



Sofosbuvir/welpataswir (Epclusa[®]) w leczeniu dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Analiza wpływu na budżet

Autorzy

Dorota Lis

Aleksandra Kwaśniewska

Maciej Niewada

Witold Wrona

Maria Pokorska-Śpiewak (rozdziały: Obciążenie chorobą, Leczenie WZW typu C u dzieci w Polsce - stan na dziś)

Konsultacje merytoryczne

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Maria Pokorska-Śpiewak

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Agencję Badań Medycznych.

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®, SOF/WEL) w leczeniu chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

Z uwagi na dostęp do leczenia sofosbuwiru/welpataswiru w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC) zapewnionego przez producenta leku przyjęto, że w analizowanej populacji chorych komparatorem jest stosowanie sofosbuwiru/welpataswiru w ramach charytatywnego dostępu do leku.

Struktura i parametry analizy

Zgodnie z danymi Zakładu Epidemiologii w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego PZH - PIB zawartymi w biuletynach rocznych, w latach 2017-2021 raportowano 8-36 nowych zachorowań na WZW C u dzieci w wieku 6-19 lat. Zgodnie z danymi EpiBazy w 2017 roku raportowano 38 nowych zachorowań na WZW C u dzieci w wieku 5-19 lat. Z uwagi na brak dostępnych publicznie szczegółowych danych dotyczących liczby chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinię eksperta klinicznego. Populacja docelowa uwzględniona w analizie w wariantcie najbardziej prawdopodobnym obejmuje 50 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w wieku 6-18 lat rocznie (zgodnie z opinią eksperta klinicznego). Kryterium włączenia spełniają pacjenci w wieku 6 - 18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C potwierdzonym obecnością HCV RNA w surowicy krwi i obecnością przeciwciał anti-HCV, niezależnie od genotypu i stopnia włóknienia wątroby. Niepewność dotyczącą liczebności populacji testowano w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego. W wariantcie minimalnym liczebność populacji docelowej przyjęto na 40 chorych rocznie, natomiast w wariantcie maksymalnym - na 60 chorych rocznie (założenie).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym przyjęto stosowanie leku sofosbuwir/welpataswir (Epclusa®) w docelowej populacji chorych w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC). Na podstawie opinii eksperta przyjęto, że taki model finansowania aktualnie zabezpiecza dostęp do leku w Polsce i nie jest związany z wydatkami po stronie płatnika publicznego.

W scenariuszu istniejącym koszt opakowania sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) przyjęto jako 0 PLN. Koszt 1 PLN za opakowanie leku ponoszony przez szpital nie został uwzględniony w analizie z perspektywy NFZ.

Koszt podania przyjęto jako koszt hospitalizacji P42 „Przewlekłe choroby wątroby < 18 r.ż.” na poziomie 2 637 PLN (Zarządzenie 142/2023/DSOZ).

W scenariuszu nowym założono zmianę modelu dostępu do terapii i przyjęto wprowadzenie finansowania sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) ze środków publicznych w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych.

Koszt leku przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ; analiza podstawowa) lub zgodnie z danymi z przetargów (Przetargi; analiza wrażliwości). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ) cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Epclusa® wynosi 35 200,00 PLN dla opakowania 400+100 mg. Cena hurtowa brutto wynosi 40 176,00 PLN. Zgodnie z danymi z przetargów z 2021 roku cena hurtowa brutto dla produktu Epclusa 400+100 mg wynosiła 236 999,84 PLN za 30 opakowań leku, a więc 7 899,99 PLN za opakowanie (Przetargi).

Aktualnie opakowanie 200+50 mg nie jest refundowane w Polsce i nie jest dostępne w sprzedaży komercyjnej. Cenę opakowania 200+50 mg przyjęto jak dla opakowania 400+100 mg (założenie Wnioskodawcy).

Koszt podania przyjęto jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu na **108,16 PLN** (Zarządzenie 175/2023/DGL).

Koszt diagnostyki przyjęto jak dla programu lekowego B.71. Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) na **1 514,24 PLN** (Zarządzenie 175/2023/DGL).

Przyjęto stosowanie sofosbuwiru/welpataswiru zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego przez 12 tygodni.

Chorych w populacji docelowej podzielono na dwie grupy, w zależności od masy ciała (założenie):

- I grupa wagowa: ≥ 30 kg, odpowiadająca grupie wiekowej 12 - 18 lat (25 pacjentów) pacjenci w tej grupie otrzymają lek SOF/VEL w jednorazowej dawce dobowej 400/100 mg;
- II grupa wagowa: 17 do < 30 kg, odpowiadająca grupie wiekowej 6 - 11 lat (25 pacjentów) pacjenci w tej grupie otrzymają lek SOF/VEL w jednorazowej dawce dobowej 200/50 mg.

Z uwagi na jednakowy koszt opakowania sofosbuwiru/welpataswiru, niezależnie od dawki, przyjęty rozkład chorych w poszczególnych kategoriach wagowych nie będzie miał wpływu na wyniki analizy.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki w zależności od ceny leku.

Wyniki analizy - cena oficjalna

1. Dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) liczebność populacji docelowej oszacowano na 50 w I roku i 50 w II roku analizy:
 - W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,13 mln PLN w I i II roku analizy.
 - W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 6,11 mln PLN w I i II roku analizy.
 - Koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 6,03 mln PLN I i II roku.
 - **Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 5,98 mln PLN w I i II roku analizy.**
2. Dla wariantu minimalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 40 w I roku i 40 w II roku analizy:
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 4,78 mln PLN w I i II roku analizy.
3. Dla wariantu maksymalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 60 w I roku i 60 w II roku analizy:
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 7,17 mln PLN w I i II roku analizy.

Wyniki analizy - cena z przetargów

1. Dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) liczebność populacji docelowej oszacowano na 50 w I roku i 50 w II roku analizy:
 - W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,13 mln PLN w I i II roku analizy.

- W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 1,27 mln PLN w I i II roku analizy.
 - Koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 1,18 mln PLN I i II roku.
 - **Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 1,13 mln PLN w I i II roku analizy.**
2. Dla wariantu minimalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 40 w I roku i 40 w II roku analizy:
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 0,91 mln PLN w I i II roku analizy.
 3. Dla wariantu maksymalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 60 w I roku i 60 w II roku analizy:
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 1,36 mln PLN w I i II roku analizy.
 4. W analizie wrażliwości dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą od 1,02 mln PLN rocznie (SA2 - cena z przetargów -10%) do 1,25 mln PLN rocznie (SA1 - cena z przetargów +10%).

Wnioski

Obowiązujący obecnie dostęp do terapii sofosbuwirem/welpataswirem jest **suboptymalny** ze względu na brak systemowych rozwiązań gwarantujących stabilny dostęp do leków. Jest on obecnie uzależniony od dobrej woli producenta leku i **funkcjonuje w sposób nieuregulowany**. Z kolei **opóźnianie terapii do czasu osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności jest nieuzasadnione z klinicznego punktu widzenia oraz nieetyczne**.

Wczesne wdrożenie optymalnego leczenia u dzieci z WZW C przede wszystkim **umożliwia chorym wejście w dorosłość bez obciążeń medycznych, a także pozwala zapobiec wielu ciężkim powikłaniom choroby, włącznie z marskością wątroby**. Dostęp do terapii sofosbuwirem/welpataswirem przyczynia się także do **znaczącej poprawy jakości życia chorych** zarówno w zakresie aktywności fizycznej i zdrowia, jak również komfortu psychicznego oraz kontaktów z rówieśnikami. Wspomniane korzyści pozwalają **zredukować koszty związane z leczeniem choroby i powikłaniami pojedynczego pacjenta** oraz, co ważniejsze, **zapobiegają dalszemu rozprzestrzenianiu się WZW C, a co za tym idzie generowaniu kolejnych kosztów związanych z leczeniem nowo zarażonych osób**.

Zgodnie ze stanem na dziś wszystkie wskazywane korzyści związane z wczesnym leczeniem WZW typu C są uzyskiwane zarówno z perspektywy klinicznej jak i finansowej (m.in. oszczędności związane z uniknięciem powikłań), przy kosztach ponoszonych poza systemem finansowania ze środków publicznych.

Pożądanym jest zatem zapewnienie rozwiązań systemowych, które umożliwiłyby dzieciom w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby stabilną kontynuację dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii, uwzględnionej w wytycznych klinicznych.

W przypadku rozszerzenia obowiązującego programu lekowego o populację chorych w wieku 6-18 lat, konieczne jest **uspójnienie kryteriów włączenia i wykluczenia z obowiązującym programem lekowym dla chorych dorosłych**. Obecnie program terapeutyczny dla pacjentów dorosłych, w oparciu o doświadczenia na wielu tysiącach leczonych osób, został maksymalnie uproszczony, z możliwością rezygnacji z wizyt monitorujących leczenie. W przypadku objęcia refundacją w ramach programu również pacjentów pediatrycznych, ze względu na dużo mniejsze doświadczenie oraz potencjalne

problemy związane z adherencją do leczenia, wskazane byłoby prowadzenie monitorowania na dotychczas obowiązujących zasadach (co miesiąc w trakcie leczenia, na koniec leczenia oraz po 3 miesiącach od zakończenia leczenia w celu ustalenia skuteczności leczenia).

Słowa kluczowe

sofosbuvir, welpatasvir, wirusowe zapalenie wątroby typu C, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	12
1 Cel analizy	13
2 Opis problemu zdrowotnego	14
3 Obciążenie chorobą u dzieci	17
3.1 Przebieg naturalny zakażenia WZW C u dzieci	18
3.2 Manifestacje pozawątrobowe WZW C	18
3.3 Konsekwencje leczenia lub niepodjęcia interwencji terapeutycznej u dzieci z WZW C 19	
4 Leczenie WZW typu C u dzieci w Polsce - stan na dziś.....	21
5 Opis i pozycjonowanie technologii.....	23
5.1 Charakterystyka interwencji.....	23
5.1.1 Przeciwwskazania	24
5.1.2 Przedawkowanie	24
5.1.3 Działania niepożądane	25
5.2 Skuteczność i bezpieczeństwo.....	26
5.3 Rekomendacje kliniczne.....	32
6 Założenia refundacyjne	36
7 Przegląd danych epidemiologicznych	39
8 Przegląd baz danych PZH, GUS, NFZ.....	44
8.1 PZH	44
8.2 GUS	46
8.3 NFZ	47
8.4 ZUS	48
9 Metodyka.....	49
9.1 Określenie liczebności populacji na podstawie zidentyfikowanych danych.....	49
9.2 Definicja scenariuszy (istniejącego i nowego)	49
9.3 Ustalenie zużycia zasobów (identyfikacja danych kosztowych)	50
9.4 Perspektywa.....	50
9.5 Horyzont czasowy	51

9.6	Dyskontowanie	51
9.7	Walidacja modelu	51
9.8	Analiza wrażliwości	51
10	Wyniki - cena oficjalna	53
10.1	Wariant podstawowy	53
10.2	Wariant minimalny	54
10.3	Wariant maksymalny	55
11	Wyniki - cena z przetargów	57
11.1	Wariant podstawowy	57
11.2	Wariant minimalny	58
11.3	Wariant maksymalny	59
11.4	Analiza wrażliwości	60
12	Ograniczenia i dyskusja	62
13	Podsumowanie i wnioski	65
	Spis tabel	68
	Spis rycin	70
	Bibliografia	71

Skróty i akronimy

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DAA	leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. <i>direct acting antivirals</i>)
FOC	charytatywny dostęp do leku (ang. <i>free of charge</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SOF	sofosbuwir
WEL	welpataswir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®, SOF/WEL) w leczeniu chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

Z uwagi na dostęp do leczenia SOF/WEL w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC) zapewnionego przez producenta leku (patrz rozdz. 4) przyjęto, że komparatorem jest stosowanie SOF/WEL w analizowanej populacji chorych w ramach FOC.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Chorzy w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)
Interwencja (I)	Sofosbuwir/welpataswir (Epclusa®) finansowany ze środków publicznych
Komparator (C)	Sofosbuwir/welpataswir (Epclusa®) stosowana w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. <i>free of charge</i> , FOC)
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	Brak finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) w analizowanej populacji chorych, tj.: stosowanie leku w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. <i>free of charge</i> , FOC)
Scenariusz nowy	Wprowadzenie finansowania sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją produktu Epclusa®

2 Opis problemu zdrowotnego

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) to długotrwała choroba charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem wirusa (ang. *hepatitis C virus*, HCV) (Szczeklik 2023). Omawiane schorzenie **prowadzi do marskości i raka wątrobowokomórkowego**. U dzieci jest ono zwykle opisywane jako choroba łagodna, ale ostatnie obserwacje wskazują, że odsetek dzieci, u których rozwijają się zaawansowane choroby wątroby, w tym marskość wątroby, przed osiągnięciem dorosłości sięga kilkunastu procent (ABM 2023, Pokorska-Śpiewak 2023c).

Heterogeny przebieg infekcji, często z wieloletnią bezobjawowością, może skutkować **opóźnionym rozpoznaniem w stadium zaawansowanych zmian w wątrobie**. Istotnym problemem jest także **brak możliwości swoistej profilaktyki wynikający z braku szczepionki** (Boroń-Kaczmarek 2017).

Wirus zapalenia wątroby typu C jest sklasyfikowany jako rodzaj *Hepacivirus* w obrębie rodziny *Flaviviridae*. Jego średnica wynosi 50-65 nm. Budowa morfologiczna obejmuje otoczkę zbudowaną z glikoprotein (wrażliwą na rozpuszczalniki organiczne), pochodzących od komórki gospodarza, oraz rdzeń zawierający materiał genetyczny. Genom wirusa stanowi pojedyncza dodatkowo spolaryzowana nić RNA, zawierająca około 9 600 par zasad i koduje 10 białek o zróżnicowanych funkcjach i wielkości. Hamowanie syntezy kilku z nich jest podstawą nowoczesnej terapii przeciwwirusowej. WZW C ma 7 głównych genotypów (G1-7) z podtypami. Poszczególne genotypy różnią się wrażliwością na leki przeciwwirusowe (Szczeklik 2023, Boroń-Kaczmarek 2017).

Do zakażenia WZW C dochodzi drogą parenteralną. Wirus przenoszony jest głównie przez krew i/lub materiały biologiczne zawierające krew. Wirus namnaża się w hepatocytach. W patomechanizmie zakażenia WZW C kluczowe znaczenie ma odpowiedź układu immunologicznego osoby zakażonej na prezentowane antygeny wirusa (Boroń-Kaczmarek 2017).

U większości chorych zakażenie WZW C przechodzi w stadium przewlekłe, definiowane jako występowanie serologicznych, molekularnych i/lub biochemicznych markerów zakażenia przez >6 miesięcy. Skąpo- lub bezobjawowy przebieg choroby skutkuje rozpoznaniem przypadkowym lub w sytuacji ujawnienia się klinicznych objawów zaawansowanej choroby wątroby (Boroń-Kaczmarek 2017).

Najczęstsze objawy przewlekłego WZW C to uczucie stałego zmęczenia nasilającego się w godzinach popołudniowych i wieczornych, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, rozpierania lub bóle zlokalizowane pod prawym łukiem żebrowym, niekiedy pogorszenie ogólnej sprawności psychofizycznej, w zaawansowanych stadiach choroby dodatkowo zaburzenia koncentracji i trudności w skupieniu uwagi (Boroń-Kaczmarek 2017).

Precyzyjna immunopatogeneza zakażenia WZW C nie jest dokładnie poznana. W zakażeniu przewlekłym, kończącym się wyleczeniem swoista odpowiedź poliklonalna jest słabsza, w porównaniu z zakażeniem ostrym. Układ wrodzonej odpowiedzi odpornościowej odpowiada na wirusa stymulacją genów interferonu w wątrobie, co jednak skutkuje eradykacją wirusa tylko u ≈30% chorych. Po upływie około 8 tygodni od zakażenia, swoiste dla wirusa limfocyty T gromadzą się w wątrobie. W samoograniczającym się zakażeniu występuje silna odpowiedź za strony limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺. Brak dostatecznej swoistej

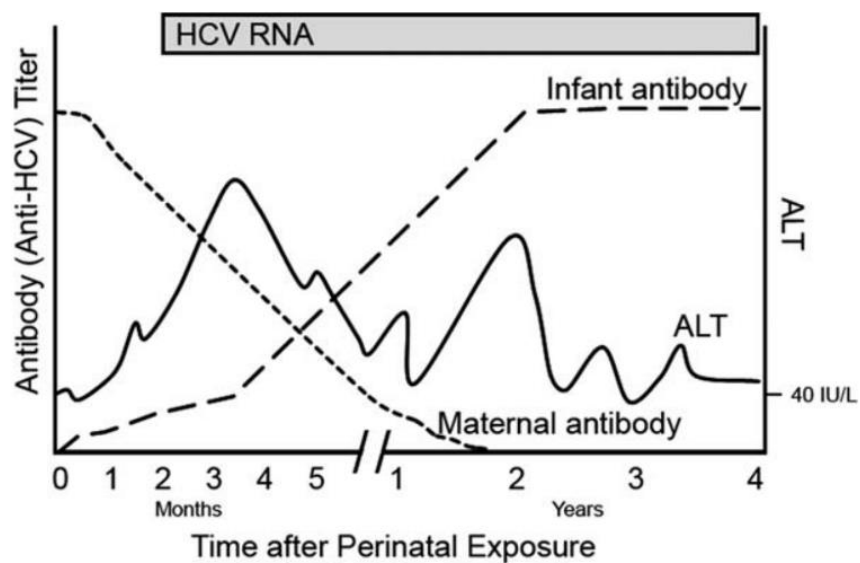
odpowiedzi limfocytów T CD4⁺, wyczerpanie limfocytów CD8⁺ i obecność upośledzonych czynnościowo komórek NK to podstawowe cechy zakażenia przetrwałego. Wirus rozwija liczne strategie ucieczki przed odpowiedzią immunologiczną (wrodzoną i nabytą), do których zalicza się dużą zmienność genetyczną wynikającą ze słabej korekcji błędów polimerazy wirusa oraz duży potencjał replikacyjny. Przebieg zakażenia WZW C jest związany z podłożem genetycznym gospodarza (antygeny klasy I i II MHC, polimorfizm niektórych genów). Rozwój włóknienia wątroby jest krańcowo zróżnicowany i zależy od czynników gospodarza, wirusa i środowiska.

