR vs TPV/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.10.3.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.3.2.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 126. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.3.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 127. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.3.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.3.2.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 128. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerywania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.3.2.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 129. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – TPV/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.3.3 SMV/PR vs BOC/PR (analiza minimalizacji kosztów)

1.10.3.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.3.3.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 130. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████

1.10.3.3.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 131. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.3.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.3.3.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 132. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	██████	██████	██████	██████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████

1.10.3.3.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 133. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – BOC/PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Cena progowa Olysio®
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████

1.10.4 Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)

1.10.4.1 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.10.4.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.4.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 134. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rumi 2010, wariant 2)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rossignol 2009)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Kamal 2011)									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.4.1.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 135. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczonej; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rumi 2010, wariant 2)	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
SVR: alternatywna analiza MAIC (<i>Rossignol 2009</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SVR: alternatywna analiza MAIC (<i>Kamal 2011</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Brak dyskontowania									
Horyzont modelu: 30 lat									
Horyzont modelu: 50 lat									

1.10.4.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.4.1.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 136. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
SVR: alternatywna analiza MAIC (<i>Rumi 2010, wariant 2</i>)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (<i>Rosignol 2009</i>)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (<i>Kamal 2011</i>)									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horizont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horizont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.10.4.1.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 137. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczonej; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rumi 2010, wariant 2)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rossignol 2009)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Kamal 2011)									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									
Minimalne koszty działań niepożądanych									
Maksymalne koszty działań niepożądanych									
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	█	████

1.10.5 Wyniki analizy wrażliwości: chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo (G4, experienced)

1.10.5.1 SMV/PR vs PR (analiza kosztów-użyteczności)

1.10.5.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.5.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 138. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rossignol 2009)	████	████	████	████	████	████	████	█	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
SVR: alternatywna analiza MAIC (<i>Kamal 2011</i>)									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									
Minimalne koszty działań niepożądanych									
Maksymalne koszty działań niepożądanych									
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT									
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT									
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT									
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT									
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)									
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.5.1.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 139. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rossignol 2009)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SVR: alternatywna analiza MAIC (Kamal 2011)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.10.5.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.10.5.1.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 140. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena prognoza Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rossignol 2009)									
SVR: alternatywna analiza MAIC (Kamal 2011)									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									
Minimalne koszty działań niepożądanych									
Maksymalne koszty działań niepożądanych									
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	█	████

1.10.5.1.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 141. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████		████
SVR: alternatywna analiza MAIC (Rossignol 2009)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
SVR: alternatywna analiza MAIC (Kamal 2011)	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	█	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Minimalne koszty stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████
Horyzont modelu: 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – SMV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Horizont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena ekonomiczna symeprewiru (Olysio®), kolejnego leku z klasy leków działających bezpośrednio na wirusy (DAA), stosowanego w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną w leczeniu chorych z przewlekłym WZW typu C. W odróżnieniu od obecnie refundowanych w programie inhibitorów proteazy – telaprewiru i boceprewiru, zarejestrowanych wyłącznie w leczeniu chorych z genotypem 1, symeprewir może być stosowany dodatkowo w genotypie 4 HCV, charakteryzującym się zbliżoną historią naturalną oraz podobnie niezadowolającymi, jak w przypadku genotypu 1, wynikami leczenia standardowym schematem dwulekowym.

Biorąc pod uwagę specyfikę populacji, analizę przeprowadzono [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na stosowanie telaprewiru i boceprewiru wyłącznie u chorych z genotypem 1, jedynym komparatorem dla symeprewiru w populacji pacjentów z genotypem 4 była standardowa terapia w schemacie dwulekowym (PR). W populacji z genotypem 1 zakres komparatorów obejmował zarówno terapię dwu- i trójlekową, przy czym zgodnie z obecnymi ograniczeniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteazy (włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a u chorych wcześniej nieleczonych dodatkowo genotyp rs12979860 IL28 T/T), porównanie symeprewiru z telaprewirem i boceprewirem przeprowadzono zarówno dla populacji [REDACTED] jak i dla subpopulacji zawężonej o kryteria refundacyjne TPV i BOC (analiza scenariuszy). Wnioski z obu analiz pozostawały spójne.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności dla porównania symeprewiru z terapią PegIFN α /RBV jednoznacznie wskazuje na opłacalność ekonomiczną dodania produktu Olysio® do schematu dwulekowego u pacjentów z genotypami 1 i 4, zarówno w subpopulacji wcześniej nieleczonej jak i uprzednio leczonej przeciwwirusowo.

Podstawowe oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, po uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka dla leków przeciwwirusowych, wynoszą [REDACTED] [REDACTED] (chorzy wcześniej nieleczeni) oraz [REDACTED] (chorzy uprzednio leczeni), odpowiednio dla genotypów 1 i 4 HCV. Terapia trójlekowa wiąże się z wyższym kosztem w stosunku do leczenia standardowego, wynikającym z wysokiej ceny inhibitorów proteazy, w części rekompensowanym przez skrócenie długości terapii interferonem/rybawiryną oraz oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości. Inkrementalny efekt zdrowotny jest znaczący (średnio 1,0-1,1 QA-

LY/chorego wcześniej nieleczzonego i 1,4-1,5 QALY/chorego uprzednio leczonego przeciwwirusowo) i wynika zarówno z wydłużenia przeżycia, jak i poprawy jakości życia pacjentów. Uzyskane efekty inkrementalne odzwierciedlają przeciętny zysk zdrowotny przypadający na jednego leczonego i trudno odnosić je do pojedynczego pacjenta. U części chorych terapia trójlekowa nie przyniesie dodatkowego efektu, gdyż pacjenci ci (*a priori* nieznanymi) uzyskaliby wyleczenie stosując konwencjonalną terapię dwulekową, jednak efekt w przeliczeniu na jednego dodatkowo wyleczonego pacjenta jest znaczący i przekracza 3 dyskontowane oraz 6 niedyskontowanych lat życia w pełnym zdrowiu. Efekty niedyskontowane są przeszło dwukrotnie wyższe, gdyż dyskontowanie, kumulując się w czasie, zmniejsza zysk zdrowotny skuteczniejszej terapii zwłaszcza w odległym horyzoncie, kiedy unika się największej liczby powikłań niewyleczonego zakażenia.

Po uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka dla leków przeciwwirusowych, w żadnym wariantcie analizy wrażliwości, niezależnie od rozważanego genotypu i wcześniejszego stosowania leczenia, wartość współczynnika ICUR nie przekraczała progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Najniższe wartości ICUR, niższe o ponad 50% od oszacowania podstawowego, obserwowano każdorazowo w obu wariantach bez dyskontowania efektów zdrowotnych. Wynik ten jest konsekwencją faktu, że dyskontowanie efektów prowadzi do zmniejszenia różnic między porównywanymi ramionami na niekorzyść strategii bardziej skutecznej, zwłaszcza w przypadku pWZW C, gdzie uzyskiwane efekty są odległe w czasie. Jeszcze niższe wartości ICUR uzyskano przy założeniu braku dyskontowania zarówno kosztów i wyników zdrowotnych. Niedyskontowanie całkowitych kosztów prowadzi bowiem do zwiększenia odległych w czasie oszczędności związanych z leczeniem powikłań marskości, pozostając bez wpływu na ponoszone w pierwszym roku (zatem niedyskontowane) koszty terapii przeciwwirusowej. W konsekwencji koszty inkrementalne terapii trójlekowej zmniejszają się w stosunku do wariantu podstawowego, co prowadzi do bardziej korzystnego – z punktu widzenia terapii symeprewirem – współczynnika kosztów-użyteczności.

W zależności od rozważanej populacji, największy wzrost kosztu dodatkowego QALY dla terapii symeprewirem obserwowano przy założeniu minimalnej skuteczności symeprewiru, minimalnego tempa progresji włóknienia (tj. minimalnych prawdopodobieństw przejść między stanami F0/F2 -> F3 i F3 -> F4), pośredniego horyzontu analizy oraz dyskontowania wyników na poziomie 5%. W większości przypadków wzrost ten był umiarkowany i nie przekraczał 30-35%.