Przebieg infekcji WZW C jest nieco inny u dzieci i dorosłych. Choroby dziecięce różnią się m.in. pod względem sposobów przenoszenia, szybkości samodzielnego zwalczania infekcji, postępowania zwłóknienia, a co za tym idzie też możliwości leczenia (Mack 2012). Przewlekłe zapalenie WZW C u dzieci i nastolatków najczęściej jest bezobjawowe, bądź towarzyszy mu występowanie łagodnych, niespecyficznych objawów. Według jednego z badań u ok. 10% dzieci z okołoporodowym zakażeniem WZW C dochodzi do hepatomegalii w ciągu pierwszych 4 lat życia (EPHCVN 2005). U większości dzieci zakażonych WZW C występuje jedynie przejściowe lub trwałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W odróżnieniu od dorosłych, u dzieci rzadziej rozwijają się pozawątrobowe manifestacje choroby (Indolf 2019, Begum 2023).

Transmisja wertykalna (odmatczyna) jest uważana obecnie za jedną z głównych dróg zakażenia WZW C dzieci. Szacuje się, że w populacji europejskiej <1-2,5% kobiet w wieku rozrodczym jest zakażonych WZW C (EPHCVN 2005 a, Aniszewska 2012). Badanie pilotażowe przeprowadzone w Polsce wśród kobiet ciężarnych województwa mazowieckiego wykazało obecność przeciwciał anti-HCV u 2,02% z nich (Aniszewska 2009). Do zakażenia wertykalnego WZW C może dojść zarówno w czasie ciąży jak i podczas porodu. Karmienie piersią nie zwiększa ryzyka zakażenia dziecka. Częstość zakażenia dzieci drogą wertykalną od matek anti-HCV(+) oceniana jest na 3-10%, w badaniu EPHN (*European Paediatric Hepatitis C Virus Network*) obejmującym 1479 par matka/dziecko: 6,2% (Pembrey 2005, Aniszewska 2012). Wiadomo również, że w wielu krajach, w tym w Polsce, zakażenia WZW C szerzą się przez zakażenia szpitalne, dlatego dzieci z chorobami nowotworowymi, hemodializowane, poddawane zabiegom kardiochirurgicznym, a także inne dzieci często hospitalizowane lub poddawane drobnym zabiegom, w tym stomatologicznym, znajdują się w grupie ryzyka tego zakażenia (Pawłowska 2016).

Przebieg zakażenia WZW C u dzieci i młodzieży może przebiegać na kilka sposobów (EPHCVN 2005). U około 25-40% dzieci z zakażeniem okołoporodowym może dojść do samoistnego zwalczania wirusa przez organizm, najczęściej do 2. roku życia. U 6-12% dzieci może dojść do samoistnego zwalczania wirusa przed osiągnięciem dorosłości (Mack 2012, Belgum 2023). Zakażenie WZW C występuje częściej u dzieci, u których zidentyfikowano wysokie poziomy aminotransferazy alaninowej w ciągu pierwszych 2 lat życia (Belgum 2023). Po wnikięciu wirusa (czas 0) następuje wzrost poziomu ALT w surowicy, co wskazuje na początek klinicznego zapalenia wątroby. Poziom ALT podlega intensywnym wahaniom w całym przebiegu infekcji. Matczyne przeciwciało na HCV może zostać wykryte w surowicy noworodka. Jednakże ich poziom zaczyna spadać w pierwszych tygodniach życia, a w wieku ok. 18-24 miesiące całkowicie zanika. Przeciwciała anti-HCV produkowane przez niemowlę pojawiają się wkrótce po zakażeniu, jednakże są nie do odróżnienia od przeciwciał matczynych (patrz poniższy rysunek; Squires 2017).

Ryc. 1. Schemat zdarzeń wirusologicznych, klinicznych i serologicznych u dzieci zakażonych WZW C okołoporodowo (Squires 2017).



3 Obciążenie chorobą u dzieci

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Maria Pokorska-Śpiewak

Najnowsze dane epidemiologiczne wskazują, że zapadalność na WZW C na świecie wynosi 0,7% (95% CI: 0,7-0,9), co odpowiada 56,8 milionom (95% CI: 55,2-67,8) zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C; ang. *hepatitis C virus*, HCV; dane na 1 stycznia 2020 roku) (Collaborators POH). Szacunkowa liczba osób zakażonych WZW C w populacji polskiej wynosi 157 000 (108 000-208 000), przy czym obecność materiału genetycznego wirusa (HCV RNA), świadcząca o aktywnym zakażeniu, stwierdza się u 0,4% (0,3-0,5) populacji (Collaborators POH).

Według dostępnych danych epidemiologicznych oraz opracowanych modeli, na świecie żyje 3,25 miliona (2,07-3,90 miliona) **dzieci zakażonych WZW C, z czego 3500** (zakres: 2600-4200) w Polsce, co odpowiada zapadalności 0,05% (Schmelzer 2020).

Wykryte zakażenia WZW C w Polsce podlegają obowiązkowemu zgłoszeniu. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Instytutu Badawczego, w **latach 2010-2021 zgłoszono łącznie 569 przypadków WZW C u pacjentów w wieku 0-19 lat** (NIZP-PIB) (patrz poniższa tabela). W tej grupie przeważali nastolatki (15-19 lat), a najmniejszą liczebnie grupę stanowiły dzieci w wieku 5-9 lat. Zwraca uwagę zmniejszająca się liczba rozpoznań w kolejnych latach, przy czym dane z lat 2020-2021 należy interpretować z ostrożnością ze względu na pandemię COVID-19.

Tab. 2. Liczba nowo rozpoznanych zachorowań na WZW C u dzieci według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP-PIB).

Wiek Rok	0-4 lata	5-9 lat	10-14 lat	15-19 lat	Łącznie
2021	1	0	5	3	9
2020	5	1	1	3	10
2019	8	4	3	16	31
2018	9	5	3	10	27
2017	11	10	5	23	49
2016	15	7	4	23	49
2015	14	8	10	32	64
2014	3	5	3	27	38
2013	7	1	5	32	45
2012	9	5	2	58	74
2011	10	4	11	55	80
2010	2	2	4	85	93
Łącznie	94	52	56	367	569

Rozbieżność pomiędzy szacowaną liczbą dzieci zakażonych WZW C w Polsce a faktycznie zgłaszanymi zachorowaniami wynika z niedostatecznego testowania - w Polsce nie ma

powszechnych programów badań przesiewowych w kierunku WZW C, a często bezobjawowy przebieg choroby powoduje, że zakażenia są wykrywane przypadkowo i z opóźnieniem. Liczbę zgłoszonych zachorowań u dzieci należy traktować jako niedoszacowaną wobec stanu faktycznego. Identyczna obserwacja dotyczy pacjentów dorosłych, u których identyfikacja zakażenia jest często przypadkowa lub oparta na analizie czynników ryzyka (Polska Grupa Ekspertów HCV).

Dostępne dane dotyczące dzieci z WZW C w Polsce wskazują, że dominującą drogą zakażenia WZW C (>80%) jest transmisja wertykalna od zakażonej matki (Pokorska-Śpiewak 2021, Pokorska-Śpiewak 2023). Tym samym należy uznać, że przypadki zgłaszane w grupie nastolatków wynikają raczej z późnego rozpoznania zakażenia odmatczywego, a w mniejszym stopniu z zakażeń drogami typowymi dla osób dorosłych (np. używanie dożylnych narkotyków). Analogicznie do populacji pacjentów dorosłych, przeważają dzieci zakażone genotypem 1 (65-86%) (Pokorska-Śpiewak 2021, Pawłowska 2023).

3.1 Przebieg naturalny zakażenia WZW C u dzieci

Szacuje się, że 20-40% ostrych zakażeń WZW C ustępuje samoistnie, w szczególności częściej u dzieci do 6 roku życia. U pozostałych pacjentów rozwija się przewlekłe WZW C (rozpoznawane, gdy markery zakażenia utrzymują się > 6 miesięcy). Przez pierwszy okres choroby zakażenie WZW C **przebiega bezobjawowo lub skapoobjawowo, ujawniając się po wielu latach, często na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie, głównie pod postacią włóknienia**. U około 20% pacjentów przewlekłe zakażonych WZW C dochodzi do rozwoju **marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego** (Polska Grupa Ekspertów HCV).

Powszechnie uważano, że WZW C u dzieci przebiega jako choroba łagodna, rzadko prowadząca do powikłań i wolno postępująca. Nowsze doniesienia wskazują, że znaczący odsetek pacjentów pediatrycznych może rozwijać zaawansowane postaci choroby. Z obserwacji Modina et al. na ponad 1000 pacjentów zakażonych WZW C w okresie dziecięcym wynika, że **32% z nich rozwija marskość wątroby po średnio 32 latach, 5% choruje na raka wątrobowokomórkowego, 4% wymaga przeszczepienia wątroby, a 3% umiera z tego powodu** (Modin 2019). Obserwacje polskie dotyczące nastolatków (12-17 lat) z WZW C wykazały, że **11% z nich ma stwierdzone zaawansowane włóknienie, a 9% - marskość wątroby** (Pokorska-Śpiewak 2021b). Pod wpływem skutecznego leczenia może dochodzić do regresji włóknienia wątroby, w tym do wycofania zmian marskich, ale nie jest to zjawisko obowiązkowe (Pokorska-Śpiewak 2021c).

3.2 Manifestacje pozawątrobowe WZW C

Zakażenie WZW C może prowadzić do licznych objawów i zespołów pozawątrobowych, wśród których wymienia się: krieglobulinemię mieszaną, chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B, cukrzycę typu 2, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, przewlekłe choroby nerek, depresję, liszaj płaski (Polska Grupa Ekspertów HCV). Częstość występowania tych chorób u dzieci zakażonych WZW C nie została ustalona.

W przypadku dzieci z WZW C potwierdzono **szkodliwy wpływ zakażenia na różne aspekty jakości ich życia, upośledzone funkcjonowanie psychospołeczne i poznawcze** (Rodrigue

2009, Tehranian 2015, Nydegger 2008). Wśród dzieci przewlekle zakażonych WZW C wykazano **znaczne obniżenie wyników badań w zakresie inteligencji i pamięci**: ich zasób słownictwa, zdolność czytania ze zrozumieniem, abstrakcyjne rozumowanie wizualne i pamięć krótkoterminowa były znacząco obniżone w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych (Abu Faddan 2015). Polskie badania dotyczące jakości życia dzieci z WZW C wykazały, że poszczególne obszary funkcjonowania psychospołecznego znacznej części pacjentów (w zależności od obszaru: 7 do 24% w ocenie dzieci i 10 do 36% w ocenie ich rodziców) były obniżone (Pokorska-Śpiewak 2023b). Stwierdzano także **podwyższony poziom stresu w rodzinach dzieci zakażonych WZW C**, co można tłumaczyć faktem, że w większości przypadków źródłem zakażenia dziecka była matka, która żyje z poczuciem winy w związku z chorobą przekazaną dziecku.

3.3 Konsekwencje leczenia lub niepodjęcia interwencji terapeutycznej u dzieci z WZW C

Leczenie przewlekłego WZW C przy użyciu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *direct acting antivirals*, DAA) jest skuteczne w zakresie eliminacji WZW C, bezpieczne, krótkotrwałe (zwykle 8 do 12 tygodni) i wygodne (doustna droga podania). Efekty leczenia u dzieci zostały podsumowane w przeglądzie systematycznym i metaanalizie przez Indofi et al., którzy wykazali wysoką skuteczność leczenia u niemal 2000 pacjentów pediatrycznych. W badaniach polskich **potwierdzono efektywność i bezpieczeństwo leczenia dzieci** następującymi DAA: sofosbuwir/welpataswir (opis szczegółowy: patrz rozdz. 5.2), sofosbuwir/ledipaswir, glekaprewir/pibrentaswir (Pokorska-Śpiewak 2021, Pokorska-Śpiewak 2023, Pawlowska 2023). Światowa Organizacja Zdrowia, jak i towarzystwa eksperckie **zalecają leczenie DAA u dzieci w wieku od 3 lat, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby** (Polska Grupa Ekspertów HCV, WHO 2022, EASL 2020, AASLD-IDSa 2023),

Eliminując wirusa WZW C z organizmu dziecka zapobiega się powikłaniom choroby (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), prowadzącym do przedwczesnej śmierci pacjenta. Biorąc pod uwagę, że większość pacjentów pediatrycznych zakażonych WZW C nabywa zakażenie drogą wertykalną, od zakażonej matki, dzieci te są narażone na wpływ zakażenia przez całe życie, w związku z czym możliwy jest rozwój powikłań zakażenia w młodszym wieku (Pokorska-Śpiewak 2015).

Wyleczenie tych pacjentów daje szansę na:

- uzyskanie pełnego wyzdrowienia (pacjenci wejdą w wiek dorosły zdrowi, bez obciążeń medycznych);
- uzyskanie poprawy stanu zdrowia (możliwe jest na skutek leczenia cofnięcie dokonanych uprzednio zmian w tkance wątrobowej i zmniejszenie włóknienia) (Pokorska-Śpiewak 2021c);
- zapobieganie przedwczesnemu zgonowi wynikającemu z powikłań zakażenia WZW C;
- poprawę jakości życia (dzieci są często wykluczane ze środowiska rówieśników ze względu na chorobę; obawa przed ujawnieniem zakażenia w lokalnym środowisku powoduje problemy psychologiczne, regularne kontrole lekarskie i konieczność badań w poradni lub hospitalizacji prowadzą do absencji szkolnej; wśród nastolatków

istnieje obawa przed tworzeniem związków ze względu na konieczność przyznania się do zakażenia i możliwością zakażenia partnera). U dzieci po leczeniu sofosbuwirem/welpataswirem wykazano poprawę oceny jakości życia w zakresie aktywności fizycznej i zdrowia (Pokorska-Śpiewak 2023);

- korzyści nie tylko dla leczonej grupy, ale ogółu populacji - pacjenci przestaną być zakaźni dla otoczenia przed podjęciem zachowań potencjalnie związanych z możliwością przeniesienia zakażenia na kolejne osoby (kontakty seksualne, ciąża, używanie dożylnych narkotyków, wykonywanie tatuaży lub piercingu); to wpłynie na zapobieganie zakażeniom u kolejnych osób, a tym samym zredukuje koszty związane z leczeniem ich choroby.

Wobec bardzo dobrego profilu skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków, opóźnienie terapii do czasu osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności jest nieuzasadnione z klinicznego punktu widzenia oraz nieetyczne. Terapie DAA pozwalają na eliminację WZW C w ciągu terapii trwającej zwykle 8 do 12 tygodni. Pacjent po skutecznym leczeniu, o ile nie miał wyjściowo stwierdzonego zaawansowanego włóknienia wątroby, nie wymaga dalszej opieki specjalistycznej, traktowany jest jako osoba zdrowa. W przypadku pacjenta pediatrycznego oznacza to wejście w dorosłość bez obciążeń zdrowotnych.

Niepodjęcie leczenia WZW C u dziecka może skutkować następującymi konsekwencjami:

- narażenie dziecka na postęp choroby wątroby: jej włóknienie (do marskości włącznie, które może prowadzić do niewydolności wątroby, raka wątrobowokomórkowego) lub stłuszczenie (w szczególności u pacjentów zakażonych genotypem 3 WZW C);
- ryzyko rozwoju pozawątrobowych następstw choroby;
- ryzyko postępującego obniżenia jakości życia dziecka, bardziej wyrażone u dzieci starszych (Pokorska-Śpiewak 2023);
- narażanie dziecka na ostracyzm społeczny związany z chorobą (nieprzyjęcie do przedszkola, żłobka);
- ryzyko rozprzestrzeniania się zakażenia po podjęciu przez zakażonego pacjenta nastoletniego zachowań związanych z transmisją WZW C (rozpoczęcie aktywności seksualnej, używanie dożylnych narkotyków).

Z przeprowadzonego przez Greenaway et al., modelu porównującego leczenie 10 000 dzieci w wieku 6 lat w stosunku do opóźnienia leczenia tych pacjentów do czasu osiągnięcia przez nich pełnoletności wynika, że w **perspektywie 20 lat wczesne leczenie zapobiegnie 330 przypadkom marskości, 18 przypadkom raka wątrobowokomórkowego i 48 przypadkom zgonu uwarunkowanego chorobą wątroby** (Greenaway 2021). Wynik modelowania na poziomie 12 690 CAD za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu (ang. *quality-adjusted life year*, QALY) wskazuje na bardzo wysoką kosztową efektywność terapii, nawet przy przyjętym przez autorów koszcie za terapię (46 900 CAD, tj. ok. 140 tys. PLN). Mając na uwadze dostępne instrumenty dzielenia ryzyka i publicznie dostępne w Polsce ceny przetargowe współczynnik kosztowej efektywności może być jeszcze bardziej korzystny lub leczenie może okazać się terapią dominującą (może generować oszczędności dla systemu). Wymaga to jednak potwierdzenia w analizie użyteczności kosztów efektywności dedykowanej dla warunków polskich.

4 Leczenie WZW typu C u dzieci w Polsce - stan na dziś

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Maria Pokorska-Śpiewak

Leczenie przewlekłego WZW typu C w Polsce prowadzone jest w oparciu o obowiązujący program terapeutyczny B.71 „LECZENIE TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ CHORYCH NA PRZEWLEKŁE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C” (aktualna wersja z 05.2023). Podstawowym kryterium kwalifikacji do programu jest ukończony 18. rok życia, co powoduje, że dzieci nie mają dostępu do refundowanego leczenia przy użyciu terapii bezinterferonowej.

Pomimo tego, wszyscy zdiagnozowani pacjenci pediatryczni, których rodzice wyrażają chęć terapii u dziecka, od 2019 roku mają dostęp do nowoczesnych terapii, które prowadzone są w ramach:

- badań klinicznych niekomercyjnych i komercyjnych (wszystkie zostały zakończone);
- programów prowadzonych w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC) zapewniony przez producentów leków (darowizny, zakup za 1 zł - aktualnie dostępne).

Dzięki tym działaniom dotychczas w Polsce wyleczono niemal 200 pacjentów pediatrycznych, większość (ok. 150, 75%) w ośrodku warszawskim (Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego działająca na bazie Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie). W latach 2022 i 2023 leczenie włączono u **50 pacjentów rocznie**, co odpowiada realnemu aktualnemu zapotrzebowaniu na terapię u dzieci w Polsce. Należy założyć, że liczba chorych w wieku 6 - 18 lat kwalifikujących się do terapii WZW C będzie stabilna (o ile nie zostaną wprowadzone rutynowe programy przesiewowego testowania w kierunku zakażenia WZW C) i będzie oscylować ok. **50 pacjentów rocznie**.

Obecnie dzięki dostępowi FOC wszyscy chorzy, którzy zgłaszają się do leczenia, mają dostęp do terapii bezinterferonowej. Dzięki temu płatnik nie widzi kosztów terapii oraz nie jest obciążony bezpośrednimi ani pośrednimi kosztami leczenia. Obciążenia płatnika w przypadku aktualnie prowadzonych terapii są związane z kosztami podania leku/monitorowaniem leczenia (głównie w ramach hospitalizacji jednodniowych), natomiast nie są związane z zakupem technologii, który to zakup stanowi koszt dominujący. Wczesne rozpoczęcie terapii powoduje, że nie dochodzi do rozwoju powikłań zakażenia WZW C i nie są generowane koszty związane z ich leczeniem. Nie są widoczne koszty bezpośrednio związane z powikłaniami wątrobowymi, jak również koszty pośrednie związane z opieką nad chorymi dziećmi, które mogłyby wymagać opieki specjalistycznej w przypadku postępu choroby.

Należy jednak podkreślić, że **dostęp do terapii jest suboptymalny ze względu na brak systemowych rozwiązań**. Jest on obecnie uzależniony od dobrej woli producentów leków i w każdej chwili dostęp do bezpłatnych lub symbolicznie płatnych terapii może zostać wstrzymany.

Obecnie program terapeutyczny dla pacjentów dorosłych, w oparciu o doświadczenia na wielu tysiącach leczonych osób, został maksymalnie uproszczony, z możliwością rezygnacji

z wizyt monitorujących leczenie. W przypadku objęcia refundacją w ramach programu również pacjentów pediatrycznych, ze względu na dużo mniejsze doświadczenie oraz potencjalne problemy związane z adherencją do leczenia, wskazane byłoby prowadzenie monitorowania na dotychczas obowiązujących zasadach (co miesiąc w trakcie leczenia, na koniec leczenia oraz po 3 miesiącach od zakończenia leczenia w celu ustalenia skuteczności leczenia).

5 Opis i pozycjonowanie technologii

5.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące preparatu Epclusa®. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Epclusa® (ChPL Epclusa), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<u>Epclusa 400 mg sofosbuwiru/100 mg welpataswiru</u> tabletki powlekane. Różowa tabletki powlekana w kształcie rombu, o wymiarach 20 mm x 10 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7916” na drugiej stronie. <u>Epclusa 200 mg sofosbuwiru/50 mg welpataswiru</u> tabletki powlekane. Różowa, owalna tabletki powlekana, o wymiarach 14 mm x 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „S/V” na drugiej stronie. Produkt jest sprzedawany w Polsce w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• Epclusa 400 mg + 100 mg:<ul style="list-style-type: none">○ 28 tabl., Rpz, 05391507142108, nr EU: EU/1/16/1116/001;• Epclusa 200 mg + 50 mg:<ul style="list-style-type: none">○ 28 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/16/1116/002.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: J05AP55 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki działające bezpośrednio na wirusy
Substancja czynna	Sofosbuwir/ welpataswir
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 3 lat i starszych.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Epclusa u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych zależy od masy ciała, jak zostało to wyszczególnione w tabeli Tab. 4. Do leczenia przewlekłego zakażenia HCV u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych, które mają trudności z połknięciem tabletek powlekanych produktu Epclusa jest dostępny granulaty doustny. W przypadku pacjentów o masie ciała < 17 kg należy odnieść się do Charakterystyki produktu leczniczego Epclusa 200 mg/50 mg lub 150 mg/37,5 mg granulaty. Informacje dotyczące dawkowania u innych niż wnioskowana grup chorych są dostępne w ChPL Epclusa.
Sposób podawania	Do podania doustnego. Pacjentów należy poinformować, aby połkali tabletkę (tabletki) w całości z pożywieniem lub bez pożywienia. Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletek powlekanych nie żuć ani nie kruszyć.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trójfosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

	Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV. Badania in vitro selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że welpataswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania.
--	---

Tab. 4. Zalecane leczenie i czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat niezależnie od genotypów wirusa zapalenia wątroby typu C przy użyciu produktu Eplusa tabletki powlekane*

Masa ciała (kg) D	Dawkowanie produktu Eplusa tabletki	Dawka dobową sofosbuwiru/welpataswiru	Zalecany schemat leczenia
≥ 30	jedna tabletki 400 mg/100 mg raz na dobę lub dwie tabletki 200 mg/50 mg raz na dobę	400 mg/100 mg na dobę	Eplusa przez 12 tygodni
Od 17 do < 30	jedna tabletki 200 mg/50 mg raz na dobę 2	200 mg/50 mg na dobę	

*Produkt Eplusa dostępny jest także w postaci granulatu dla dzieci i młodzieży wieku 3 lat i starszych z przewlekłym zakażeniem HCV. W przypadku pacjentów o masie ciała <17 kg należy odnieść się do Charakterystyki produktu leczniczego Eplusa 200 mg/50 mg lub 150 mg/37,5 mg granulatu.

5.1.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne (sofosbuwir i/lub welpataswir) bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.:

- Rdzeń tabletki: kopowidom (E1208), Celuloza mikrokrystaliczna (E460), Kroskarmeloza sodowa (E468),) Magnezu stearynian (E470b);
- Otoczką: Alkohol poliwinylowy (E1203), Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol (E1521), Talk (E553b), Żelaza tlenek czerwony (E172).

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami glikoproteiny P (P-gp) i (lub) cytochromu P450 (CYP) (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego).

5.1.2 Przedawkowanie

Największymi udokumentowanymi dawkami sofosbuwiru i welpataswiru były dawki pojedyncze odpowiednio 1200 mg i 500 mg. W tych badaniach z udziałem zdrowych ochotników dorosłych nie zaobserwowano nieprzewidywalnych działań przy takich poziomach dawki. Wpływ większych dawek/ekspozycji jest nieznan.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Eplusa. W przypadku przedawkowania konieczne jest kontrolowanie pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności. Leczenie przedawkowania produktu Eplusa polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit sofosbuwiru, GS-331007, ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa prowadziła do znacznego usunięcia welpataswiru, ponieważ welpataswir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza.

5.1.3 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Epclusa określono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych fazy III, w których wzięli udział pacjenci zakażeni genotypem 1., 2., 3., 4., 5. lub 6. HCV oraz danych zebranych po dopuszczeniu do obrotu. W badaniach klinicznych nie zidentyfikowano działań niepożądanych produktu Epclusa. W okresie po dopuszczeniu do obrotu zaobserwowano przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca, gdy produkty zawierające sofosbuwir stosowano w skojarzeniu z amiodaronem; zaobserwowano także reaktywację HBV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV/HBV po leczeniu DAA.

Ocena działań niepożądanych produktu Epclusa jest oparta na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu. W tabeli 5 wymieniono wszystkie działania niepożądane. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 5. Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Epclusa.

Częstość występowania	Działanie niepożądane leku
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Często	wysypka ^b
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy ^b

A Działanie niepożądane obserwowano u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat; b działanie niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu dla produktów zawierających sofosbuwir/welpataswir.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia rytmu serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy schematy zawierające sofosbuwir stosowano w skojarzeniu z amiodaronem i (lub) z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca.

Zaburzenia skóry

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona

Dzieci i młodzież

Obserwowane działania niepożądane były zgodne z tymi obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Epclusa u osób dorosłych. Wymioty obserwowano jako bardzo często występujące działanie niepożądane produktu Epclusa u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat. Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Epclusa u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych opiera się na danych pochodzących z badania klinicznego fazy II, prowadzonego metodą otwartej próby (badanie 1143), do którego włączono 216 pacjentów leczonych sofosbuwirem/welpataswirem przez 12 tygodni.

5.2 Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność i bezpieczeństwo sofosbuwiru/welpataswiru w leczeniu pacjentów w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C analizowano w oparciu o otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne PANDAA-PED (Pokorska-Śpiewak 2023, Pokorska-Śpiewak 2023b).

Badanie PANDAA-PED przeprowadzono w Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, mieszczącej się w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie. Do wspomnianego ośrodka kierowano dzieci chore na wirusowe zapalenie wątroby ze wszystkich placówek w Polsce, ponieważ udział w badaniu PANDAA-PED był w tym czasie jedyną możliwością na zastosowanie u nich leczenia DAA.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 50 pacjentów, spośród których 15 dzieci ważyło pomiędzy 17 a 30 kg, a 35 ważyło co najmniej 30 kg. Mediana wieku wynosiła 10 lat (IQR: 8-12). 47 chorych zostało zainfekowanych wertykalnie. 3 dzieci było wcześniej nieskutecznie leczonych pegylowanym interferonem i rybawiryną, a pozostałych 47 nie zostało wcześniej poddanych innemu leczeniu. 37 chorych zostało zainfekowanych genotypem 1 HCV. Nie odnotowano przypadków marskości wątroby. Żadne dziecko nie było zainfekowane HBV lub HIV. 23 pacjentów było płci męskiej, a 27 płci żeńskiej. Mediana czasu trwania infekcji wynosiła 9 lat (IQR: 8-12).

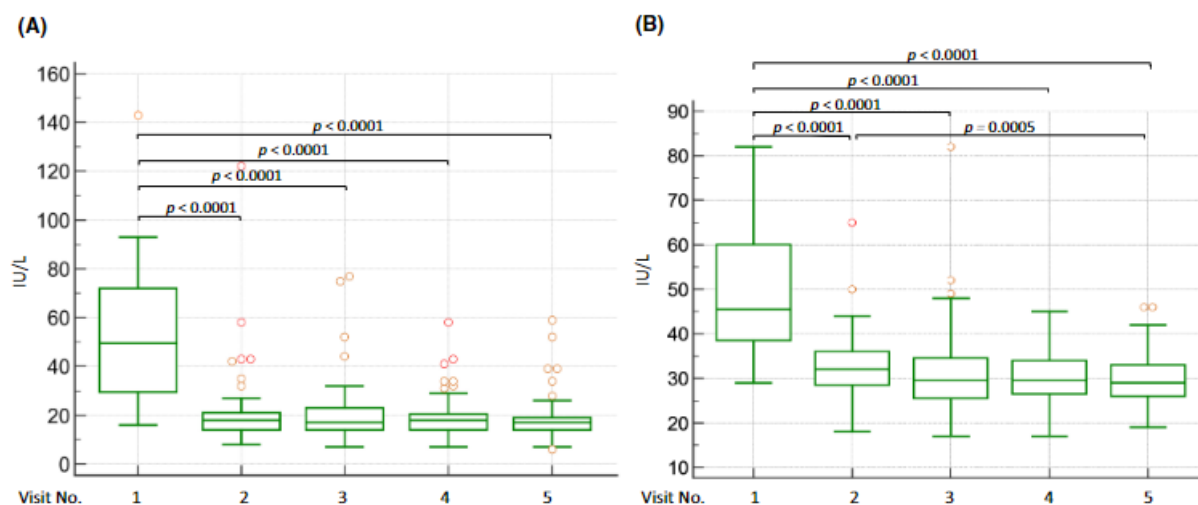
Głównym punktem końcowym, ocenianym w badaniu PANDAA-PED w ramach oceny skuteczności, była utrzymująca się odpowiedź wirusa (niewykrywalny poziom RNA HCV na podstawie łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym) w 12 tygodniu od zastosowania leczenia (SVR12). Utrzymujący się wykrywalny poziom RNA HCV zdefiniowano jako brak odpowiedzi na leczenie, a ponowne pojawienie się RNA HCV po jego wcześniejszym zniknięciu w trakcie terapii lub po jej zakończeniu uznawano jako nawrót.

SVR12 w badaniu PANDAA-PED wynosiło 100% tzn., że **zastosowana terapia była w 100% procentach skuteczna niezależnie od wieku, płci, grupy wagowej, wyjściowego BMI dziecka, a także genotypu HCV, zastosowanego wcześniej leczenia czy stopnia zwłóknienia wątroby**. Po 4 tygodniach leczenia, RNA HCV było wciąż wykrywalne jedynie w 2 przypadkach, u 13 chorych było poniżej dolnej granicy wykrywalności (ang. *lower limit of detection*, LLOD<15 IU/ml). Po 8 tygodniach terapii u 2 pacjentów RNA HCV było poniżej LLOD i niewykrywalne u pozostałych 48 dzieci. Na końcu leczenia RNA HCV było niewykrywalne u wszystkich pacjentów.

Drugorzędowymi punktami końcowymi było monitorowanie pacjentów w czasie trwania terapii, długoterminowa ocena efektów terapii, w tym również wpływu terapii na rozwój dzieci oraz ocena bezpieczeństwa leczenia.

W przebiegu badania odnotowano istotne obniżenie się poziomów ALT i AST w odniesieniu do stanu wyjściowego (patrz Ryc. 2). W 12 tygodniu od zastosowania leczenia zaobserwowano również spadek poziomu sztywności wątroby, opisywany parametrem LSM (ang. *liver stiffness measurement*) w odniesieniu do poziomu wyjściowego (LSM=4,26±0,96 vs 4,63±1,64 kPa, p=0,03).

Ryc. 2 (A) Poziom ALT w trakcie stosowania i po leczeniu SOF/WEL; (B) poziom AST w trakcie stosowania i po leczeniu SOF/WEL w badaniu PANDAA-PED.



Góra i dół każdego pudełka to 25. i 75. percentyl. Linia przechodząca przez pudełko to mediana, a słupki błędów to maksimum i minimum. Wizyta nr 1 - początek leczenia; 2 - 4 tygodnie leczenia; 3 - 8 tygodni leczenia; 4 - 12 tygodni leczenia; 5 - 12 tygodni po skończeniu terapii.

Wpływ terapii SOF/WEL na poszczególne parametry dotyczące wzrostu w trakcie i po leczeniu przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Parametry wzrostowe u dzieci leczonych SOF/WEL w badaniu PANDAA-PED.

	Początek terapii (1)	Koniec terapii (2)	12 tyg. po terapii (3)	p		
				(1) vs (2)	(1) vs (3)	(2) vs (3)
Wysokość, parametr z	0,52 (0,11)	0,57 (0,11)	0,51 (0,11)	0,04	ns	0,003
BMI, kg/m ²	18,69 (0,55)	18,56 (0,53)	18,58 (0,54)	ns	ns	ns
BMI, parametr z	0,44 (0,16)	0,34 (0,16)	0,27 (0,17)	0,01	0,001	ns

Wyniki przedstawiono w postaci średnich (odchylenie standardowe).

Jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) na początku badania oceniano u 42 dzieci, a 12 tygodni po terapii u 44 dzieci (wszyscy chorzy byli w wieku ≥ 8 lat). Przedstawione w Tab. 7 średnie wartości parametru T dla poszczególnych domen kwestionariusza KIDSCREEN-27¹ mieściły się w prawidłowym zakresie 50 ± 10 , zarówno przed wdrożeniem jak i po 12 tygodniach od zakończenia terapii. **Istotną statystycznie różnicę odnotowano w domenie dotyczącej samopoczucie fizycznego w ocenie dziecka.** Dodatkowo zaobserwowano trend wzrostowy w domenie dotyczącej wsparcia społecznego

¹ Kwestionariusz KIDSCREEN-27 to 27-elementowy kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem uwzględniający podział na 5 domem: 1 – samopoczucie fizyczne (5 pytań), 2 – samopoczucie psychiczne (7 pytań), 3 – autonomia i relacje z rodzicami (7 pytań), 4 – wsparcie społeczne i relacje z rówieśnikami (4 pytania) i 5 – szkoła (4 pytania). Odpowiedzi są punktowane od 0 do 5 pkt. Im wyższy wynik tym lepsze jest samopoczucie chorego w danej domenie.

oraz relacji z rówieśnikami w ocenie rodziców. Parametry oceniane w ramach pozostałych domen nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

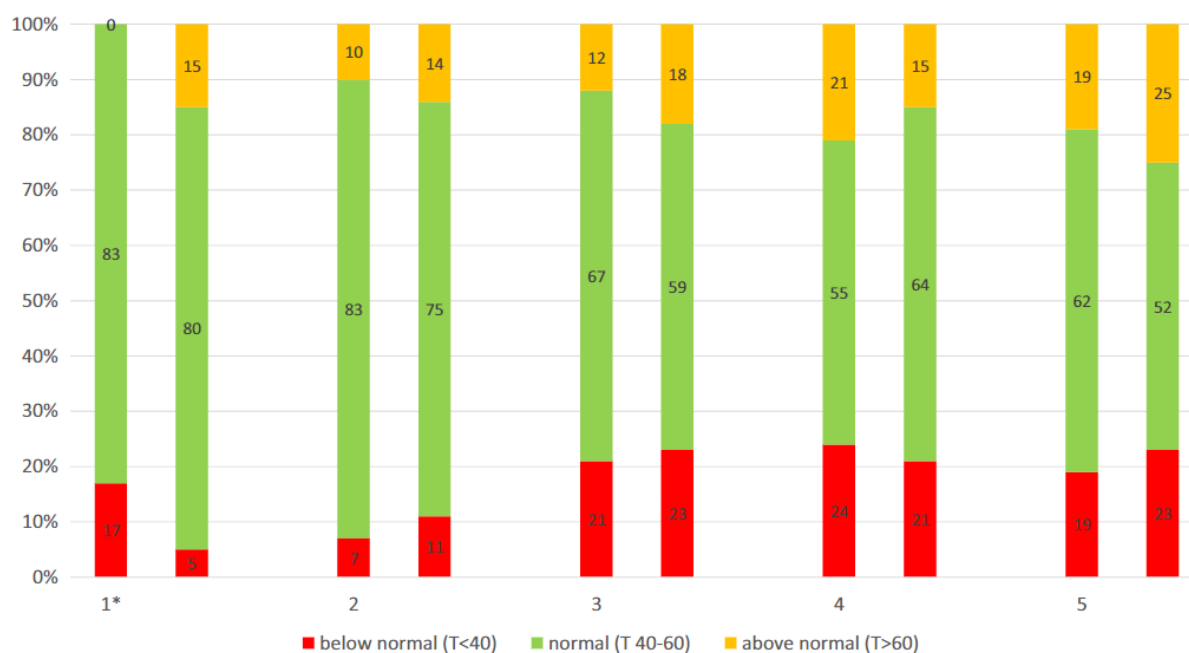
Tab. 7. Ocena HRQoL przed rozpoczęciem i po ukończeniu terapii SOF/WEL, wyrażona w oparciu o średnie wartości parametru T dla każdej domeny kwestionariusza KIDSCREEN-27.

Domena	W ocenie dziecka (N=42)			W ocenie rodzica (N=50)		
	Stan wyjściowy	12 tyg. po terapii	p	Stan wyjściowy	12 tyg. po terapii	p
Samopoczucie fizyczne	48,53 (7,86)	51,21 (9,51)	0,03	48,57 (8,69)	50,32 (9,56)	ns
Samopoczucie psychiczne	49,48 (9,55)	48,79 (10,07)	ns	48,25 (10,87)	48,79 (10,16)	ns
Autonomia i relacja z rodzicami	48,37 (10,01)	50,62 (11,07)	ns	49,22 (8,89)	48,03 (10,99)	ns
Wsparcie społeczne oraz relacje z rówieśnikami	49,86 (10,45)	48,11 (10,92)	ns	45,98 (9,48)	48,66 (8,90)	ns
Szkoła	49,60 (10,41)	50,40 (12,04)	ns	49,53 (10,77)	48,40 (10,06)	ns

Wyniki przedstawiono w postaci średnich wartości T (odchylenie standardowe).

Na początku badania 7-24% dzieci zgłaszało wartości T poniżej normy różnych wymiarów KIDSCREEN-27 (patrz Ryc. 3). Z perspektywy rodziców u 10-36% dzieci zaobserwowano obniżoną jakość życia w zakresie różnych domen (patrz Ryc. 4). Po 12 tygodniach od ukończenia terapii, odsetek dzieci oceniający swój stan fizyczny jako poniżej normy zmalał istotnie statystycznie z 17% do 5% ($p=0,007$).

Ryc. 3. Ocena jakości życia dzieci w badaniu PANDAA-PEDS na podstawie parametru T kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie dzieci.

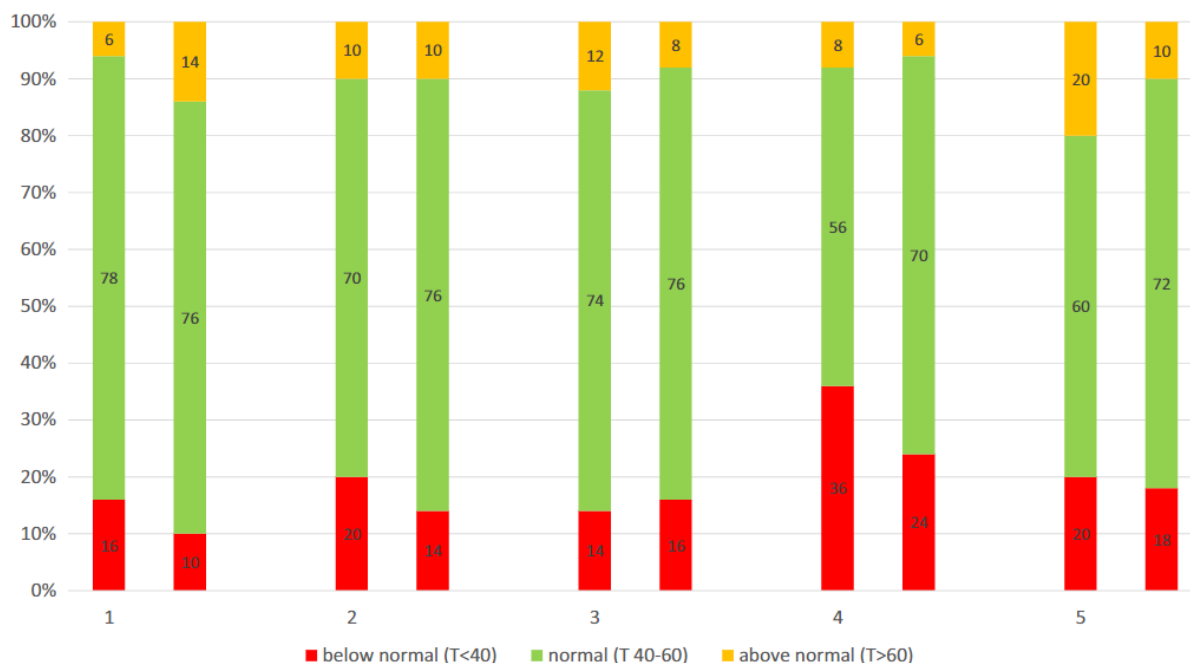


* $p=0,007$ (dla pozostałych danych $p>0,05$).

Pierwsza kolumna każdej pary kolumn obrazuje stan wyjściowy, a druga stan 12 tygodni po leczeniu.

Domeny: 1 - samopoczucie fizyczne; 2 - samopoczucie psychiczne; 3 - autonomia i relacja z rodzicami; 4 - wsparcie społeczne oraz relacje z rówieśnikami; 5 - szkoła.

Ryc. 4. Ocena jakości życia dzieci w badaniu PANDAA-PEDS na podstawie parametru T kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie rodziców.



Pierwsza kolumna każdej pary kolumn obrazuje stan wyjściowy, a druga stan 12 tygodni po leczeniu. Domeny: 1 - samopoczucie fizyczne; 2 - samopoczucie psychiczne; 3 - autonomia i relacja z rodzicami; 4 - wsparcie społeczne oraz relacje z rówieśnikami; 5 - szkoła.

Skupiając się na porównaniu ocen dzieci oraz ich rodziców wg kwestionariusza KIDSCREEN-27, raporty rodziców wskazywały na niższą ocenę w domenie dotyczącej samopoczucia psychicznego i wsparcia społecznego oraz relacji z rówieśnikami (patrz Tab. 8).

Tab. 8. Porównanie oceny HRQoL wg kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie dzieci oraz dorosłych w badaniu PANDAA-PED.

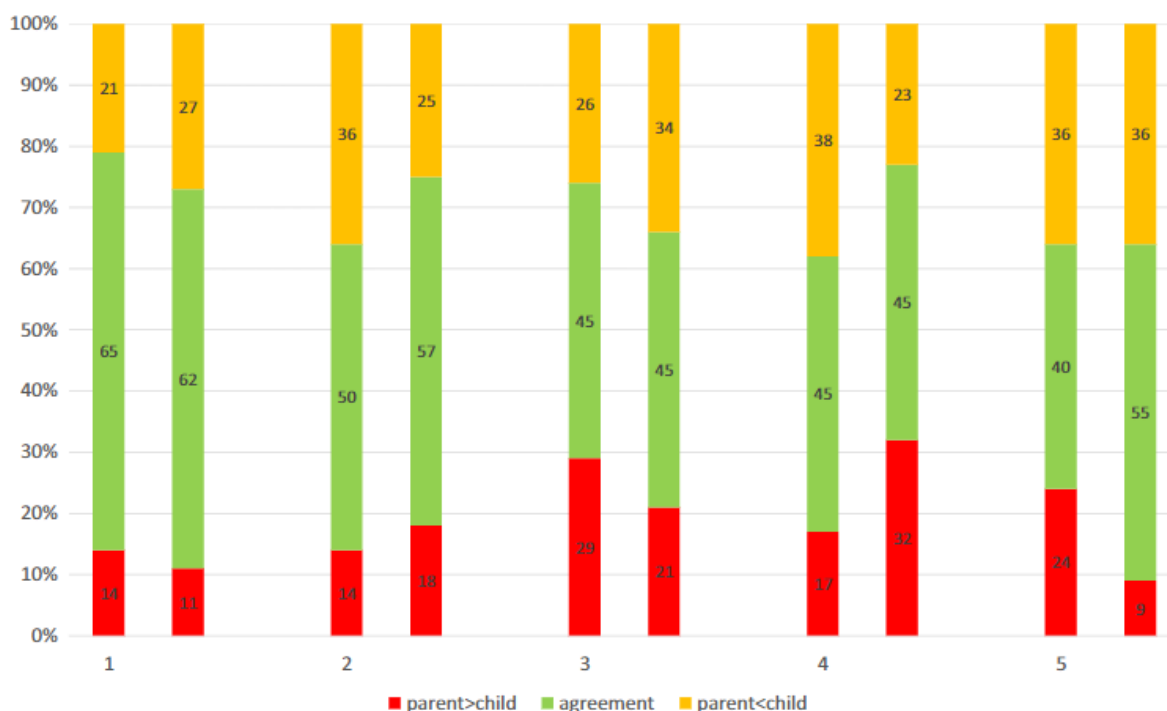
Domena	Stan wyjściowy			12 tyg. po terapii		
	Ocena dzieci (N=42)	Raport rodziców (N=42)	p	Ocena dzieci (N=44)	Raport rodziców (N=44)	p
Samopoczucie fizyczne	48,53 (7,86)	47,53 (8,39)	ns	51,73 (9,86)	50,49 (10,19)	ns
Samopoczucie psychiczne	49,48 (9,55)	47,10 (10,46)	0,03	49,16 (10,60)	48,94 (10,79)	ns
Autonomia i relacja z rodzicami	48,37 (10,01)	48,57 (8,79)	ns	50,48 (10,97)	48,10 (11,54)	ns
Wsparcie społeczne oraz relacje z rówieśnikami	49,86 (10,45)	45,26 (9,90)	0,009	48,33 (11,09)	48,35 (9,41)	ns

Domena	Stan wyjściowy			12 tyg. po terapii		
	Ocena dzieci (N=42)	Raport rodziców (N=42)	p	Ocena dzieci (N=44)	Raport rodziców (N=44)	p
Szkoła	49,60 (10,41)	48,42 (10,78)	ns	49,97 (11,96)	48,26 (10,43)	ns

Wyniki przedstawiono w postaci średnich wartości T (odchylenie standardowe).

W zależności od tego czy ocena dziecka i rodzica były ze sobą zgodne, dokonano podziału na 3 grupy odpowiedzi: ocena rodzica < ocena dziecka, zgodna ocena rodzica i dziecka, ocena rodzica > ocena dziecka. Na tej podstawie wykazano, że w 40-65% przypadków (w zależności od analizowanej domeny obydwie oceny były zgodne (patrz poniższy rysunek). W przypadku rozbieżności ocena rodzica była zazwyczaj niższa niż ocena dziecka.

Ryc. 5. Porównanie zgodności oceny HRQoL wg kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie dziecka i rodzica z uwzględnieniem podziału na kategorie: ocena rodzica < ocena dziecka, zgodna ocena dziecka i rodzica oraz ocena rodzica > ocena dziecka.



Pierwsza kolumna każdej pary kolumn obrazuje stan wyjściowy, a druga stan 12 tygodni po leczeniu. Domeny: 1 - samopoczucie fizyczne; 2 - samopoczucie psychiczne; 3 - autonomia i relacja z rodzicami; 4 - wsparcie społeczne oraz relacje z rówieśnikami; 5 - szkoła.

W celu analizy wpływu płci i wieku na ocenę HRQoL przeprowadzono wielowymiarową analizę regresji w zależności od domeny zarówno przed i po leczeniu (patrz Tab. 9). Uzyskane wyniki wskazywały, że jakość życia nie była powiązana z płcią pacjentów, jednakże w większości przypadków, zwłaszcza jeśli mowa o ocenie dzieci na początku badania, młodszy wiek korelował z wyższym wynikiem HRQoL (patrz Tab. 9).

Tab. 9. Ocena wpływu wieku pacjenta na wyniki dotyczące poszczególnych domen kwestionariusza KIDSCREEN-27 na podstawie oceny dziecka oraz rodzica zarówno na początku badania jak i 12 tygodni po zakończeniu leczenia (analiza regresji).

Domena	Stan wyjściowy		12 tyg. po terapii	
	Ocena dzieci, p	Raport rodziców, p	Ocena dzieci	Raport rodziców (N=44)
Samopoczucie fizyczne	-1,50 (0,52), 0,0065	-1,06 (0,46), 0,02	-1,92 (0,61), 0,003	-1,21 (0,51), 0,02
Samopoczucie psychiczne	-2,21 (0,61), 0,0009	-1,87(0,54), 0,001	-1,59 (0,69), 0,02	-
Autonomia i relacja z rodzicami	-1,55 (0,70), 0,03	-	-	-
Wsparcie społeczne oraz relacje z rówieśnikami	-	-1,08 (0,51), 0,04	-	-
Szkoła	-2,39 (0,67), 0,001	-2,01 (0,53), 0,0005	-	-

Wyniki przedstawiono w postaci współczynników β (błąd standardowy).

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu PANDAA-PED analizowano wszystkie zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE), których łącznie było 97 i raportowało je 39 z 50 pacjentów. 2 zdarzenia uznano za ciężkie oraz niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Większość występujących zdarzeń niepożądanych była związana z infekcjami lub urazami i nie była związana z zastosowanym leczeniem. 33 AE uznano za związane ze stosowaniem SOF/WEL - 21 z nich skategoryzowano jako łagodne, a 12 jako umiarkowane. Wystąpiły one u 20 pacjentów (40%). Dzieci, u których odnotowano AE były starsze - mediana wieku dzieci, u których wystąpiły AE wynosiła 12 lat (IQR: 9,5-13) vs mediana wieku dzieci, u których nie wystąpiły AE wynosiła 9 lat (IQR: 8-11) ($p=0,008$). Zestawienie wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły w trakcie trwania badania PANDAA-PED przedstawiono w Tab. 10. Nie stwierdzono zależności płci chorego oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zgłaszanych objawów należały: ból głowy, ból brzucha, osłabienie.

Tab. 10. Ocena bezpieczeństwa w badaniu PANDAA-PED. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	SOF/WEL (N=50)
Ból głowy, n (%)	9 (18)
Ból brzucha, n (%)	8 (16)
Astenia, n (%)	6 (12)
Wycieńczenie, n (%)	4 (8)
Zawroty głowy, n (%)	3 (6)
Biegunka, n (%)	2 (4)
Nudności, n (%)	2 (4)
Senność, n (%)	2 (4)

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	SOF/WEL (N=50)
Wysypka, n (%)	1 (2)
Skurcze tydek, n (%)	1 (2)
Przyspieszenie okresu o 11 dni, n (%)	1 (2)

Podsumowując wyniki badania PANDAA-PED wykazały **100% skuteczność 12-tygodniowej terapii sofosbuwirem w połączeniu z welpataswirem u dzieci w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w odniesieniu do młodszych pacjentów.** Wyniki badania pozwalają ponadto na stwierdzenie, że większość dzieci z WZW C zmaga się z obniżoną jakością życia w zakresie wszystkich domen, jednakże zastosowanie skutecznej terapii SOF/WEL prowadzi do poprawy w zakresie niektórych domen dotyczących samopoczucia chorych. Sugeruje to możliwość osiągania nie tylko klinicznej poprawy, ale również pozytywnego wpływu na parametry raportowane przez pacjentów. Zaobserwowany wyraźnie większy wpływ WZW C na HRQoL u starszych pacjentów jednocześnie udowadnia, że terapia przeciwwirusowa powinna być wdrażana jak najwcześniej, tak aby zapobiegać obniżaniu się jakości życia chorych z infekcją wirusem WZW C w przyszłości.

5.3 Rekomendacje kliniczne

Trudności w osiągnięciu celów dotyczących eliminacji poszczególnych problemów globalnej strategii Światowej Organizacji Zdrowia, dotyczących wirusowego zapalenia wątroby typu C można przezwyciężyć dzięki nowatorskiemu podejściu, dotyczącego mikroeliminacji. Wspomniane podejście zakłada szybkie i efektywne wdrażanie leczenia oraz profilaktyki. Szczególny nacisk należy nakierować na identyfikację populacji wysokiego ryzyka oraz populacji dotychczas marginalizowanych, takich jak dzieci i młodzież, co zwiększy szanse na eliminację WZW C na poziomie kraju, a ostatecznie na poziomie populacji. Z tego powodu, szczególnie w populacji pediatrycznej niezwykle ważny jest ułatwiony dostęp do bezpiecznych i wysoce skutecznych terapii przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (Pluta 2020).