Zmianę wniosku o kosztowej użyteczności dodania symeprewiru do terapii dwulekowej zaobserwowano wyłącznie w jednym wariantcie analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, dla populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z genotypem 4, przy czym koszty uzyskania QALY przekraczały próg opłacalności nieznacznie (ICUR = [] z perspektywy wspólnej i []

■ z perspektywy płatnika publicznego). W wariacie tym modyfikowano prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi wirusologicznej, wykorzystując alternatywne badanie kliniczne dla ramienia terapii dwulekowej w porównaniu pośrednim MAIC (*Kamal 2011*). Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na brak możliwości skorygowania wszystkich charakterystyk pacjentów między badaniem dla SMV/PR (*RESTORE*) a badaniem *Kamal 2011*, wariant ten należy traktować z ostrożnością.

Założenie skrajnych (minimalnych lub maksymalnych) oszacowań kosztów stanów zdrowia miało umiarkowany wpływ na wyniki, prowadząc do zmiany ICUR o ok. 15-30% w zależności od rozważanej subpopulacji i perspektywy kosztów. Analiza ta miała charakter wielokierunkowy (tj. w pojedynczym wariacie modyfikowano koszty wszystkich stanów) co oznacza, że wpływ kosztu pojedynczych stanów na wyniki jest znacznie mniejszy. Ze względu na niewielki udział kosztów działań niepożądanych w koszcie całkowitym, jak również zbliżony profil bezpieczeństwa schematów SMV/PR i PR, analogiczne założenie skrajnych oszacowań kosztów AEs miało znikomy (<1%) wpływ na ICUR. W kolei założenie zestawu minimalnych i maksymalnych użyteczności prowadziło do zmian współczynnika ICUR w zakresie nieprzekraczającym $\pm 10\%$ oszacowania podstawowego.

Zbliżone do podstawowych wyniki uzyskiwano w scenariuszach z wykorzystaniem charakterystyki kohorty z badań RCT stanowiących źródło danych o skuteczności terapii przeciwwirusowych w modelu. Wynik ten ma szczególne znaczenie w przypadku genotypu 4 biorąc pod uwagę, że wykorzystane w analizie podstawowe charakterystyki chorych z polskiego rejestru SMPT obejmowały populację z genotypem 1 HCV.

Analizę ekonomiczną symeprewiru względem innych inhibitorów proteazy – telaprewiru i boceprewiru przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując w modelu jednakowe wartości parametrów skuteczności dla ocenianych interwencji i porównując w analizie inkrementalnej całkowite koszty leczenia. Wybór CMA oparto na wynikach porównania pośredniego oraz badania *head-to-head* (*ATTAIN: SMV/PR vs TPV/PR* w subpopulacji z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie), wskazujących na zbliżoną skuteczność kliniczną terapii trójlekowych (*Olysio AK 2014*). Biorąc pod uwagę, że obliczone w metaanalizie sieciowej prawdopodobieństwa SVR dla symeprewiru były numerycznie wyższe niż dla telaprewiru i boceprewiru, alternatywne przeprowadzenie pełnej analizy kosztów-użyteczności prowadziłoby – w przypadkach, gdzie w CMA uzyskano oszczędności – do zdominowania TPV i BOC przez symeprewir. Dodatkowy potencjalny efekt zdrowotny symeprewiru względem innych PI wynika z istotnie niższej częstości działań niepożądanych (co wykazano w badaniu *ATTAIN*), przekładającej się na jakość życia (użyteczność) w fazie leczenia przeciwwirusowego. Obliczone w modelu globalnym, na podstawie badań RCT dla poszczególnych inhibitorów proteazy, użyteczności podczas leczenia były numerycznie najwyższe w ramieniu symeprewiru,

a uwzględnienie ich w ramach CUA prowadziłyby do dodatkowego efektu rzędu od 0,01 do 0,04 QALY w zależności od genotypu i linii leczenia. Ze względu na dużą niestabilność wyników CUA, oczekiwaną zwłaszcza w skrajnych wariantach skuteczności, zdecydowano konserwatywnie o przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów.

Po uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka dla leków przeciwwirusowych, strategia SMV/PR jest mniej kosztowna od refundowanych schematów trójlekowych (TPV/PR i BOC/PR) dla obu rozważanych perspektyw, zarówno w subpopulacji wcześniej nieleczonej jak i uprzednio leczonej przeciwwirusowo. Wynik ten potwierdzono w odrębnej analizie scenariuszy w subpopulacjach refundacyjnych dla telaprewiru i boceprewiru.

W przypadku nieuwzględnienia RSS, symeprewir pozostawał tańszą opcją terapeutyczną względem telaprewiru (we wszystkich populacjach) oraz od boceprewiru w podgrupie uprzednio leczonej, natomiast w subpopulacji wcześniej nieleczonej koszt strategii SMV/PR był nieznacznie wyższy od BOC/PR [REDACTED]. Biorąc pod uwagę, że ceny urzędowe nie odzwierciedlają realnych kosztów refundacji leków w programie, wariant bez uwzględnienia RSS wydaje się jednak czysto teoretyczny.

W konsekwencji założenia jednakowych wyników skuteczności dla wszystkich ramion terapii trójlekowej, koszty i wyniki zdrowotne w fazie po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego nie są różniące między porównywanymi strategiami, gdyż naturalna progresja WZW C przebiega identycznie we wszystkich grupach. W związku z tym przeprowadzona analiza wrażliwości dla CMA nie obejmowała wariantów dotyczących wyłącznie fazy progresji WZW C, jak np. kosztów stanów zdrowotnych, horyzontu analizy. Spośród uwzględnionych parametrów AW, największy wpływ na koszt inkrementalny miało pominięcie przerwania leczenia z powodu kryteriów *futility*, w jednym przypadku zmieniając wniosek z analizy podstawowej (w analizie bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC/PR u pacjentów wcześniej nieleczonych, w wariancie AW uzyskano oszczędności w ramieniu SMV/PR, podczas gdy w analizie podstawowej terapia symeprewirem była bardziej kosztowna). W pozostałych wariantach, analiza wrażliwości nie powodowała zmiany kierunku wyników.

Jak każdy model farmakoekonomiczny, model kosztów-użyteczności symeprewiru stanowi syntezę różnorodnych źródeł danych epidemiologicznych, klinicznych, kosztowych, opinii eksperckich, badań dotyczących użyteczności i naturalnej progresji choroby. W analizie wykorzystano między innymi trzy badania własne, przeprowadzone pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej dla leku Incivo® (telaprewir), innego leku z grupy inhibitorów proteazy wytwarzanego przez Wnioskodawcę. Badania omówiono szerzej w oddzielnych załącznikach (*Aestimo 2012a*, *Aestimo 2012b*, *Aestimo 2012c*). Badanie dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem i monitorowaniem chorych na przewlekłe

WZW C miało na celu dostarczenie danych umożliwiających oszacowanie rocznych kosztów leczenia w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. Oszacowania rodzaju i ilości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych dokonywali eksperci kliniczni zaproszeni do uczestnictwa w ankiecie. Choć należy mieć na uwadze, że dane oparte na opinii ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż wyniki pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych, w świetle braku publikowanych, opartych na prospektywnej ocenie chorych, badań kosztów leczenia WZW C w Polsce, oszacowania wykorzystane w analizie uznano za najbardziej wiarygodne spośród dostępnych źródeł danych.

Kolejne z przeprowadzonych badań miało na celu dostarczenie danych dotyczących kliniczno-demograficznej charakterystyki chorych na przewlekłe WZW C (genotyp 1 HCV) leczonych przeciwwirusowo w Polsce oraz dodatkowych danych pozwalających określić standardy leczenia i zużycie zasobów związanych z terapią przeciwwirusową. Zgromadzone dane kliniczno-demograficzne wykorzystano w modelu do określenia charakterystyki kohorty wejściowej modelu, w szczególności rozkładu wieku i wyjściowego zaawansowania włóknienia. Pewne ograniczenie badania stanowi niewielka liczba uczestniczących ośrodków klinicznych – uzyskano dane z 3 ośrodków, co stanowi około 5% wszystkich placówek objętych kontraktami na świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia przewlekłego WZW typu C w 2011 r. Z drugiej strony, badana próba chorych była duża (N=813) i obejmowała wszystkich pacjentów z genotypem 1 HCV leczonych w wyżej wymienionych ośrodkach w okresie pięciu lat, a ośrodki uczestniczące w badaniu reprezentowały różne regiony Polski. Pomimo występowania pewnych różnic w wyjściowej charakterystyce leczonych (m.in. pod względem odsetków leczonych po raz pierwszy lub w ramach reterapii) nie wydaje się, by mogło to spowodować istotne zafałszowanie wyników. Inne ograniczenia związane są z retrospektywnym charakterem badania oraz zawężeniem zakresu dostępnych danych do informacji sprawozdawanych przez świadczeniodawców w ramach Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych, w oparciu o który gromadzono dane. Dane zbierane w rejestrze SMPT obejmują wyłącznie okres przebywania chorego w programie, dlatego w badaniu nie było możliwe określenie dalszego przebiegu leczenia i postępu choroby u chorych z niepowodzeniem terapii, w szczególności odległych, istotnych klinicznie powikłań niewyrównanej marskości.