Według najnowszych wytycznych klinicznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, dotyczących leczenia WZW C u dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat, **na wszystkich stadiach zaawansowania choroby rekomendowane jest stosowanie terapii pangenotypowych o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w tym między innymi SOF/WEL.** Wśród innych terapii DAA wymieniane są również połączenia/skojarzenia SOF/DCV, GLE/PIB, GLE/PIB (Polska Grupa Ekspertów HCV, WHO 2022, EASL 2020, AASLD-IDS 2023).

Nowe terapie lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym wykazują blisko 100% skuteczność (EpiBaza WZW C).

Tab. 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia WZW C u dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat.

Wytyczne	Treść rekomendacji
Grupa Ekspertów HCV 2023 (Polska)	<p>Według najnowszych zaleceń (2023 r.), Polska Grupa Ekspertów w dziedzinie leczenia HCV, rekomenduje wdrażanie terapii u wszystkich dzieci zakażonych HCV, zarówno nieleczonych jak i uprzednio nieskutecznie leczonych. Ekspersi nadmieniają, że podstawowym schematem terapeutycznym są terapie bezinterferonowe możliwe do zastosowania u dzieci powyżej 3 roku życia, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby.</p> <p>W przypadku dzieci zakażonych HCV bez marskości lub z marskością skompensowaną (Child-Pugh A) rekomenduje się terapie pangenotypowe: sofosbuvir/welpataswir (SOF/WEL) lub glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB). U nastolatków powyżej 12 roku życia terapie te są stosowane w dawkach jak u dorosłych SOF/WEL - 400mg/100mg, a GLE/PIB - 300mg/120mg. Natomiast u dzieci w wieku 3-11 lat w dawkach zależnych od masy ciała, jak to przedstawiono w Tab. 12.</p>
WHO 2022 (globalne)	<p>Według najnowszych wytycznych <i>World Health Organization</i> (WHO), dotyczących leczenia WZW C u dzieci powyżej 3. roku życia i młodzieży rekomendowane jest wdrożenie leczenia z zastosowaniem terapii pangenotypowej DAA, niezależnie od stadium rozwoju choroby (silna rekomendacja). W wytycznych zalecane są następujące terapie DAA (u chorych w wieku 6-18 lat silna rekomendacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/DCV przez 12 tyg.; • SOF/WEL przez 12 tyg.; • GLE/PIB przez 8 tyg.
EASL 2020 (Europa)	<p>Młodzież w wieku 12-17 lat, zarówno leczona i nieleczona wcześniej, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A) powinna być leczona zgodnie z ogólnymi zaleceniami dla dorosłych pacjentów tj. rekomendowane jest podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • połączonych dawek SOF/WEL (400/100 mg) w pojedynczej tabletkie podawanej 1 raz dziennie; • połączonych dawek glekaprewiru (300 mg) i pibrentaswiru (120 mg) w 3 tabletkach (100/40 mg) podawanych 1 dziennie z jedzeniem. <p>Dzieci w wieku 3-11 lat zarówno leczone i nieleczone wcześniej, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A) mogą być leczone połączeniem SOF/WEL podawanym raz dziennie przez 12 tygodni. Dawka SOF/WEL powinna być dostosowana do masy ciała pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >17 kg - stała dawka SOF/WEL (200/50 mg) w pojedynczej tabletkie albo w postaci 4 doustnych granulek (po 50mg SOF i 12,5 mg WEL) do czasu zatwierdzenia pojedynczej tabletki; • <17 kg - połączenie SOF (150 mg) i WEL (37,5mg) w postaci 3 doustnych granulek po 50 mg SOF i 12,5 mg WEL do czasu zatwierdzenia pojedynczej tabletki. <p>Dzieci w wieku 3-11 lat zarówno leczone i nieleczone wcześniej, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A) mogą być leczone glekaprewirem 50 mg w skojarzeniu z 20mg pibrentaswiru w postaci zmieszanych razem z niewielką ilością pożywienia granulek powlekanych. Dawki wspomnianych preparatów należy dobierać z uwzględnieniem masy ciała pacjenta:</p>

Wytyczne	Treść rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> • 30-44 kg: glekaprewir (250 mg) i pibrentaswir (100 mg) w postaci 5 saşetek glekaprewiru i pibrentaswiru, zawierających odpowiednio po 50 i 20 mg wspomnianych substancji; • 20-29 kg: glekaprewir (200 mg) i pibrentaswir (80 mg) w postaci 4 saşetek glekaprewiru i pibrentaswiru, zawierających odpowiednio po 50 i 20 mg wspomnianych substancji; • 12-19 kg: glekaprewir (150 mg) i pibrentaswir (60 mg) w postaci 3 saşetek glekaprewiru i pibrentaswiru, zawierających odpowiednio po 50 i 20 mg wspomnianych substancji.
AASLD-IDSA 2023 (USA)	<p>Panel ekspercki w leczeniu dzieci i młodzieży ≥ 3 roku życia z zakażeniem HCV rekomenduje stosowanie schematu DAA niezależnie od stopnia ciężkości choroby. Zalecenia dotyczące wstępnego leczenia dzieci i młodzieży zainfekowanych HCV bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glecaprewir/pibrentaswir (genotypy 1-6) przez 8 tygodni; • Sofosbuwir/welpataswir (genotypy 1-6) przez 12 tygodni; • Ledipaswir/sofosbuwir (genotypy 1, 4, 5,6) przez 12 tygodni. <p>Zalecenia dotyczące ponownego leczenia pacjentów pediatrycznych zakażonych HCV z uwzględnieniem wcześniejszej ekspozycji i zaawansowania marskości wątroby przedstawiono w Tab. 13.</p>

Tab. 12. Leki stosowane w terapii zakażenia HCV u dzieci wg zaleceń polskiej grupy ekspertów.

Wiek	SOF/WEL tabletki 200mg/50mg, granulki 50mg/12,5mg		GLE/PIB saşetki 50mg/20mg, podawane z przekąską	
	masa ciała	dawka	masa ciała	dawka
dzieci 3-11 lat	<17 kg	150mg/37,5mg (3 porcje granulek)	12-19 kg	150mg/60mg (3 saşetki)
	>17 kg	200mg/50mg (tabletki lub 4 porcje granulek)	20-29 kg	200mg/80mg (4 saşetki)
			30-44 kg	250mg/100mg (5 saşetek)
nastolatki 12-17 lat		400mg/100mg		300mg/120mg

DCV - daklataswir; G/P - glekaprewir/pibrentaswir; SOF - sofosbuwir; WEL - welpataswir.

Tab. 13. Zalecenia dotyczące ponownego leczenia pacjentów pediatrycznych zakażonych HCV z uwzględnieniem wcześniejszej ekspozycji i zaawansowania marskości wątroby według zaleceń AASLD-IDSA 2023.

Schemat leczenia	Genotypy	Czas trwania terapii	Zaawansowanie marskości wątroby
Schemat oparty o interferon (\pm rybawiryne) i/lub niepowodzenie leczenia sofosbuwirem bez inhibitora proteazy NS3/4A lub ekspozycji na inhibitor NS5A			
Glecaprewir/ pibrentaswir	1, 2, 4, 5, 6	8 tyg.	Brak marskości wątroby

Schemat leczenia	Genotypy	Czas trwania terapii	Zaawansowanie marskości wątroby
Glecaprewir/ pibrentaswir	1, 2, 4, 5, 6	12 tyg.	Skompensowana marskość wątroby
Glecaprewir/ pibrentaswir	3	16 tyg.	Bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby
Sofosbuwir/ welpataswir	1-6	12 tyg.	Bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby
Sofosbuwir/ welpataswir + rybawiryna z uwzg. masy ciała	1-6	12 tyg.	Zdekompensowana marskość wątroby
Niepowodzenie leczenia inhibitorem proteazy NS3/4A bez ekspozycji na inhibitor NS5A			
Glecaprewir/ pibrentaswir	1-6	12 tyg.	Bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby
Niepowodzenie leczenia inhibitorem NS5A bez ekspozycji na inhibitor proteazy NS3/4A			
Glecaprewir/ pibrentaswir	1-6	16 tyg.	Bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby
Interferon (±rybawiryna) + niepowodzenie leczenia inhibitorem proteazy HCV			
Ledipaswir/sofosbuwir	4, 5, 6	12 tyg.	Bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby
Ledipaswir/sofosbuwir	1	12 tyg.	Brak marskości wątroby
Ledipaswir/sofosbuwir	1	24 tyg.	Skompensowana marskość wątroby

NS3/4A - białko 3-4A wirusa HCV (ang. *hepatitis C virus nonstructural protein 3-4A*); NS5A - białko niestukturalne 5A wirusa HCV (ang. *hepatitis C virus nonstructural protein 5A*).

6 Założenia refundacyjne

Obecnie w Polsce sofosbuwir/welpataswir (Eplusa®) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) u chorych w wieku ≥ 18 lat.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie refundacji w ramach programu lekowego o populację chorych w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przy zachowaniu warunków cenowych jak dla obowiązującego obecnie programu lekowego B.71.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

W związku z powyższym, sofosbuwir/welpataswir kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Obwieszczenie MZ

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ) cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Eplusa® wynosi 35 200,00 PLN dla opakowania 400+100 mg. Cena hurtowa brutto wynosi 40 176,00 PLN (patrz tabela poniżej).

Tab. 14. Uwzględniona w analizie cena sofosbuwiru/welpataswiru.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
Eplusa, tabl. powł., 400 + 100 mg, 28 tabl.	35 200,00	38 016,00	40 176,00	40 176,00	0,00	40 176,00

Aktualnie opakowanie 200+50 mg nie jest refundowane w Polsce i nie jest dostępne w sprzedaży komercyjnej. Cenę opakowania 200+50 mg przyjęto jak dla opakowania 400+100 mg (założenie Wnioskodawcy).

Przetargi

Zgodnie z danymi z przetargów z 2021 roku cena hurtowa brutto dla produktu Eplusa 400+100 mg wynosiła 236 999,84 PLN za 30 opakowań leku, a więc 7 899,99 PLN za opakowanie (Przetargi). Cenę opakowania 200+50 mg przyjęto jak dla opakowania 400+100 mg (założenie Wnioskodawcy).

Kryteria włączenia i wykluczenia

Proponowane kryteria włączenia i wykluczenia chorych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu PANDAA-PED są następujące:

Kryteria włączenia:

- 1) rozpoznanie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- 2) wiek 6-18 lat;
- 3) masa ciała ≥ 17 kg.

Kryteria wyłączenia:

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze leku;
- 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy krwi przy obecności przeciwciał anti-HCV;
- 3) ciąża lub karmienie piersią;
- 4) zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (aktywne lub przebyte);
- 5) równoczesne przyjmowanie leków wpływających na interakcję z substancjami czynnymi, w tym rozuwastatyny lub silnych inhibitorów glikoproteiny P;
- 6) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających.

W przypadku rozszerzenia obowiązującego programu lekowego o populację chorych w wieku 6-18 lat, konieczne jest uspoźnienie kryteriów włączenia i wykluczenia z obowiązującym programem lekowym dla chorych dorosłych. Kryteria włączenia i wykluczenia w programie lekowym B.71. Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) są następujące:

Kryteria kwalifikacji:

- 1) wiek ≥ 18 r. ż.;
- 2) rozpoznanie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- 3) obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;
- 4) udokumentowany stopień zaawansowania choroby wątroby określony z wykorzystaniem: elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI lub FIB-4 lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające;
- 5) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:
 - a) 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem
albo
 - b) 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewirem w skojarzeniu z elbaswirem albo
 - c) 1,2,3,4,5,6 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem lub glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem
albo
 - d) 1,2,3,4,5,6 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem oraz woksylaprewirem w przypadku pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii inhibitorami NS5A

albo

- e) w przypadku niemożności oznaczenia genotypu należy zastosować lek pangentypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

U pacjentów kwalifikujących się pierwszorazowo do terapii pangentypowej nie ma konieczności oznaczania genotypu HCV, w związku z tym nie muszą spełniać kryterium kwalifikacji określonego w pkt. 5.

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;
- 3) ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) - nie dotyczy kwalifikowania do terapii z użyciem sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem;
- 4) konieczność przyjmowania leków mogących obniżyć aktywność osoczną sofosbuwiru i ledipaswiru albo sofosbuwiru i welpataswiru, albo sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru w szczególności silnych induktorów glikoproteiny P w jelitach (o ile dotyczy);
- 5) ciąża lub karmienie piersią;
- 6) inne przeciwwskazania do stosowania określone w odpowiednich charakterystykach:
 - a) sofosbuwiru z ledipaswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (o ile dotyczy)
albo
 - b) grazoprewiru z elbaswirem (o ile dotyczy)
albo
 - c) glekaprewiru z pibrentaswirem (o ile dotyczy) (Obwieszczenie MZ).

7 Przegląd danych epidemiologicznych

Na świecie około 58 milionów ludzi jest zakażonych wirusem HCV, z czego 3,2 mln to dzieci i młodzież. Co roku przybywa 1,5 miliona nowych infekcji. Globalnie oszacowano, że na WZW C w 2018 r. chorowało 0,13% [95%CI: 0,08; 0,16] dzieci. Według szacunków WHO w 2019 roku prawie 290 000 chorych umarło z powodu WZW C, głównie na skutek jej powikłań - marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (tj. pierwotnego raka wątroby) (WHO 2023, Schmelzer 2020).

Zidentyfikowano badanie modelowe (Schmelzer 2020), w którym przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, dotyczący chorobowości związanej z WZW C u dzieci (w wieku 0-18 lat) we wszystkich 249 krajach świata. Poszukiwano artykułów opublikowanych pomiędzy 1. stycznia 2000 r., a 31. marca 2019 r., raportujących częstości występowania wirerii HCV. Nie wprowadzono ograniczenia ze względu na język publikacji. Przeszukiwano bazy PubMed i Embase, a także nieindeksowane raporty rządowe i dane nieopublikowane przy zastosowaniu odpowiednich słów kluczowych. Do przeglądu włączono artykuły, które spełniały precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia tj. skupiały się na grupach ryzyka (np. bezdomnych dzieciach, osobach zakażonych wirusem HIV lub innymi infekcjami) lub zawierały szacunkowe dane dotyczące rozpowszechnienia HCV w populacji pediatrycznej.

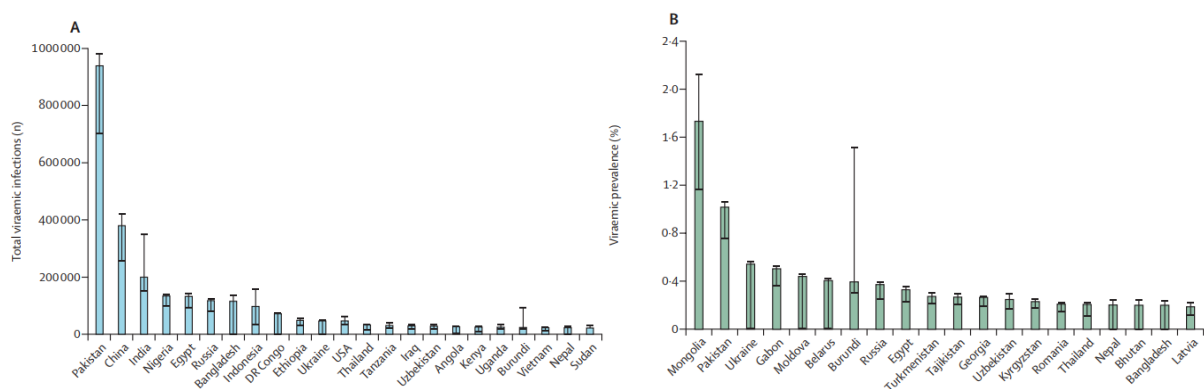
Przeszukiwanie bazy PubMed, Embase oraz szarej literatury pozwoliło na zidentyfikowanie 11 521 badań. Po eliminacji duplikatów przejrano 6 706 abstraktów, a następnie 707 pełnych tekstów. 250 badań zostało zakwalifikowanych do analizy.

Oszacowano, że globalna chorobowość infekcji HCV w populacji pediatrycznej (w wieku 0-18 lat) wynosiła 0,13% [95%CI: 0,08; 0,16], co odpowiadało 3,26 mln (2,07; 3,90) zainfekowanym dzieciom. Uwzględniając przynależność do poszczególnych grup wiekowych, liczba chorych wynosiła:

- 0-2 lata: 224 tys. dzieci [95%CI: 144; 266];
- 3-6 lat: 424 tys. dzieci [95%CI: 271; 504];
- 7-11 lat: 782 tys. dzieci [95%CI: 499; 934];
- 12-18 lat: 1,83 mln dzieci [95%CI: 1,16; 2,20].

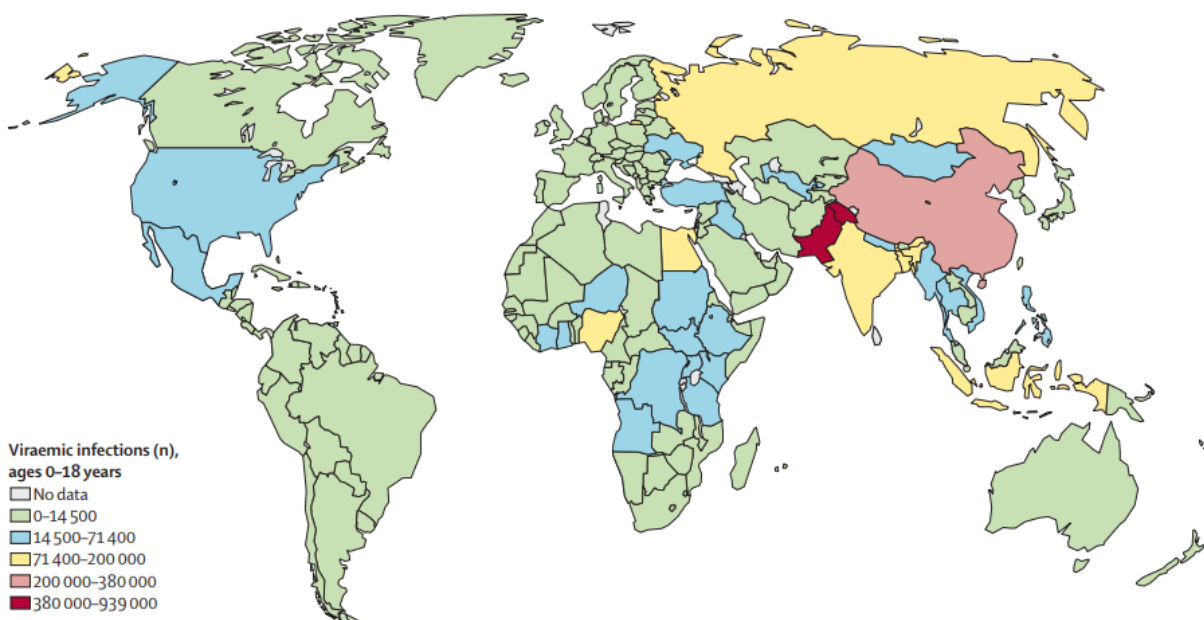
51% chorych pochodziło z Pakistanu, Chin, Indii i Nigerii. Chiny i Pakistan wykazały stosunkowo wysoki wskaźnik urodzeń oraz wysoką liczebność populacji, co prawdopodobnie stanowi powód dużej liczby chorych na WZW C w odniesieniu do populacji globalnej. Najwyższą częstość występowania WZW C w populacji pediatrycznej odnotowano z kolei w Mongolii (1,74% [95%CI: 1,17; 2,12]). Dalej w kolejności znajdowały się: Pakistan (1,02% [95%CI: 0,76; 1,06]), Ukraina (0,54% [95%CI: 0,01; 0,56]) i Gabon (0,51% [95%CI: 0,37; 0,52]). W Europie Wschodniej odnotowano najwyższą chorobowość spośród wszystkich regionów analizowanych regionów (0,40% [95%CI: 0,19; 0,42]). Znacząco niższą chorobowość odnotowano w Europie Zachodniej (0,04% [95%CI: 0,02; 0,07]) oraz Europie Centralnej (0,09% [95%CI: 0,06; 0,09]). Względnie wysoki współczynnik chorobowości na wschodzie Europy jest w dużej mierze skutkiem wysokiego odsetka osób stosujących narkotyki dożyłne (EMCDDA 2010).

Ryc. 6. Kraje i obszary o największej liczbie zakażeń (A) i chorobowości (B) HCV wśród dzieci w wieku 0-18 lat w 2018 r. (Schmelzer 2020).



(A) Uwzględnione kraje i obszary odpowiadają za 80% globalnej liczby zakażeń HCV u dzieci; (B) przedstawiono 20 krajów oraz obszarów o najwyższej na świecie częstości występowania zakażenia HCV u dzieci; słupki błędów reprezentują 95% przedziały niepewności.

Ryc. 7. Liczba chorych w wieku 0-18 lat na WZW C na świecie (Schmelzer 2020).



Chorobowość związana z WZW C w populacji dorosłych wpływa na chorobowość w populacji dziecięcej. Na podstawie odpowiednich równań regresji liniowej oszacowano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy chorobowością WZW C u dorosłych oraz chorobowością WZW C u dzieci w wieku 5-19 lat ($p < 0,0001$, patrz Tab. 15). Z kolei u dzieci w wieku 0-4 lat najsilniejszą korelację zidentyfikowano pomiędzy chorobowością u kobiet w wieku rozrodczym oraz chorobowością u dzieci ($p < 0,0001$, patrz Tab. 15). Dodatkowo obserwowano istotną statystycznie korelację odsetka infekcji HCV u osób, które przyjmowały dożylnie leki zainfekowane HCV z chorobowością u młodzieży w wieku 15-19 lat ($p = 0,036$).

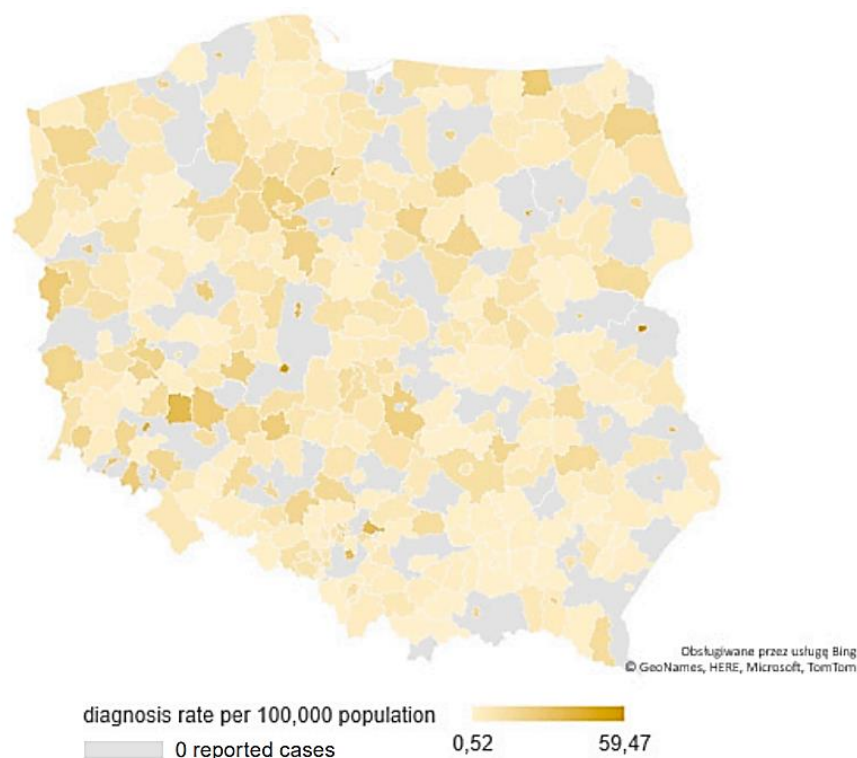
Tab. 15. Równania regresji liniowej, zastosowane do oszacowania chorobowości związanej z HCV w 65 krajach i obszarach dla każdej kategorii wiekowej (Schmelzer 2020).

	Oszacowana zmienna (a)	Współczynnik β (b)	SE	R ²	p
0-4 lata					
Chorobowość u kobiet w wieku rozrodczym	0,0393	$4,38 \times 10^{-5}$	0,00145	0,97	<0,0001
5-9 lat					
Chorobowość u dorosłych	0,0307	$1,28 \times 10^{-4}$	0,00383	0,74	<0,0001
10-14 lat					
Chorobowość u dorosłych	0,0542	$9,49 \times 10^{-5}$	0,00589	0,79	<0,0001
15-19 lat					
Chorobowość u dorosłych	0,1478	$-5,2 \times 10^{-5}$	0,02415	0,65	<0,0001
Odsetek osób, które przyjmowały dożylne leki zainfekowane HCV	0,0038	-	0,00168	-	0,036

Współczynnik β jest standaryzowanym współczynnikiem regresji, umożliwiającym oszacowanie siły i kierunku powiązania pomiędzy każdą zmienną predykcyjną oraz zmienną wynikową zastosowaną w równaniu.

W odniesieniu do populacji chorych w Polsce odnaleziono publikację, której celem była ocena sytuacji epidemiologicznej WZW C w Polsce w 2019 r., na podstawie danych zebranych w ramach nadzoru epidemiologicznego w 2019 r., porównując je do danych z lat ubiegłych. Autorzy publikacji analizowali: dane z nadzoru epidemiologicznego w 2019, wskaźniki rozpoznań z biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” za lata 2013-2019 oraz dane dotyczące zgonów z powodu WZW C z Departamentu Badań Demograficznych i Rynku Pracy Głównego Urzędu Statystycznego. Według otrzymanych wyników w 2019 r. współczynnik rozpoznań zakażeń HCV wyniósł 8,71 na 100 tys. - łącznie zgłoszono 3 343 przypadki zakażenia HCV. Odnotowano niewielki spadek w porównaniu do 2018 r. Zauważalne było ponadto zróżnicowanie terytorialne (różnice między województwami, powiatami) oraz demograficzne (większe wskaźniki u mężczyzn niż kobiet, większe wskaźniki w miastach niż na wsi - patrz Ryc. 9) wskaźników. Wskaźniki nowych rozpoznań w 2019 r. wahały się od 2,61 na 100 tys. w województwie małopolskim do 13,26 na 100 tys. w województwie kujawsko-pomorskim. W odniesieniu do roku 2018, w 8 województwach wartość wskaźnika rozpoznań zmalała, w 9 województwach wzrosła. W województwach: kujawsko-pomorskim, lubuskim oraz łódzkim odnotowywano od 2015 r. najwyższe wskaźniki rozpoznań - w 2019 r. trend nie utrzymał się dla województwa łódzkiego i lubuskiego. Różnice w wartości wskaźnika rozpoznań zauważalne były już na poziomie powiatów, co wiązało się zapewne z dostępem do testów w kierunku zakażenia HCV (patrz Ryc. 8; Zakrzewska 2021).

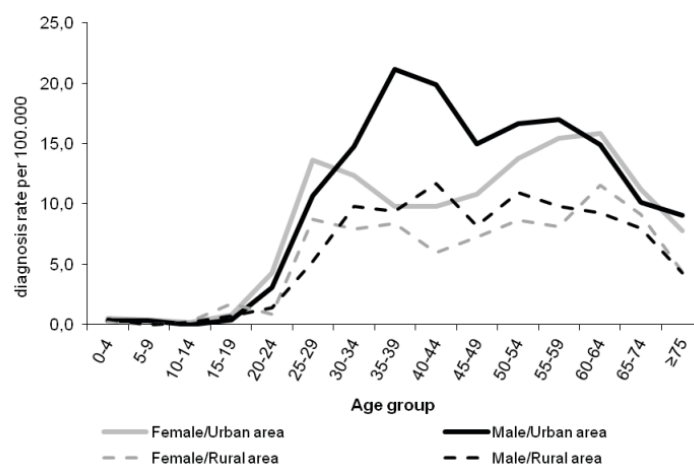
Ryc. 8. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2019. Wskaźnik rozpoznań na 100 tys. ludności wg powiatów (Zakrzewska 2021).



Trend wyższych wskaźników rozpoznań u mężczyzn utrzymał się w 2019 r. (9,38 na 100 tys. vs. u kobiet: 8,08 na 100 tys.), a wartości utrzymały się na podobnym do 2018 r. poziomie (w 2018 r: 9,34 na 100 tys. mężczyzn vs. 8,61 na 100 tys. kobiet). Uwzględniając grupy wieku, wyższe wartości współczynnika rozpoznań zakażeń WZW C odnotowano u kobiet niż mężczyzn w kategoriach 10- 29 lat oraz 60-74 lata. Podobne wartości współczynnika u mężczyzn i kobiet odnotowano w grupie wieku: 0-9 lat. W pozostałych grupach wieku, współczynniki rozpoznań były wyższe u mężczyzn (Zakrzewska 2021).

Podobnie jak w 2018 r., w 2019 r. utrzymało się zróżnicowanie wartości współczynnika rozpoznań zakażeń WZW C w zależności od środowiska zamieszkania - wyższe wartości odnotowano u mieszkańców miast (10,39 na 100 tys.) niż wsi (6,18 na 100 tys.). Jedynie u dzieci wskaźniki były porównywalne (grupa wieku 0-4 lat) lub wyższe wśród osób mieszkających na terenach wiejskich (10-19 lat). W pozostałych grupach wieku wyższe wartości odnotowano w środowisku miejskim. U osób mieszkających w miastach najczęściej przypadków zgłoszono w grupach wieku 35-39 lat (12,9%) oraz 65-74 lat (12,3%), u osób mieszkających na wsi - 65-74 lat (12,5%). Uwzględniając wielkości środowiska zamieszkania, wskaźnik rozpoznań wynosił w: 1) miastach do 20 tys. mieszkańców: 8,79 na 100 tys.; 2) miastach od 20 tys. do 49 tys. mieszkańców: 9,16 na 100 tys.; 3) miastach od 50 tys. do 99 tys. mieszkańców: 12,36 na 100 tys.; 4) miastach powyżej 100 tys. ludności: 11,07 na 100 tys. (Zakrzewska 2021).

Ryc. 9. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2019 r. Wskaźnik rozpoznań na 100 tys. ludności wg. grup wieku, płci i miejsca zamieszkania (miasto/wieś) (Zakrzewska 2021).



Niewielka liczba rozpoznań (5,9%; 196/3343) w grupie osób przyjmujących substancje psychoaktywne w iniekcji wskazywała na trudności diagnostyczne (Zakrzewska 2021).

Skupiając się na populacji pediatrycznej, według dostępnych danych epidemiologicznych w Polsce żyje ok. 157 000 chorych na WZW C, z czego 3500 to dzieci i młodzież. Odpowiada to zapadalności 0,05% (Schmelzer 2020). Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości WZW C w populacji dzieci i młodzieży w wieku 0-18 lat w Polsce, zgodnie ze stanem na 2018 r. oraz uwzględnieniem przynależności do poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w Tab. 16 (Schmelzer 2020).

Tab. 16. Dane epidemiologiczne, dotyczące WZW C w populacji chorych w wieku 0-18 lat w Polsce w 2018 roku (Schmelzer 2020).

Grupa wiekowa	Odsetek chorych na WZW C (95%CI)	Liczba chorych na WZW C (95%CI)
0 - 2 lata	0,02% (0,01-0,02)	170 (130-210)
3 - 6 lat	0,02% (0,01-0,02)	280 (210-340)
7 - 11 lat	0,03% (0,02-0,04)	610 (450-750)
12 - 18 lat	0,10% (0,07-0,12)	2400 (1800-2900)
Łącznie	0,05% (0,04-0,06)	3500 (2600-4200)

8 Przegląd baz danych PZH, GUS, NFZ

Nadzór nad WZW C w Polsce

Zachorowania na WZW C są rejestrowane w Polsce jako odrębna jednostka od 1997 r. Początkowo rejestrowano wszystkie rozpoznawane zakażenia WZW C oraz zachorowania na WZW, centralnie wykazywane były tylko zgłoszone zachorowania. Pierwsza definicja przypadku została wdrożona w Polsce po wejściu do Unii Europejskiej, tj. w 2005 r. (definicja oparta na objawach), kolejne zmiany odpowiadały zmianom w ustawodawstwie europejskim. W 2009 r. została wprowadzona do stosowania w nadzorze definicja oparta wyłącznie na kryteriach laboratoryjnych i w związku z tą zmianą przez kolejnych 6 lat (2009-2014) stosowano jednoczesną klasyfikację w oparciu o dwie definicje (z 2005 i 2009 r.). W 2014 r. poprzednia definicja oparta na kryteriach laboratoryjnych uległa nieznacznej modyfikacji i obowiązuje nadal (do 2019) (EpiBaza WZW C).

Od 2016 r. indywidualne dane o zachorowaniach na WZW C zgłoszonych do nadzoru epidemiologicznego gromadzone są poprzez elektroniczny System Rejestracji Wywiadów Epidemiologicznych - od tego roku dane udostępnione są spójne z danymi wykazywanymi w sprawozdaniach zbiorczych MZ-56 (EpiBaza WZW C).

8.1 PZH

Głównym miejscem przetwarzania i archiwizacji danych o chorobach zakaźnych w Polsce jest Zakład Epidemiologii w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego PZH - PIB. Na stronie internetowej PZH można odnaleźć dane EPIMELD, dostępne w postaci biuletynów rocznych lub meldunków dwutygodniowych, oraz dane z projektu EpiBaza.

Dane EPIMELD (EPIMELD)

W biuletynach rocznych (do 2021 roku włącznie) podano liczby zachorowań na WZW C w poszczególnych grupach wiekowych, w tym w grupie 5-9 lat i 10-19 lat. Można dodatkowo odnaleźć liczby zachorowań dla chorych w wieku 5, 6, 7, 8 i 9 lat osobno. W poniższej tabeli przedstawiono dane dla lat 2013-2021 w grupach wiekowych 6-9 lat i 10-19 lat. Dane dla lat 2020-2021 należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na pandemię COVID-19.

Tab. 17. Liczby zachorowań w poszczególnych latach w kategoriach wiekowych 6-9 oraz 10-19 lat (EPIMELD).

Rok	Liczba zachorowań w grupie 6-9 lat	Liczba zachorowań w grupie 10-19 lat	Liczba zachorowań łącznie
2013	1	37	38
2014	5	30	35
2015	6	42	48
2016	6	27	33
2017	8	28	36
2018	4	13	17
2019	3	19	22

Rok	Liczba zachorowań w grupie 6-9 lat	Liczba zachorowań w grupie 10-19 lat	Liczba zachorowań łącznie
2020	1	4	5
2021	0	8	8

Zgodnie z dwutygodniowymi meldunkami o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce w 2022 roku raportowano 2 492 zachorowań na WZW typu C - przewlekłe i BNO (EPIMELD meldunki dwutygodniowe 2022). Nie podano informacji o zachorowaniach na przewlekłe WZW C w podziale na wiek chorych.