W ramach ostatniego badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pięciu ekspertów klinicznych – specjalistów z zakresu chorób zakaźnych (w tym członków Polskiej Grupy Ekspertów HCV), zbierano dane przede wszystkim na potrzeby analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Ekspertów poproszono dodatkowo o przedstawienie oszacowań niepewnych lub specyficznych dla warunków polskich parametrów modelu, w tym prawdopodobieństw wykonania przeszczepienia wątroby u zakażonych HCV z HCC lub marskością niewyrównaną oraz ryzyka rocznej progresji do stanu niewyrównanej mar-

skości u chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w stadium marskości wyrównanej. W świetle braku bardziej wiarygodnych danych, oszacowania pochodzące od ekspertów mogą stanowić akceptowalne źródło parametrów modelu, przy czym należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność oszacowań eksperckich w hierarchii dowodów naukowych.

Dane dotyczące naturalnej progresji choroby oparto na możliwie najbardziej wiarygodnych źródłach zidentyfikowanych w ramach przeglądu wtórnych badań prognostycznych i przeglądu analiz ekonomicznych. Należy mieć świadomość, że naturalna progresja wirusowego zapalenia wątroby typu C stanowi wypadkową wielu indywidualnych czynników ryzyka, takich jak np. czas od zakażenia, płeć, genotyp HCV, transfuzja krwi, użycie alkoholu (*Poynard 1997, Thein 2008*). Ponieważ model miał charakter kohortowy, co oznacza, że pacjenci znajdujący się w tym samym stanie zdrowotnym stanowili homogeniczną grupę o wspólnej charakterystyce klinicznej, nie było możliwe uzależnienie prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stadiami zaawansowania choroby od większości indywidualnych czynników ryzyka progresji. W przypadku kluczowych prawdopodobieństw przejść między wczesnymi stadiami włóknienia możliwe było co prawda wyznaczenie prawdopodobieństw specyficznych dla genotypu 1 HCV, jednak dostępne dane dotyczące progresji WZW w zaawansowanych stadiach nie wyszczególniały nawet genotypu wirusa. Uwzględnienie w modelu wpływu różnych czynników ryzyka na prawdopodobieństwo progresji WZW C na poziomie indywidualnego chorego wymagałoby znaczącej przebudowy struktury modelu, w szczególności zastosowania probabilistycznej techniki mikrosymulacji Monte Carlo. Modelowanie na poziomie kohortowym (a nie indywidualnym) stanowi standardową technikę modelowania kosztowej efektywności leczenia przeciwwirusowego, zatem przyjęcie stałych w czasie prawdopodobieństw przejść nie należy traktować jako istotnego ograniczenia analizy.

Strukturę modelu oparto na globalnym modelu kosztów-użyteczności symeprewiru, udostępnionym przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Należy zaznaczyć, że pomimo zachowania oryginalnej struktury oraz wielu założeń modelu centralnego, adaptacja modelu nie polegała wyłącznie na uwzględnieniu polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów. W związku z wymogami określonymi w polskich wytycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTM 2010*) parametry skuteczności oparto na własnej analizie efektywności klinicznej (*Olysio AK 2014*), przeprowadzono także szereg przeglądów literatury na potrzeby oszacowania parametrów związanych z użytecznością i naturalną progresją choroby. Wreszcie, celem możliwie najbardziej wiernego odzwierciedlenia warunków polskich, charakterystykę modelowanej kohorty określono w oparciu o polskie dane z rejestru pacjentów leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla symeprewiru w najważniejszych bazach publikacji medycznych (zob. Rozdział 1.7). W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne obejmujące strategię leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem symeprewiru w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV – w dwóch badaniach w schemacie trójlekowym SMV/PR (*Saab 2014, Jalundhwala 2014*) a w jednym – w terapii bez interferonu w skojarzeniu z sofosbuwirem (*Hagan 2014*). W żadnym badaniu nie uwzględniano populacji z genotypem 4.

W badaniu *Saab 2014* porównywano opcje leczenia uwzględnione w niniejszym modelu (SMV/PR, TPV/PR, BOC/PR, PR) oraz dodatkowo schemat z zastosowaniem sofosbuwiru, peginterferonu alfa i rybawiryny (SOF/PR). Ponieważ w warunkach polskich sofosbuwir nie jest refundowany, w niniejszej analizie odniesiono się jedynie do porównania symeprewiru z pozostałymi opcjami leczenia. W publikacji *Saab 2014*, wyniki analizy inkrementalnej przedstawiano wyłącznie dla porównania ze strategią SOF/PR, jednak na podstawie podanych dla każdej ze strategii oszacowań całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych możliwe była samodzielne obliczenie współczynników ICUR dla dowolnej komparacji. W populacji chorych wcześniej nieleczonych, koszt dodatkowego QALY dla SMV/PR w porównaniu z PR wyniósł 44-50 tys. \$, przy dodatkowym efekcie w wysokości 0,60 QALY (dla porównania, w niniejszej analizie: 1,1 QALY). Z kolei w populacji uprzednio leczonej przeciwwirusowo, wartość ICUR dla porównania SVR/PR vs PR wyniosła 19-22 tys. \$/QALY, przy efekcie netto równym 1,2 QALY (w niniejszej analizie: 1,4 QALY). Różnice w efektach między modelami, widoczne zwłaszcza w podgrupie uprzednio nieleczonej, wynikają przede wszystkim z różnej metodyki obliczania parametrów skuteczności klinicznej, innych zestawów użyteczności i prawdopodobieństw przejść między stanami. Porównanie kosztów jest utrudnione ze względu na specyfikę poszczególnych krajów. Podobnie jak w przeprowadzonej analizie dla warunków polskich, w badaniu *Saab 2014* strategia SMV/PR jest opłacalna względem innych inhibitorów proteazy – dominująca w podgrupie uprzednio nieleczonej oraz nieco bardziej kosztowna i bardziej skuteczna w subpopulacji *experienced* (przy wartościach ICUR oszacowanych na odpowiednio 5 tys. \$/QALY vs BOC/PR i 11 tys. \$/QALY vs TPV/PR).

W drugiej analizie ekonomicznej, w której symeprewir stosowano w terapii trójlekowej, rozważano wyłącznie podgrupę pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo (*Jalundhwala 2014*). Podobnie jak w analizie *Saab 2014*, obok aktualnie stosowanych schematów trójlekowych (TPV/PR, BOC/PR) uwzględniono nowe schematy trójlekowe z udziałem symeprewiru (SMV/PR) i sofosbuwiru (SOF/PR). W abstrakcie nie przedstawiono wartości współczynników ICUR dla symeprewiru podając jedynie informację, że strategia SMV/PR (jak również SOF/PR) była zdominowana przez BOC/PR. Zdaniem autorów, wyniki modelu były wrażliwe ze względu na koszt leków i prawdopodobieństwo uży-

skania SVR. Badanie zostało opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, przez co weryfikacja przyczyn różnic w wynikach w porównaniu z niniejszą analizą nie była możliwa.

Odniesienie wyników analizy *Hagan 2014* do warunków polskich nie jest możliwe ze względu na różnice w populacji docelowej (chorzy niekwalifikujący się do terapii interferonem) oraz zastosowanego schematu z symeprewirem (w skojarzeniu z sofosbuwirem) w porównaniu z wnioskowanym programem.

1.12 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących symeprewir ze standardowym schematem dwulekowym (PegIFN α /RBV) w populacji chorych z genotypem 4 HCV, wyniki skuteczności klinicznej oparto na porównaniu pośrednim badań jednoramiennych (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*).
- Ze względu na brak badań RCT typu „*head-to-head*”, bezpośrednio porównujących symeprewir z boceprewirem i telaprewirem (w subpopulacji wcześniej nieleczonej), dowody dotyczące równoważnej skuteczności inhibitorów proteazy opierają się na porównaniu pośrednim z zastosowaniem techniki metaanalizy sieciowej (MTC).
- Z powodu braku publikowanych badań dotyczących kosztów leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia przeciwwirusowego oraz zużycia zasobów związanych z powikłaniami marności w przebiegu przewlekłego WZW C w warunkach polskich, oszacowania zużytych zasobów uzyskano od polskich ekspertów klinicznych, specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Opinie ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż dane obserwacyjne pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych. Ponadto koszty szacowano w oparciu o ceny z 2011 r., w związku z czym wymagana była ich aktualizacja poprzez uwzględnienie współczynnika CPI. Przeprowadzona analiza wrażliwości ze względu na koszty AEs i stanów zdrowotnych nie wykazała jednak istotnego wpływu ww. parametrów na wyniki inkrementalne.

1.13 Wnioski końcowe

Terapia trójlekowa z zastosowaniem symeprewiru, peginterferonu alfa-2a/2b i rybawiryny stanowi tańszą alternatywę względem obecnie refundowanych schematów opartych na inhibitorach proteazy (TPV/PR i BOC/PR) u chorych z genotypem 1, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio leczonych przeciwwirusowo.

Strategia SMV/PR jest kosztowo-efektywna względem terapii dwulekowej (PR), niezależnie od rozważanego genotypu i wcześniejszego stosowania terapii przeciwwirusowej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości i analiza scenariuszy potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, jednoznacznie wskazując na opłacalność symeprewiru po zastosowaniu instrumentów dzielenia ryzyka.

Ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z braku randomizowanych badań dla symeprewiru w populacji chorych z genotypem 4 oraz braku badań *head-to-head* dla porównania z boceprewirem.

2. Piśmiennictwo

- ADVANCE (Jacobson 2011)** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2405-16.
- ADVANCE (Jacobson 2011a)** Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial, Presented at: 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL 2011), Abstract 7, Berlin, 30 March – 3 April 2011.
- Aestimo 2012a** ██████████ Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012b** ██████████ Koszty leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C – wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012c** ██████████ Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C – epidemiologia i istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
- Annemans 2004** Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and costeffectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67(1): 1–8.
- AOTM-RK-4351-1/2012** Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-1/2012. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Data ukończenia: 07.11.2012.
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- ASPIRE (Zeuzem 2014)** Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-*experienced* patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146(2):430-41.e6.
- ATTAIN** Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil F, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Verbinnen T, Scott J, Jessner W. Simeprevir Versus Telaprevir Both With Peginterferon/Ribavirin in Prior Null or Partial Responders With Chronic hepatitis C virus Genotype 1 Infection: a randomised, double-blind, Phase 3 trial. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Bennett 1997** Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127(10):855-65.
- Bernfort 2006** Bernfort L, Sennfält K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2006;38(6-7):497-505.
- Björnsson 2009** Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, Dalgård O,

- Kalaitzakis E. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(7):878-87.
- Bosch 2004** Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-16.
- Bréchet 1998** Bréchet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K, Papanikolaou A, Hadziyannis S, Romeo R, Colombo M, Rodes J, Bruix J, Williams R, Naoumov N. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):173-83.
- Bruix 1989** Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):1004-6.
- Buti 2000** Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33(4):651-8.
- Buti 2005** Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Angel Casado M, Fosbrook L, Esteban R. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42(5):639-45.
- Cardoso 2010** Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol*. 2010;52(5):652-7.
- Chhatwal 2013** Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, El Khoury AC, Burroughs M, Bacon B, Esteban-Mur R, Elbasha EH. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value Health*. 2013 Sep-Oct;16(6):973-86.
- Chong 2003** Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):630-8.
- ChPL Copegus** Copegus, 400 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_400_.pdf
- ChPL Incivo** INCIVO, 375 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 02.07.2014 r. 19/06/2014 Incivo -EMA/H/C/002313 -PSUV/24. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- ChPL Olysio** OLYSIO 150 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 04.06.2014 r. 14/05/2014 Olysio -EMA/H/C/002777. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
- ChPL Pegasys** Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).

- ChPL PegIntron** PegIntron, 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15.12.2011
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
- ChPL Rebetol** Rebetol 200 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
- ChPL Victrelis** Victrelis 200 mg, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 27.08.2014 r. 22/08/2014 Victrelis -EMA/H/C/002332 -PSUV/0028. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
- Cieśła 2012** Cieśła A, Bociąga-Jasik M, Sobczyk-Krupiarz I, Głowacki MK, Owczarek D, Cibor D, Sanak M, Mach T. IL28B polymorphism as a predictor of antiviral response in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2012 September 21; 18(35): 4892-4897.
- Colombo 1989** Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, Dioguardi N, Houghton M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1989 Oct 28;2(8670):1006-8.
- Domagalski 2010** Domagalski K, Tretyn A, Pawłowska M, Halota W. Badania asocjacyjne całego genomu w poszukiwaniu markerów odpowiedzi na leczenie u pacjentów przewlekłe zakażonych wirusem HCV o genotypie 1. Medical Science Review - Hepatologia 2010; 10; 73-76.
- Dusheiko 1995** Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. Hepatology 1995;22(6):1863-73.
- EASL 2014** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2014 vol. 60; 392-420.
- El Khoury 2014** El Khoury AC, Vietri J, Prajapati G. Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. Rev Panam Salud Publica 2014; 35(3):200-206
- El-Refaie 1996** El-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, el-Batanony M, Soliman el-S, Nasr S, Mokhtar N, Amer K, Scheuer PJ, Dhillon AP. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. J Hepatol. 1996 Mar;24(3):277-85.
- El-Serag 2007** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 2007 Jun;132(7):2557-76.
- Fattovich 1997** 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, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112(2):463-72.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23(12):1213-7.
- Fonseca 2009** Fonseca MCM, Araújo GTB de, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-

- 2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009;13(3):191-9.
- Franceschi 2006** Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Apr;15(4):683-9.
- García-Contreras 2006** García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, Abud-Bastida F, Garduño-Espinosa J. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Arch Med Res* 2006;37(5):663-73.
- Gerkens 2007** Gerkens S, Nechelpuut M, Annemans L, Peraux B, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with moderate chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70(2):177-87.
- Gerkens 2007a** Gerkens S, Nechelpuut M, Annemans L, Peraux B, Mouchart M, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14(8):523-36.
- Goeser 1994** Goeser T, Müller HM, Solbach C, Toex U, Kommerell B, Theilmann L. Hepatitis C virus, alcoholic cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jun;3(4):311-5.
- Grieve 2002** Grieve R, Roberts J. Economic evaluation for hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65(2):104-9.
- Grieve 2006** Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, Bassendine M, Main J, Thomas H. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55(9):1332-8.
- Grishchenko 2009** Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD, Irving WL. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(2):171-80.
- GUS 31/10/2013** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011.
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm
- GUS 2014** Trwanie życia w 2013 r. Informacje i opracowania statystyczne. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (data dostępu 16.09.2014)
- GUS 2014a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. Półroczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1989-2014. Główny Urząd Statystyczny, 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/>
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/polroczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1989-2014/>
Data dostępu 16.09.2014.

- Gutkowski 2010** Gutkowski K, Hartleb M, Kajor M. Rak wątrobowokomórkowy – dylematy diagnostyczne [Hepatocellular carcinoma – diagnostic dilemmas]. Przegląd Gastroenterologiczny 2010;5 (2): 61-7.
- Hagan 2014** Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. Hepatology 2014; 60(1):37-45
- Hartwell 2011** Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
- Hornberger 2006** Hornberger J, Farci P, Prati D, Zeuzem S, Green J, Patel KK. The economics of treating chronic hepatitis C patients with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin presenting with persistently normal aminotransferase. J Viral Hepat 2006;13(6):377-86.
- Hsu 2009** Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? Liver Int 2009;29(3):449-58.
- Hsu 2012** Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, Weiss AA, Krahn MD. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(1):149-57.
- Ishida 2004** Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. Hepatol Res 2004;28(3):125-36.
- Jalundhwala 2014** Jalundhwala YJ, Manzoor BS, Patel H, Cheng WH, Patel P, Touchette DR. Cost-effectiveness of pharmacotherapies for treatment naïve hepatitis C genotype 1 patients: A payer's perspective. Value Health 2014; 17(3):A273
- John-Baptiste 2009** John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, Anderson FH, Krahn MD. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. Am J Gastroenterol 2009;104(10):2439-48.
- Juszczak 2011** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 984-1061.
- Kamal 2011** Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. Liver Int. 2011;31(3):401-11.
- Kim 1997** Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Thorneau TM, Dickson ER, Evans RW, Gross JB Jr. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1997;127(10):866-74.
- Komunikat DGL 29/08/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6272/ref_w_chem_pl_sty_maj_2014.xls (dostęp 16.09.2014)

Krawczyk 2008	Krawczyk M. Rak wątrobowokomórkowy [Hepatocellular carcinoma]. Medical Science Review - Hepatologia 2008;8:92-9.
Kubicka 2000	Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, Manns M. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. Liver. 2000;20(4):312-8.
Kuper 2000	Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tasopoulos N, Lagiou P, Trichopoulos D, Stuver S. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. Cancer Causes Control. 2000;11(2):171-5.
Lidgren 2007	Lidgren M, Hollander A, Weiland O, Jönsson B. Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life. Scand J Gastroenterol 2007;42(7):867-77.
Lin 2006	Lin W-A, Tarn Y-H, Tang S-L. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(10):1483-93.
Lundberg 1999	Lundberg L, Johannesson M, Isacson D, Borgquist L. Health-state utilities in a general population in relation to age, gender and socioeconomic factors. Eur J Public Health 1999;9:211-7.
Mach 2012	Mach T, Cieśla A, Sanak M, Głowacki M, Warunek W, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. Znaczenie polimorfizmu IL28B w odpowiedzi na leczenie interferonem pegylowanym α i rybawiryną przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego genotypem 1b HCV. Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (1): 38–42.
Małkowski 2008	Małkowski P, Wasiak D, Czerwiński J, Pacholczyk M, Łągiewska B. Przeszczepienie wątroby u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym [Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma]. Medical Science Review - Hepatologia 2008;8:106-8.
McHutchison 2009	McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N. Engl. J. Med. 2009;361(6):580–93.
McLernon 2008	McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. Med Decis Making 2008;28(4):582-92.
Morais 2013	Morais A, Pereira ML. The cost of stopping (futility) rules telaprevir and boceprevir in the treatment of genotype 1 hepatitis C patients in Brazil. 2013 (PIN27 - poster) ISPOR 16th Annual European Congress November 2-6, 2013, Dublin, Ireland.
MZ 22/08/2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NFZ 57/2014	Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
Olysio AK 2014	██████████. Olysio® (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapa-

- lenia wątroby typu C. Analiza kliniczna. Aestimo, Kraków 2014.
- Olysio APD 2014** ██████████. Olysio® (simeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2014.
- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. 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* 2003;4:3-15.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomaszewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stepień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierżanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- PGE HCV 2014** Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarek, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomaszewicz, Piotr Małkowski.
http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf (data dostępu: 16 września 2014 r.)
- PILLAR (Fried 2013)** Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58(6):1918-1929.
- Poltransplant 2010** Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (18). Marzec 2010.
- Poltransplant 2013** Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (21). Marzec 2013.
- Potemski 2009** Potemski P. Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi? *Onkol Prak Klin* 2009;5(6): 229-36.
- Poynard 1997** Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
- PPL Olysio 2014** Opis projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”
- PPPZ 2011** Zakażenia i zachorowania etiologii HCV - klinika, diagnostyka, leczenie. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV (prezentacja dostępna online dn. 25 września 2014 r. pod adresem <http://oswiata.sanepid.olsztyn.pl/wp-content/uploads/2011/02/Klinika-diagnostyka-leczenie-HCV.pdf>
- PROMISE (Forns 2014)** Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwierkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to

- High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1669-1679.e3.
- QUEST-1 (Jacobson 2014)** Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):403-13.
- QUEST-2 (Manns 2014)** Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.
- Ratcliffe 2002** Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M. Assessing healthrelated quality of life pre and post liver transplantation: a prospective multi-centre study. *Liver Transpl* 2002;8:263-70.
- REALIZE (Zeuzem 2011)** Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2417-28.
- RESTORE** Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, Grange JD, Shukla U, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Fevery B, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Jessner W. Efficacy and safety of simeprevir with peginterferon/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4: a Phase III study.
Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Rossignol 2009** Rossignol J-F, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*. 2009;136(3):856-62.
- Ruiz 1992** Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, Prieto J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1992;16(3):637-41.
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-15.
- Saab 2014** Saab S, Gordon SC, Park H, Sulkowski M, Ahmed A, Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6):657-675
- Salomon 2003** Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;290(2): 228-37.
- Samp 2014** Samp JC, Perry R, Piercy J, Baran RW. Utility values of hepatitis C patients in France: Results by liver disease stage and treatment outcome. *Value Health* 2014; 17(3):A279.

- Scalone 2013** Scalone L, Ciampichini R, Faggioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. 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.* 2013 Sep;22(7):1707-16.
- Sennfält 2001** Sennfält K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scan J Gastroenterol* 2001;36:870-6.
- Shepherd 2004** Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):iii-iv, 1-125.
- Shepherd 2007** Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(11):1-205, iii.
- Sherman 2004** Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, Tsevat J. Health values of patients with chronic hepatitis C infection *Arch Intern Med* 2004;164(21):2377-82.
- Sherman 2013** Sherman K, Muir A, Aggarwal J, Donepudi M, Goss T, Martin M, Vera-Llonch M, Younossi Z. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-experienced chronic hepatitis C patients: Post-HOC analyses from the realize study. *J Hepatol* 2013; 58:S372
- Shiell 1999** Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med J Aust* 1999;171(4):189-93.
- Siebert 2001** Siebert U, Ravens-Sieberer U, Sroczynski G, Wong JB, Kuntz KM, Kallinowski B, Graf von der Schulenburg JM, Bullinger M, Rossol S. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C. *AASLD Annual Meeting 2001, Hepatology* 2001; Abstract 194:222A.
- Siebert 2003** Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(3):425-32.
- Siebert 2005** Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidsburger P, Kurth BM, Bullinger M, von der Schulenburg J-MG, Wong JB, Rossol S. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005;6(2):112-23.
- Siebert 2009** Siebert U, Sroczynski G, Aidsburger P, Rossol S, Wasem J, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. *Pharmacoeconomics* 2009;27(4):341-54.
- Signorovitch 2012** Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* 2012; 15(6):940-7.
- SPRINT-2 (Poordad 2011)** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206

- STA BOC 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) Hepatitis C (genotype 1) – boceprevir.; 2011.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources/hepatitis-c-genotype-1-boceprevir-merck-sharp-and-dohme2> (data dostępu:16.09.2014)
- STA TVR 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.; 2011.
<http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/hepatitis-c-genotype-1-telaprevir-janssen2> (data dostępu:16.09.2014)
- Stepanova 2014** Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6):676-685
- Sullivan 2004** Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, Patel KK, Green J. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22(4):257-65.
- Szurowska 2011** Szurowska E, Nowicki T, Studniarek M. Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkol Prak Klin* 2011;7(2): 73-83.
- Thein 2008** Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31.
- Townsend 2011** Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1068-77.
- Turnes 2013** Turnes J, Romero-Gomez M, Planas R, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, Crespo J, Calleja JL, Rubio-Terres C, Ventayol P. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36(9):555-564
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wong 1998** Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998;280(24):2088-93.
- Wong 1999** Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. *Am J Med* 1999;107(6B):74S-8S.
- Wright 2006** Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1-130.
- Yeh 2007** Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):813-24.
- Younossi 1999** Younossi ZM, Mendel ES, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon a2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:1318-24.
- Younossi 2013** Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Nelson DR, Jacobson IM, Gane EJ, Nader F, Hunt SL. Health utilities in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir

(SOF) containing regimens: Results from positron, fisson, fusion and neutrino studies. Hepatology 2013; 58(4):385A-386A

Younossi 2014

Younossi ZM, Stepanova M, Cure S, Bourhis F, Nader F, Hunt SL. Estimating health status using EQ5D for chronic hepatitis c (CH-C) patients treated with sofosbuvir (SOF) containing regimens. J Hepatol 2014; 60(1):S308

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Założenia analizy scenariuszy (aktualna populacja refundacyjna dla terapii trójlekowej)

Jak wspomniano w metodyce (zob. Rozdział 1.3.2), w związku z aktualnymi ograniczeniami refundacyjnymi dla telaprewiru i boceprewiru, w ramach dodatkowej analizy scenariuszy przeprowadzono porównanie symeprewiru z innymi inhibitorami proteazy w populacji spełniającej następujące kryteria

- włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera
- dodatkowo u pacjentów wcześniej nieleczonych, genotyp rs12979860 IL28 T/T.

W analizie dla populacji refundacyjnej wykorzystano większość założeń i wartości parametrów wejściowych modelu opisanych w Rozdziale 1.6.2 dla populacji [REDACTED]

[REDACTED] Poniżej przedstawiono założenia i parametry zmodyfikowane na potrzeby analizy scenariuszy. Zmiany te dotyczyły:

- charakterystyki kohorty (rozkładu wyjściowego stopnia zaawansowania, tj. rozkładu chorych w stanach zdrowotnych łagodnego WZW C, umiarkowanego WZW C i marskości)
- skuteczności klinicznej porównywanych schematów leczenia (SVR)
- prawdopodobieństwa przejścia ze stanu łagodnego do umiarkowanego włóknienia.

Poszczególne założenia omówiono w kolejnych podrozdziałach.

3.1.1 Rozkład stopni zwłóknienia wątroby

Z uwagi na zawężenie populacji refundacyjnej dla TPV i BOC do chorych ze stopniem zwłóknienia wątroby co najmniej 2 wg skali Scheuera, w analizie scenariuszy uwzględniono specyficzny dla tej subpopulacji rozkład zwłóknienia. Dane dotyczące rozkładu wyjściowej kohorty ze względu na zaawansowanie zwłóknienia zaczerpnięto z charakterystyki demograficzno-klinicznej chorych z WZW typu C leczonych w polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT, biorąc pod uwagę podgrupy chorych w stadium zwłóknienia ≥ 2 wg Scheuera, wcześniej nieleczonych (N=320) i uprzednio leczonych przeciwwirusowo (N=141). Zgodnie z definicją stanów zdrowotnych modelu, stan łagodnego WZW C w niniejszym wariancie analizy obejmował wyłącznie chorych w stadium zwłóknienia F2 (dla porównania, w analizie [REDACTED]).

Dostępne dane z rejestru SMPT nie umożliwiły wyodrębnienia charakterystyki demograficzno-klinicznej chorych ze względu na wariant genetyczny IL28B. Biorąc jednak pod uwagę brak jedno-

znaczących dowodów na korelację między polimorfizmem IL28B a progresją naturalną WZW C (Cieśła 2012), założenie struktury zaawansowania włóknienia w oparciu o dane dla szerszej populacji bez ograniczenia na wariant IL28B można uznać za wystarczające.

Charakterystykę kohorty chorych przyjętą w analizie dla populacji refundacyjnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 142. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia (analiza scenariuszy – obecna populacja refundacyjna dla TPV i BOC).

Stopień zwłóknienia	Populacja chorych wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja chorych wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	Źródło
F2	51,9%	45,4%	SMPT
F3	27,2%	32,6%	SMPT
F4	20,9%	22,0%	SMPT

3.1.2 Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna)

Polimorfizm rs12979860 genu IL28B (SNP T/C) jest jednym z najważniejszych zidentyfikowanych markerów skuteczności standardowej terapii HCV z zastosowaniem interferonów alfa (Domagalski 2010, Mach 2012). W kilku niezależnych badaniach przeprowadzonych m.in. w populacji rasy kaukaskiej wykazano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z genotypem C/C w porównaniu z genotypem T/T (Domagalski 2010).

Podobnie jak w analizie podstawowej, prawdopodobieństwa SVR zaczerpnięto z metaanalizy sieciowej wykonanej dla następujących subpopulacji:

- Chorzy wcześniej nieleczeni, z włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera
- Chorzy wcześniej nieleczeni, z polimorfizmem genu rs12979860 IL28 T/T
- Chorzy wcześniej nieleczeni, z włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

Wyniki analizy skuteczności w populacji wcześniej nieleczonej, spełniającej jednocześnie oba kryteria refundacyjne (włóknienie \geq F2 i rs12979860 IL28 T/T) nie były dostępne, w związku z czym dla subpopulacji *naïve* rozważono dwa warianty z wykorzystaniem SVR w populacjach częściowo zgodnych z refundacyjną (tj. spełniającą jedno powyższych z kryteriów).

Tabela 143. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia (analiza scenariuszy – obecna populacja refundacyjna dla TPV i BOC).

Subpopulacja	Populacja chorych wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja chorych wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	Źródło
Włóknienie ≥ 2	70,7%	-	MTC
Polimorfizm rs12979860 IL28 T/T	63,3%	77,3% (nawrót); 53,9% (częściowa odpowiedź); 49,2% (brak odpowiedzi)	MTC

Podobnie jak w analizie podstawowej, prawdopodobieństwa SVR przyjęto na jednakowym poziomie w każdym ramieniu terapii trójlekowej (analiza minimalizacji kosztów).

3.1.3 Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)

Zgodnie z definicją histologiczną stanów zdrowotnych modelu ekonomicznego, stan łagodnego WZW C obejmował chorych w stadiach zaawansowania włóknienia F0-F2 wg skali pięciostopniowej. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu łagodnego do umiarkowanego WZW C, tj. $p(F0/1/2 \rightarrow F3)$, obliczano w oparciu o zaczerpnięte z metaregresji *Thein 2008* prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami ($F0 \rightarrow F1$, $F1 \rightarrow F2$, $F2 \rightarrow F3$), uwzględniając rozkład występowania poszczególnych stopni F0, F1 i F2 w polskiej populacji. Oszacowane tym sposobem roczne prawdopodobieństwo wyniosło 0,064 (zob. Rozdział 1.6.2.5).

Zgodnie z aktualnym kształtem programu lekowego, populacja refundacyjna dla terapii trójlekowej obejmuje chorych w stadium zaawansowania co najmniej 2 wg skali Scheuera, zatem stan zdrowotny łagodnego WZW C obejmuje w tym przypadku wyłącznie chorych w stadium zwłóknienia F2. W konsekwencji, prawdopodobieństwo przejścia z łagodnego do umiarkowanego WZW C jest tożsame z $p(F2 \rightarrow F3)$ i wynosi – zgodnie z przyjętym źródłem danych *Thein 2008* – 0,120/rok (zob. Rozdział 1.6.2.5).

Podsumowując, w analizie scenariuszy dla obecnej populacji refundacyjnej dla TPV i BOC zmodyfikowano prawdopodobieństwo przejścia z łagodnego do umiarkowanego WZW C z uwagi na inną strukturę występowania stadiów zaawansowania włóknienia F0-F2 w populacji programu lekowego w porównaniu z populacją [redacted]). Założenie wyższego prawdopodobieństwa przejścia (0,120 vs 0,064 / rok) skutkuje szybszą – niż w analizie dla populacji [redacted] – progresją do stanu marskości, odzwierciedlając wyższe wyjściowe zaawansowanie choroby w populacji refundacyjnej.

Pozostałe prawdopodobieństwa przejść w modelu przyjęto jak w analizie podstawowej dla populacji łącznej (zob. Rozdział 1.6.2.5).

3.2 Parametry modelu rozważane w analizie wrażliwości

3.2.1 Charakterystyka początkowa kohorty

3.2.1.1 Genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonych (naïve)

Tabela 144. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, naïve; wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	46,9 lat	QUEST-1, QUEST-2, PILLAR
Średnia wyjściowa masa ciała	80,9 kg	QUEST-1 *
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	55,7% / 44,3%	QUEST-1, QUEST-2, PILLAR

* brak danych z pozostałych badań (średnia masa ciała z QUEST-1 zaczerpnięta z modelu globalnego)

Tabela 145. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G1, naïve; wariant AW)..

Stopień zwłóknienia	Odsetek chorych	Źródło
F0-F2	73,8%	QUEST-1, QUEST-2 *
F3	15,8%	QUEST-1, QUEST-2 *
F4	10,4%	QUEST-1, QUEST-2 *

* Nie uwzględniono badania PILLAR, do którego nie włączano pacjentów z marskością.

3.2.1.2 Genotyp 1, populacja wcześniej leczonych (experienced)

Tabela 146. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, experienced; wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	50,3 lat	ASPIRE, ATTAIN, PROMISE
Średnia wyjściowa masa ciała	79,3 kg	ATTAIN *
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	64,0% / 36,0%	ASPIRE, ATTAIN, PROMISE

* brak danych z pozostałych badań

Tabela 147. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G1, experienced; wariant AW).

Stopień zwłóknienia	Odsetek chorych	Źródło
F0-F2	61,3%	ASPIRE, ATTAIN, PROMISE
F3	21,8%	ASPIRE, ATTAIN, PROMISE

Stopień zwłóknienia	Odsetek chorych	Źródło
F4	16,8%	ASPIRE, ATTAIN, PROMISE

Tabela 148. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię (G1, experienced; wariant AW).

Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	Wartość [% chorych]	Źródło
Nawrót	40,0%	ASPIRE *
Częściowa odpowiedź	34,6%	ASPIRE *
Brak odpowiedzi (null)	25,3%	ASPIRE *

* Nie uwzględniono badań: PROMISE, do którego włączano wyłącznie pacjentów z nawrotem i ATTAIN, do którego włączano wyłącznie chorych z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi.

3.2.1.3 Genotyp 4, populacja wcześniej nieleczonych (naïve)

Tabela 149. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G4, naïve; wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	47,6 lat	RESTORE
Średnia wyjściowa masa ciała	78,8 kg	RESTORE
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	74,3% / 25,7%	RESTORE

Tabela 150. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G4, naïve; wariant AW).

Stopień zwłóknienia	Odsetek chorych	Źródło
F0-F2	74,3%	RESTORE
F3	20,0%	RESTORE
F4	5,7%	RESTORE

3.2.1.4 Genotyp 4, populacja wcześniej leczonych (experienced)

Tabela 151. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G4, experienced; wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	50,7 lat	RESTORE
Średnia wyjściowa masa ciała	79,5 kg	RESTORE
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	80,6% / 19,4%	RESTORE

Tabela 152. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G4, experienced; wariant AW).

Stopień zwłóknienia	Odsetek chorych	Źródło
F0-F2	47,8%	RESTORE
F3	11,6%	RESTORE
F4	40,6%	RESTORE

Tabela 153. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię (G4, experienced; wariant AW).

Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	Wartość [% chorych]	Źródło
Nawrót	30,6%	RESTORE
Częściowa odpowiedź	13,9%	RESTORE
Brak odpowiedzi (null)	55,6%	RESTORE

3.2.2 Odsetek chorych z wczesną odpowiedzią (eRVR), kwalifikujący się do skróconej terapii wg schematu RGT

Tabela 154. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlewkowej (AW).

Parametr	Oszacowanie		Źródło
	minimalne	maksymalne	
Telaprewir/PR			
Pacjenci wcześniej nieleczeni	53,3%	63,4%	ADVANCE (w zakresie 95% CI)
Pacjenci z nawrotem	57,6%	73,0%	REALIZE (w zakresie 95% CI)
Boceprewir/PR			
Pacjenci wcześniej nieleczeni (bez marskości)	39,0%	49,1%	SPRINT-2 (w zakresie 95% CI)

3.2.3 Odsetek chorych przerywających terapię SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia

Tabela 155. Odsetek chorych przerywających terapię SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia (AW).

Parametr	Punkt czasowy	Oszacowanie		Źródło
		minimalne	maksymalne	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Tydz. 4	2,5%	6,2%	QUEST-1/2 (w zakresie 95% CI)

Parametr	Punkt czasowy	Oszacowanie		Źródło
		minimalne	maksymalne	
Pacjenci z nawrotem	Tydz. 4	1,5%	6,2%	PROMISE (w zakresie 95% CI)
Pacjenci z częściową odpowiedzią	Tydz. 4	5,4%	15,5%	ATTAIN (w zakresie 95% CI)
Pacjenci z brakiem odpowiedzi	Tydz. 4	15,5%	26,6%	ATTAIN (w zakresie 95% CI)

3.2.4 Koszty stanów zdrowotnych

Tabela 156. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C (AW).

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Łagodnie WZW C (obecna wiremia)	747,94 zł	489,65 zł	3 742,01 zł	3 641,86 zł
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	1 284,98 zł	668,58 zł	5 261,99 zł	5 065,16 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	1 934,69 zł	1 219,38 zł	8 110,42 zł	6 875,85 zł
Łagodnie WZW C (SVR)	160,25 zł	160,25 zł	683,03 zł	630,18 zł
Umiarkowane WZW C (SVR)	149,13 zł	149,13 zł	2 215,44 zł	612,45 zł
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	1 053,91 zł	950,30 zł	2 570,06 zł	2 419,66 zł
Niewyrównana marskość wątroby	11 020,34 zł	2 092,15 zł	16 202,89 zł	13 005,60 zł
Rak wątrobowokomórkowy	28 668,08 zł	28 668,08 zł	56 550,61 zł	53 422,31 zł
Przeszczep wątroby (1 rok)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 13 946,61 zł (> 30 dni po zabiegu)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 12 349,64 zł (> 30 dni po zabiegu)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 53 100,59 zł (> 30 dni po zabiegu)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 49 715,11 zł (> 30 dni po zabiegu)
Przeszczep wątroby (2 rok)	11 198,31 zł	11 198,31 zł	32 526,06 zł	30 301,04 zł

3.2.5 Koszty działań niepożądanych

Tabela 157. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym (AW).

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Wysypka	27,99 zł	24,05 zł	5 506,36 zł	5 506,36 zł
Świąd	236,08 zł	70,32 zł	5 544,12 zł	5 541,91 zł

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Anemia	995,87 zł	960,08 zł	5 645,47 zł	5 596,14 zł

3.3 Ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych dla terapii trójlekowych

Tabela 158. Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych dla terapii trójlekowych vs PR.

Działanie niepożądane	OR vs PR48		Źródło obliczeń
	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	
Symeprewir/PR			
Anemia	0,842	0,755	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	1,056	1,234	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	1,158	1,322	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	1,112	1,525	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Telaprewir/PR			
Anemia	2,468	1,478	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	0,703	1,515	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	1,797	2,623	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	1,747	2,952	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Boceprewir/PR			
Anemia	2,350	2,665	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	1,531	2,139	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	1,067	3,411	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	0,935	1,141	Metaanaliza sieciowa (MTC)

3.4 Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji – populacja chorych z genotypem 4

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości symeprewiru nad refundowanymi technologiami medycznymi w populacji chorych z genotypem 4 HCV, tj. zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (SMV/PR), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (PR), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR dla strategii SMV/PR nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii PR.

3.4.1 Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)

Wyniki analizy dla subpopulacji chorych uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo, w wariantach ze względu na RSS i perspektywę kosztów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 159. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona).

Wariant analizy	Wartość CUR [zł/QALY]		Cena progowa Olysio® [zł]
	SMV/PR	PR	
z uwzględnieniem RSS, PPP+P	██████	██████	██████
z uwzględnieniem RSS, PPP	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS, PPP+P	██████	██████	██████
bez uwzględnienia RSS, PPP	██████	██████	██████

* Cena efektywna netto po uwzględnieniu RSS

3.4.2 Chorzy z genotypem 4 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (G4, naïve)

Wyniki analizy dla subpopulacji chorych wcześniej leczonych przeciwwirusowo, w wariantach ze względu na RSS i perspektywę kosztów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 160. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej leczona).

Wariant analizy	Wartość CUR [zł/QALY]		Cena progowa Olysio® [zł]
	SMV/PR	PR	
z uwzględnieniem RSS, PPP+P	████	████	████
z uwzględnieniem RSS, PPP	████	████	████
bez uwzględnienia RSS, PPP+P	████	████	████
bez uwzględnienia RSS, PPP	████	████	████

* Cena efektywna netto po uwzględnieniu RSS

3.5 Spis tabel

<i>Tabela 1. Aktualne wskazania refundacyjne terapii przeciwwirusowych w ramach obowiązującego programu leczenia pWZW typu C u dorosłych chorych z WZW typu C (na podst. zał. B.2. do MZ 22/08/2014).</i>	26
<i>Tabela 2. Zasady przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu – faza naturalnej progresji choroby.</i>	38
<i>Tabela 3. Najważniejsze założenia strukturalne modelu ekonomicznego.</i>	40
<i>Tabela 4. Podsumowanie charakterystyki modelu ekonomicznego i założeń analizy podstawowej.</i>	41
<i>Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z WZW typu C (G1/4; analiza podstawowa).</i>	46
<i>Tabela 6. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia.</i>	47
<i>Tabela 7. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię.</i>	48
<i>Tabela 8. Iloraz szans osiągnięcia SVR dla terapii trójlekowych vs PR.</i>	49
<i>Tabela 9. Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 1).</i>	50
<i>Tabela 10. Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 4).</i>	52
<i>Tabela 11. Czas trwania terapii przeciwwirusowej w programie (genotyp 1).</i>	53
<i>Tabela 12. Czas trwania terapii przeciwwirusowej w programie (genotyp 4).</i>	53
<i>Tabela 13. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej.</i>	54
<i>Tabela 14. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia.</i>	55
<i>Tabela 15. Częstości działań niepożądanych dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.</i>	57
<i>Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej.</i>	58
<i>Tabela 17. Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia wątroby w skali METAVIR: metaanaliza i metaregresja wszystkich badań (Thein 2008).</i>	61
<i>Tabela 18. Współczynniki regresji dla wyróżnionych czynników prognostycznych ryzyka marskości u chorych z WZW typu C (Thein 2008).</i>	62
<i>Tabela 19. Odsetki pacjentów z HCV wśród chorych na HCC.</i>	68
<i>Tabela 20. Odsetki pacjentów z HCC w przebiegu WZW C, u których wykonuje się przeszczepienie wątroby w Polsce raportowane przez ekspertów klinicznych.</i>	69
<i>Tabela 21. Wyniki przeszczepienia wątrób (n=2 489) pobranych od zmarłych dawców w latach 1998-2012 w Polsce (Poltransplant 2013).</i>	70
<i>Tabela 22. Prawdopodobieństwa przejść użyte w badaniach ekonomicznych terapii przeciwwirusowej w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C.</i>	72
<i>Tabela 23. Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w Polsce w 2013 r. (GUS 2014).</i>	76
<i>Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	78
<i>Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Embase.</i>	79

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.	79
Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.	80
Tabela 28. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.	87
Tabela 29. Redukcja użyteczności w trakcie leczenia SMV w badaniach klinicznych (obliczenia na podst. danych z poziomu pacjenta).	91
Tabela 30. Redukcja użyteczności w pierwszych 48 tygodniach modelu.	92
Tabela 31. Zestawienie użyteczności w pierwszych 48 tygodniach modelu.	92
Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowotnych wykorzystane w modelu.	93
Tabela 33. Minimalne i maksymalne użyteczności stanów zdrowotnych rozważane w analizie wrażliwości.	94
Tabela 34. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.	96
Tabela 35. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	97
Tabela 36. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.	98
Tabela 37. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.	99
Tabela 38. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.	99
Tabela 39. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).	100
Tabela 40. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).	100
Tabela 41. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant z uwzględnieniem RSS). ...	101
Tabela 42. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant bez uwzględnienia RSS). ..	102
Tabela 43. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.	103
Tabela 44. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.	104
Tabela 45. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii.	104
Tabela 46. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.	105
Tabela 47. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.	106
Tabela 48. Najważniejsze założenia modelu ekonomicznego dotyczące oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.	107
Tabela 49. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	110
Tabela 50. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.	115
Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) – Pubmed.	119
Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) – Embase.	119
Tabela 53. Przegląd badań ekonomicznych dla symeprewirem w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.	122
Tabela 54. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P).	125
Tabela 55. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP).	127
Tabela 56. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona).	128

Tabela 57. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P).	129
Tabela 58. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP).	130
Tabela 59. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 1, populacja wcześniej leczona).	131
Tabela 60. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P).	132
Tabela 61. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP).	134
Tabela 62. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona).	135
Tabela 63. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P).	136
Tabela 64. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP).	137
Tabela 65. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (genotyp 4, populacja wcześniej leczona).	138
Tabela 66. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	140
Tabela 67. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	140
Tabela 68. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	141
Tabela 69. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	141
Tabela 70. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	142
Tabela 71. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	142
Tabela 72. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	143
Tabela 73. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	143
Tabela 74. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	144
Tabela 75. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	145
Tabela 76. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	145
Tabela 77. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	145
Tabela 78. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	146

Tabela 79. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	147
Tabela 80. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	147
Tabela 81. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TVR/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	148
Tabela 82. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	148
Tabela 83. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	149
Tabela 84. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	149
Tabela 85. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	150
Tabela 86. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	150
Tabela 87. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	151
Tabela 88. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	151
Tabela 89. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	152
Tabela 90. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	152
Tabela 91. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	153
Tabela 92. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	153
Tabela 93. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	154
Tabela 94. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	154
Tabela 95. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	155
Tabela 96. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	155
Tabela 97. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV/PR vs PR (analiza podstawowa; genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	156
Tabela 98. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona).	157
Tabela 99. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 1, populacja wcześniej leczona).	158
Tabela 100. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona).	158
Tabela 101. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (genotyp 4, populacja wcześniej leczona).	159
Tabela 102. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TPV/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona, polimorfizm rs12979860 IL28B T/T).	160

Tabela 103. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TPV/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona, stopień włóknienia $\geq F2$).....	161
Tabela 104. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona, polimorfizm rs12979860 IL28B T/T).	161
Tabela 105. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona, stopień włóknienia $\geq F2$).....	162
Tabela 106. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs TPV/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej leczona, stopień włóknienia $\geq F2$).	162
Tabela 107. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: SMV/PR vs BOC/PR (analiza scenariuszy; genotyp 1, populacja wcześniej leczona, stopień włóknienia $\geq F2$).....	163
Tabela 108. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie (analiza kosztów-użyteczności). ...	165
Tabela 109. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie (analiza minimalizacji kosztów)....	169
Tabela 110. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	171
Tabela 111. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	173
Tabela 112. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	174
Tabela 113. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	176
Tabela 114. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	178
Tabela 115. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	179
Tabela 116. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	180
Tabela 117. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	181
Tabela 118. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	182
Tabela 119. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	183
Tabela 120. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	184
Tabela 121. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	185
Tabela 122. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	186
Tabela 123. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	188
Tabela 124. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	190

Tabela 125. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	191
Tabela 126. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	193
Tabela 127. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	194
Tabela 128. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	195
Tabela 129. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs TPV/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	196
Tabela 130. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	198
Tabela 131. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	199
Tabela 132. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	200
Tabela 133. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs BOC/PR (genotyp 1, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	201
Tabela 134. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	202
Tabela 135. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	203
Tabela 136. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	205
Tabela 137. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	207
Tabela 138. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	208
Tabela 139. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	210
Tabela 140. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	212
Tabela 141. Wyniki analizy wrażliwości: SMV/PR vs PR (genotyp 4, populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	213
Tabela 142. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia (analiza scenariuszy – obecna populacja refundacyjna dla TPV i BOC).	238
Tabela 143. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia (analiza scenariuszy – obecna populacja refundacyjna dla TPV i BOC).	239
Tabela 144. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, naïve; wariant AW).	241
Tabela 145. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G1, naïve; wariant AW).	241
Tabela 146. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, experienced; wariant AW).	241
Tabela 147. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G1, experienced; wariant AW).	241
Tabela 148. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię (G1, experienced; wariant AW).	242

Tabela 149. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G4, naïve; wariant AW).	242
Tabela 150. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G4, naïve; wariant AW)...	242
Tabela 151. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G4, experienced; wariant AW).	242
Tabela 152. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów (G4, experienced; wariant AW).....	243
Tabela 153. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię (G4, experienced; wariant AW).	243
Tabela 154. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej (AW).....	243
Tabela 155. Odsetek chorych przerywających terapię SMV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia (AW).	243
Tabela 156. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C (AW).	244
Tabela 157. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym (AW).....	244
Tabela 158. Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych dla terapii trójlekowych vs PR.	245
Tabela 159. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej nieleczona).....	246
Tabela 160. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (genotyp 4, populacja wcześniej leczona).	247

3.6 Spis wykresów

Wykres 1. Uproszczona struktura modelu z wyróżnieniem fazy leczenia i fazy progresji pWZW C. 34

Wykres 2. Schemat fazy leczenia przeciwwirusowego w modelu ekonomicznym. 35

Wykres 3. Schemat modelu Markowa w fazie naturalnej progresji pWZW C. 36

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – wyszukiwanie pierwotne. 81

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – aktualizacja wyszukiwania. 82

Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych. 121

3.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]