EpiBaza

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - PIB posiada unikatowy zasób danych publicznych (ISP) dotyczących zdrowia populacji Polski, jak również bezpieczeństwa żywności i zagrożeń środowiskowych. Dane zbierane są i przekazywane do NIZP PZH - PIB przez Państwową Inspekcję Sanitarną (PIS) i jej jednostki organizacyjne w ramach bieżącego nadzoru epidemiologicznego i urzędowej kontroli żywności. Część danych jest zbieranych bezpośrednio przez NIZP PZH - PIB w ramach badania chorobowości szpitalnej oraz w ramach Meldunków Epidemiologicznych zgodnie z Programem Badań Statystycznych Statystyki Publicznej (EpiBaza info).

Dane dotyczące badania chorobowości szpitalnej nie umożliwiają określenia liczby zachorowań na WZW C (EpiBaza chorobowość szpitalna 2021).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby zachorowań w poszczególnych latach w kategoriach wiekowych 5-9 oraz 10-19 lat na podstawie meldunków epidemiologicznych (EpiBaza dane).

Tab. 18. Liczby zachorowań w poszczególnych latach w kategoriach wiekowych 5-9 oraz 10-19 lat (EpiBaza dane).

Rok	Liczba zachorowań w grupie 5-9 lat	Liczba zachorowań w grupie 10-19 lat	Liczba zachorowań łącznie
1999	60	145	205
2000	44	170	214
2001	45	199	244
2002	27	225	252
2003	16	239	255
2004	7	188	195
2005	7	225	232
2006	4	190	194
2007	2	192	194
2008	3	175	178
2009	2	199	201
2010	2	224	226
2011	8	122	130

Rok	Liczba zachorowań w grupie 5-9 lat	Liczba zachorowań w grupie 10-19 lat	Liczba zachorowań łącznie
2012	3	95	98
2013	2	55	57
2014	8	54	62
2015	9	44	53
2016	7	28	35
2017	10	28	38

8.2 GUS

Bank Danych Lokalnych

Bank Danych Lokalnych (BDL) jest największą w Polsce bazą danych o gospodarce, społeczeństwie i środowisku.

BDL oferuje ponad 40 tys. cech statystycznych pogrupowanych tematycznie. Pierwsze dane pochodzą z 1995 roku.

Dane i wskaźniki opisują miejscowości statystyczne, gminy, powiaty, województwa i Polskę, a także jednostki zgodne z nomenklaturą NUTS: podregiony, regiony i makroregiony.

Zasoby informacyjne (statystyki roczne i krótkookresowe) są na bieżąco uzupełniane oraz aktualizowane.

Aplikacja API pozwala przeglądać i pobierać do dalszego przetwarzania pełny zakres danych znajdujących się w Banku. Dane udostępniane są poprzez REST-owe API w formacie XML oraz JSON.

API do BDL zrealizowano w ramach partnerskiego projektu „Otwarte dane - dostęp, standard, edukacja”, którego Liderem jest Ministerstwo Cyfryzacji. Projekt jest współfinansowany ze środków Unii Europejskiej z Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa (GUS BDL opis).

W ramach Banku Danych Lokalnych dostępne są dane dotyczące zachorowań na choroby zakaźne i zatrucia ludności Polski, w tym zachorowań na WZW C (Dane według dziedzin -> Ochrona zdrowia, opieka społeczna i świadczenia na rzecz rodziny -> Stan zdrowia ludności -> Zachorowania na choroby zakaźne i zatrucia). **Dostępne są jednak dane bez podziału na grupy wiekowe (patrz poniższa tabela).**

Tab. 19. Liczby zachorowań na WZW C (GUS BDL).

Rok	Liczba zachorowań WZW C
2005	2 997
2006	2 949
2007	2 753
2008	2 353
2009	1 891

Rok	Liczba zachorowań WZW C
2010	2 174
2011	2 188
2012	2 265
2013	2 641
2014	3 550
2015	4 285
2016	4 273
2017	4 010
2018	3 442
2019	3 343
2020	955
2021	1 244
2022	2 527

Roczne analizy statystyczne GUS

Roczne analizy statystyczne GUS przedstawiają łączne liczby zachorowań na WZW C w Polsce, bez podziału na grupy wiekowe. Zgodnie z raportem „Zdrowie i ochrona zdrowia w 2021 r.” w 2021 roku w Polsce raportowano 1 243 zachorowań na WZW C (GUS analizy statystyczne 2021).

Zachorowania na niektóre choroby zakaźne

Na stronie internetowej Głównego Urzędu Statystycznego można odnaleźć również bardziej szczegółowe zbiory danych dotyczących zachorowań na niektóre choroby zakaźne, w tym w podziale na grupy wiekowe. Nie są dostępne jednak dane dla WZW C. Uwzględnione zostały jedynie kiła, odra i gruźlica (GUS choroby zakaźne).

8.3 NFZ

Portal Statystyki NFZ

Portal Statystyki NFZ prezentuje zbiór danych znajdujący się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia m.in. w ramach statystyki świadczeń opieki zdrowotnej w wymiarze ogólnym, rozliczeniowym, medycznym oraz przekrojowym, które dotyczą produktów z katalogu JGP (Statystyka NFZ).

W poniższej tabeli przedstawiono liczby hospitalizacji w ramach JGP G18B Przewlekłe choroby wątroby bez pw <18 r.ż., u chorych z rozpoznaniem B18.2 (Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C), a także udział wieku 7-17 lat i odpowiadającą temu udziałowi liczbę hospitalizacji w tej grupie wiekowej (Statystyka NFZ).

Tab. 20. Liczby hospitalizacji w ramach JGP G18B Przewlekłe choroby wątroby bez pw <18 r.ż., u chorych z rozpoznaniem B18.2 (Statystyka NFZ).

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba hospitalizacji	86	137	141	108	88	103
Udział wieku 7-17 lat	54%	56%	55%	54%	56%	57%
Liczba hospitalizacji 7-17 lat	46	76	77	59	49	59

Od 01.01.2019 r. obowiązuje JGP P42 Przewlekłe choroby wątroby < 18 r.ż. W tabeli poniżej przedstawiono liczby hospitalizacji u chorych z rozpoznaniem B18.2 (Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C) w ramach JGP P42 (Statystyka NFZ).

Tab. 21. Liczby hospitalizacji w ramach JGP P42 Przewlekłe choroby wątroby < 18 r.ż., u chorych z rozpoznaniem B18.2 (Statystyka NFZ).

	2019	2020	2021	2022
Liczba hospitalizacji	19	-	-	46

8.4 ZUS

Obszary tematyczne

Na stronie internetowej Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dostępne są opracowania tematyczne dotyczące absencji chorobowej (ZUS Absencja chorobowa).

Nie ma w nich jednak wyszczególnionej absencji chorobowej specyficznie dla WZW C, tym bardziej w podziale na grupy wiekowe (ZUS Absencja chorobowa 2022, ZUS Absencja chorobowa Raport 2022). Podano jedynie dane dla niektórych chorób zakaźnych i pasożytniczych łącznie - liczba dni absencji chorobowej w grupie wiekowej <19 lat w 2022 roku wynosi 46,5 dnia (ZUS Absencja chorobowa 2022).

Raportowana absencja chorobowa z tytułu opieki nad dzieckiem nie precyzuje jednostki chorobowej.

W ramach obszarów tematycznych ZUS prezentuje także wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy oraz informacje o orzecznictwie lekarskim o niezdolności do pracy, jednak dane przedstawiono jedynie dla niektórych chorób zakaźnych i pasożytniczych łącznie, bez podziału na grupy wiekowe (ZUS wydatki na świadczenia, ZUS orzecznictwo).

Portal Statystyczny

W ramach Portalu Statystycznego ZUS (ZUS Portal Statystyczny) udostępniono dane dotyczące absencji chorobowej z tytułu choroby własnej według jednostek chorobowych lub według płci i wieku. Zgodnie z tymi danymi w III kwartale 2023 roku raportowano 8 064 dni absencji chorobowej z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (B18) (ZUS Portal Statystyczny absencja chorobowa). Nie podano jednak danych specyficznie dla WZW C u dzieci.

9 Metodyka

9.1 Określenie liczebności populacji na podstawie zidentyfikowanych danych

Z uwagi na brak dostępnych publicznie szczegółowych danych dotyczących liczby chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinię eksperta klinicznego.

Populacja docelowa uwzględniona w analizie w wariantcie najbardziej prawdopodobnym obejmuje 50 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w wieku 6-18 lat rocznie (zgodnie z opinią eksperta klinicznego; patrz rozdz. 4). Kryterium włączenia spełniają pacjenci w wieku 6 - 18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C potwierdzonym obecnością HCV RNA w surowicy krwi i obecnością przeciwciał anti-HCV, niezależnie od genotypu i stopnia włóknienia wątroby.

Niepewność dotyczącą liczebności populacji testowano w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego. W wariantcie minimalnym liczebność populacji docelowej przyjęto na 40 chorych rocznie, natomiast w wariantcie maksymalnym - na 60 chorych rocznie (założenie).

9.2 Definicja scenariuszy (istniejącego i nowego)

Scenariusz istniejący

W przypadku aktualnej praktyki (**scenariusz istniejący**) przyjęto ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu istniejącym** założono brak finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Eplusa®) w docelowej populacji chorych (rozdz. 9.1), tj.: stosowanie leku w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC).

Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu nowym** założono zmianę modelu dostępu do terapii i przyjęto wprowadzenie finansowania sofosbuwiru/welpataswiru (Eplusa®) ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

9.3 Ustalenie zużycia zasobów (identyfikacja danych kosztowych)

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym sofosbuvir/welpataswir (Eplusa®) jest stosowany w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC). Podanie leku następuje głównie w ramach hospitalizacji jednodniowych (patrz rozdz. 4).

Koszt opakowania leku przyjęto jako **0 PLN**. Koszt 1 PLN za opakowanie leku ponoszony przez szpital nie został uwzględniony w analizie z perspektywy NFZ.

Koszt podania przyjęto jako koszt hospitalizacji P42 „Przewlekłe choroby wątroby < 18 r.ż.” na poziomie **2 637 PLN** (Zarządzenie 142/2023/DSOZ).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto finansowanie sofosbuviru/welpataswiru (Eplusa®) ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszt leku przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ; analiza podstawowa) lub zgodnie z danymi z przetargów (Przetargi; analiza wrażliwości) (patrz rozdz. 6).

Koszt podania przyjęto jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu na **108,16 PLN** (Zarządzenie 175/2023/DGL).

Koszt diagnostyki przyjęto jak dla programu lekowego B.71. Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) na **1 514,24 PLN** (Zarządzenie 175/2023/DGL).

Przyjęto stosowanie SOF/WEL zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego przez 12 tygodni.

Chorych w populacji docelowej podzielono na dwie grupy, w zależności od masy ciała ocenionej podczas screeningu (założenie):

- I grupa wagowa: ≥ 30 kg, odpowiadająca grupie wiekowej 12 - 18 lat (25 pacjentów) pacjenci w tej grupie otrzymają lek SOF/VEL w jednorazowej dawce dobowej 400/100 mg;
- II grupa wagowa: 17 do < 30 kg, odpowiadająca grupie wiekowej 6 - 11 lat (25 pacjentów) pacjenci w tej grupie otrzymają lek SOF/VEL w jednorazowej dawce dobowej 200/50 mg.

Z uwagi na jednakowy koszt opakowania SOF/WEL, niezależnie od dawki, przyjęty rozkład chorych w poszczególnych kategoriach wagowych nie będzie miał wpływu na wyniki analizy.

9.4 Perspektywa

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy

podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów (Wytyczne AOTMiT), natomiast zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Rozporządzenie MZ).

Z uwagi na brak kosztów ponoszonych przez chorego, w niniejszej analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

9.5 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ).

Założony horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT).

9.6 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (Wytyczne AOTMiT).

9.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

9.8 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych. Kluczowe dane

wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały cenę SOF/WEL na podstawie przetargów. W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę ceny SOF/WEL o +10% (SA1) i -10% (SA2).

10 Wyniki - cena oficjalna

10.1 Wariant podstawowy

Liczbę chorych, u których sofosbuwir/welpataswir będzie stosowany w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 50 w I roku i 50 w II roku analizy.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,13 mln PLN w I i II roku analizy.

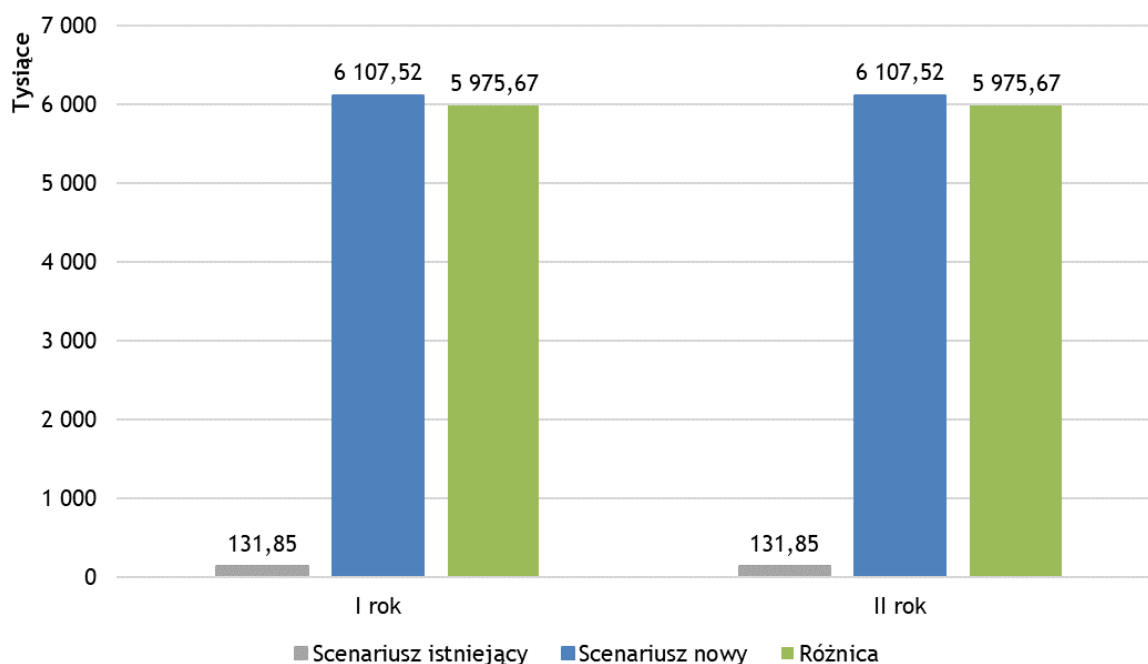
W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 6,11 mln PLN w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 6,03 mln PLN I i II roku).

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 5,98 mln PLN w I i II roku analizy.

Tab. 22. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszt leku	0	0
Koszt podania	131 850	131 850
Koszt monitorowania	0	0
ŁĄCZNIE	131 850	131 850
SCENARIUSZ NOWY		
Koszt leku	6 026 400	6 026 400
Koszt podania	5 408	5 408
Koszt monitorowania	75 712	75 712
ŁĄCZNIE	6 107 520	6 107 520
RÓŻNICA		
Koszt leku	6 026 400	6 026 400
Koszt podania	-126 442	-126 442
Koszt monitorowania	75 712	75 712
ŁĄCZNIE	5 975 670	5 975 670

Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.



10.2 Wariant minimalny

Liczbę chorych, u których sofosbuwir/welpataswir będzie stosowany w wariantcie minimalnym oszacowano na 40 w I roku i 40 w II roku analizy.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,11 mln PLN w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 4,89 mln PLN w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 4,82 mln PLN I i II roku).

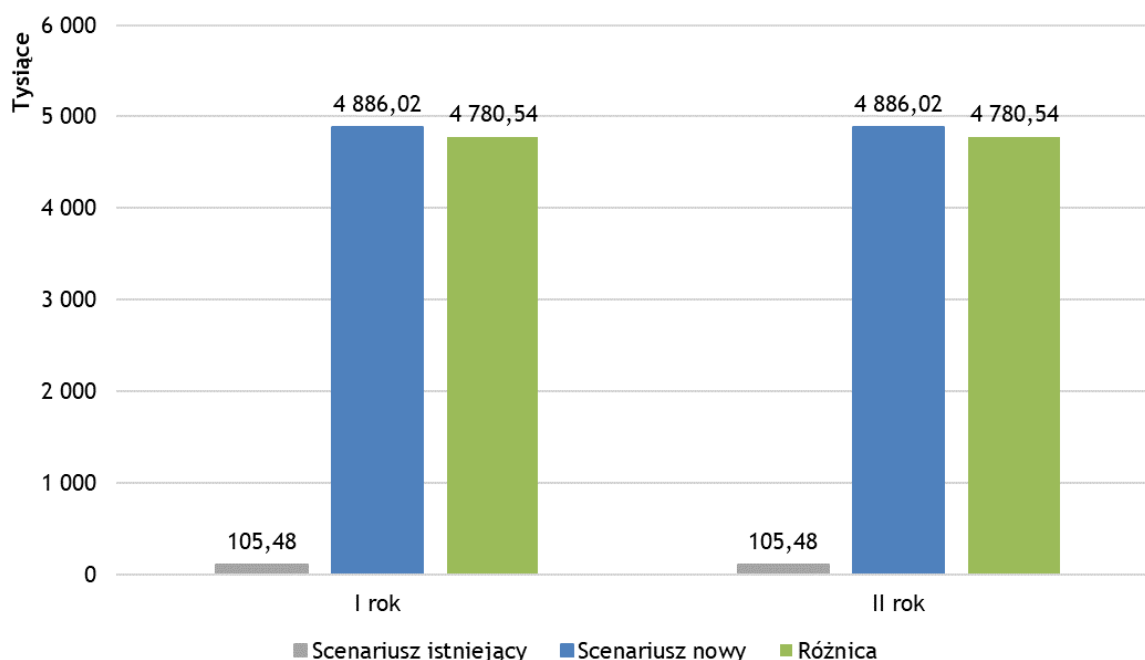
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 4,78 mln PLN w I i II roku analizy.

Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszt leku	0	0
Koszt podania	105 480	105 480
Koszt monitorowania	0	0
ŁĄCZNIE	105 480	105 480
SCENARIUSZ NOWY		
Koszt leku	4 821 120	4 821 120

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszt podania	4 326	4 326
Koszt monitorowania	60 570	60 570
ŁĄCZNIE	4 886 016	4 886 016
RÓŻNICA		
Koszt leku	4 821 120	4 821 120
Koszt podania	-101 154	-101 154
Koszt monitorowania	60 570	60 570
ŁĄCZNIE	4 780 536	4 780 536

Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.



10.3 Wariant maksymalny

Liczbę chorych, u których sofosbuwir/welpataswir będzie stosowany w wariantcie maksymalnym oszacowano na 60 w I roku i 60 w II roku analizy.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,16 mln PLN w I i II roku analizy.

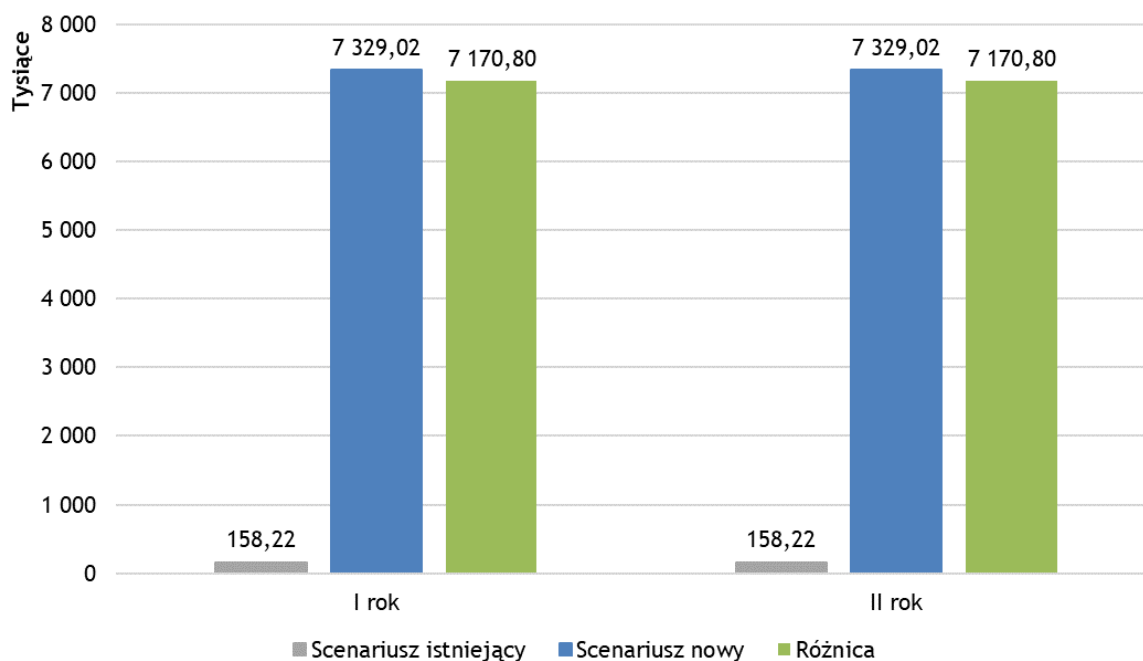
W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 7,33 mln PLN w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 7,23 mln PLN I i II roku).

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 7,17 mln PLN w I i II roku analizy.

Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszt leku	0	0
Koszt podania	158 220	158 220
Koszt monitorowania	0	0
ŁĄCZNIE	158 220	158 220
SCENARIUSZ NOWY		
Koszt leku	7 231 680	7 231 680
Koszt podania	6 490	6 490
Koszt monitorowania	90 854	90 854
ŁĄCZNIE	7 329 024	7 329 024
RÓŻNICA		
Koszt leku	7 231 680	7 231 680
Koszt podania	-151 730	-151 730
Koszt monitorowania	90 854	90 854
ŁĄCZNIE	7 170 804	7 170 804

Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.



11 Wyniki - cena z przetargów

11.1 Wariant podstawowy

Liczbę chorych, u których sofosbuwir/welpataswir będzie stosowany w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 50 w I roku i 50 w II roku analizy.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,13 mln PLN w I i II roku analizy.

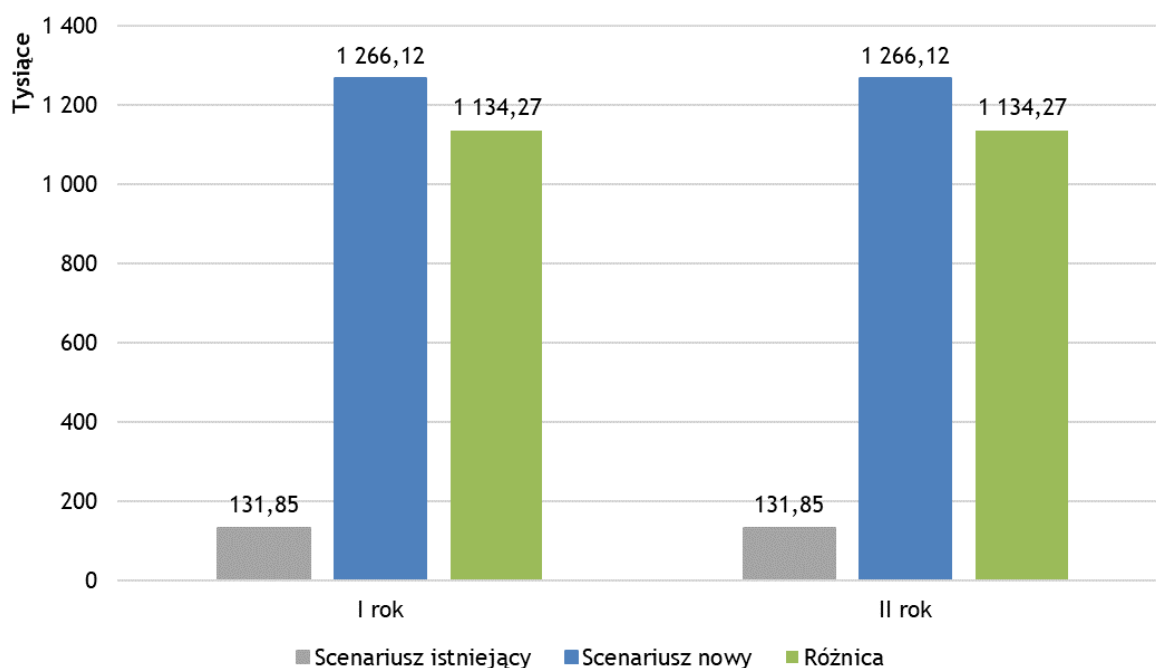
W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 1,27 mln PLN w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 1,18 mln PLN I i II roku).

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 1,13 mln PLN w I i II roku analizy.

Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszt leku	0	0
Koszt podania	131 850	131 850
Koszt monitorowania	0	0
ŁĄCZNIE	131 850	131 850
SCENARIUSZ NOWY		
Koszt leku	1 184 999	1 184 999
Koszt podania	5 408	5 408
Koszt monitorowania	75 712	75 712
ŁĄCZNIE	1 266 119	1 266 119
RÓŻNICA		
Koszt leku	1 184 999	1 184 999
Koszt podania	-126 442	-126 442
Koszt monitorowania	75 712	75 712
ŁĄCZNIE	1 134 269	1 134 269

Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.



11.2 Wariant minimalny

Liczbę chorych, u których sofosbuwir/welpataswir będzie stosowany w wariantcie minimalnym oszacowano na 40 w I roku i 40 w II roku analizy.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,11 mln PLN w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 1,01 mln PLN w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 0,95 mln PLN I i II roku).

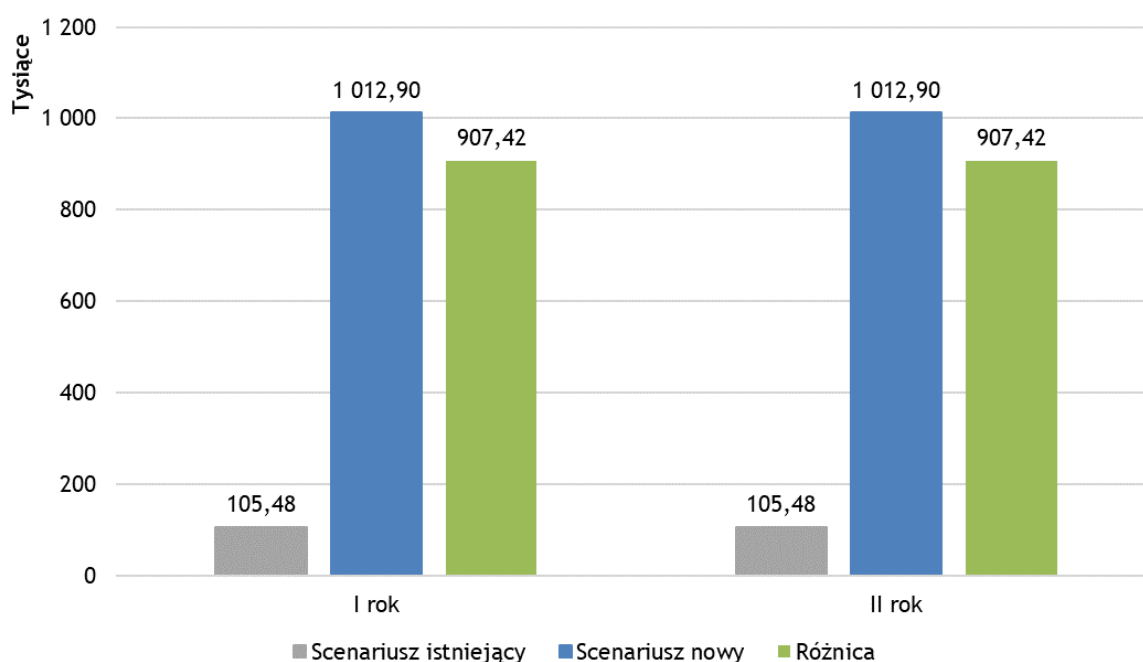
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 0,91 mln PLN w I i II roku analizy.

Tab. 26. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszt leku	0	0
Koszt podania	105 480	105 480
Koszt monitorowania	0	0
ŁĄCZNIE	105 480	105 480
SCENARIUSZ NOWY		
Koszt leku	947 999	947 999

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszt podania	4 326	4 326
Koszt monitorowania	60 570	60 570
ŁĄCZNIE	1 012 895	1 012 895
RÓŻNICA		
Koszt leku	947 999	947 999
Koszt podania	-101 154	-101 154
Koszt monitorowania	60 570	60 570
ŁĄCZNIE	907 415	907 415

Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.



11.3 Wariant maksymalny

Liczbę chorych, u których sofosbuvir/welpataswir będzie stosowany w wariantcie maksymalnym oszacowano na 60 w I roku i 60 w II roku analizy.

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,16 mln PLN w I i II roku analizy.

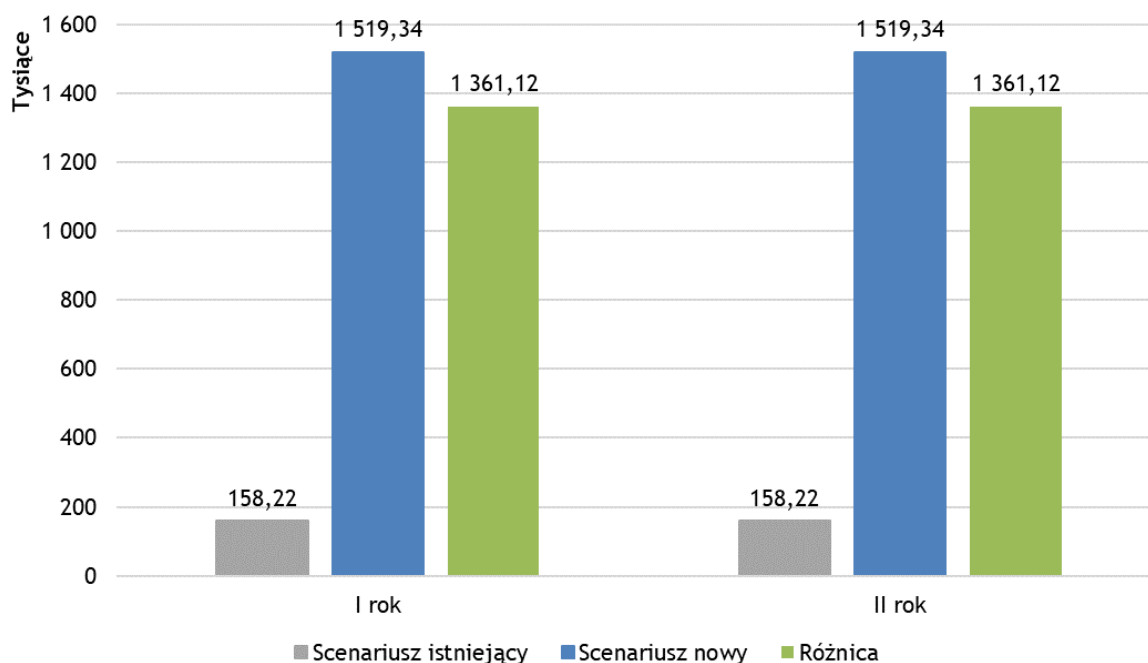
W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 1,52 mln PLN w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu sofosbuviru/welpataswiru wyniesie po 1,42 mln PLN I i II roku).

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuviru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 1,36 mln PLN w I i II roku analizy.

Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszt leku	0	0
Koszt podania	158 220	158 220
Koszt monitorowania	0	0
ŁĄCZNIE	158 220	158 220
SCENARIUSZ NOWY		
Koszt leku	1 421 999	1 421 999
Koszt podania	6 490	6 490
Koszt monitorowania	90 854	90 854
ŁĄCZNIE	1 519 343	1 519 343
RÓŻNICA		
Koszt leku	1 421 999	1 421 999
Koszt podania	-151 730	-151 730
Koszt monitorowania	90 854	90 854
ŁĄCZNIE	1 361 123	1 361 123

Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.



11.4 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania SOF/WEL w analizowanym wskazaniu wyniosą od 1,02 mln PLN rocznie (SA2 - cena z przetargów -10%) do 1,25 mln PLN rocznie (SA1 - cena z przetargów +10%).

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	1 134 269	-	1 134 269	-
SA1	1 252 769	10%	1 252 769	10%
SA2	1 015 769	-10%	1 015 769	-10%

12 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) w leczeniu chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

Z uwagi na brak dostępnych publicznie szczegółowych danych dotyczących liczby chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinię eksperta klinicznego. Populacja docelowa uwzględniona w analizie w wariantcie najbardziej prawdopodobnym obejmuje 50 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w wieku 6-18 lat rocznie (zgodnie z opinią eksperta klinicznego). Niepewność dotyczącą liczebności populacji testowano w ramach wariantu minimalnego (40 chorych rocznie; założenie) i maksymalnego (60 chorych rocznie; założenie).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) w docelowej populacji chorych, tj.: stosowanie leku w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC). W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®) ze środków publicznych w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych.

Koszt leku przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ lub zgodnie z danymi z przetargów. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Epclusa® wynosi 35 200,00 PLN dla opakowania 400+100 mg. Cena hurtowa brutto wynosi 40 176,00 PLN. Zgodnie z danymi z przetargów z 2021 roku cena hurtowa brutto dla produktu Epclusa 400+100 mg wynosiła 236 999,84 PLN za 30 opakowań leku, a więc 7 899,99 PLN za opakowanie (Przetargi). Aktualnie opakowanie 200+50 mg nie jest refundowane w Polsce i nie jest dostępne w sprzedaży komercyjnej. Cenę opakowania 200+50 mg przyjęto jak dla opakowania 400+100 mg (założenie Wnioskodawcy).

Chorych w populacji docelowej podzielono na dwie grupy, w zależności od masy ciała (założenie):

- I grupa wagowa: ≥ 30 kg, odpowiadająca grupie wiekowej 12 - 18 lat (25 pacjentów) pacjenci w tej grupie otrzymają lek SOF/VEL w jednorazowej dawce dobowej 400/100 mg;
- II grupa wagowa: 17 do < 30 kg, odpowiadająca grupie wiekowej 6 - 11 lat (25 pacjentów) pacjenci w tej grupie otrzymają lek SOF/VEL w jednorazowej dawce dobowej 200/50 mg.

Z uwagi na jednakowy koszt opakowania sofosbuwiru/welpataswiru, niezależnie od dawki, przyjęty rozkład chorych w poszczególnych kategoriach wagowych nie będzie miał wpływu na wyniki analizy.

Obecnie dzięki charytatywnemu dostępowi do leku (FOC) wszyscy chorzy, którzy zgłaszają się do leczenia, mają dostęp do terapii bezinterferonowej, w tym do leczenia sofosbuwirem/welpataswirem. Dzięki temu płatnik nie ponosi kosztów związanych

z pozyskaniem leku oraz nie jest obciążony bezpośrednimi ani pośrednimi kosztami leczenia - unikniętymi dzięki terapii. Obciążenia płatnika w przypadku aktualnie prowadzonych terapii są związane z kosztami podania leku/monitorowaniem leczenia (głównie w ramach hospitalizacji jednodniowych), natomiast nie są związane z zakupem technologii, który to zakup stanowi koszt dominujący. **Wczesne rozpoczęcie terapii powoduje, że nie dochodzi do rozwoju powikłań zakażenia WZW C i nie są generowane koszty związane z ich leczeniem. Nie są ponoszone koszty bezpośrednie związane z powikłaniami wątrobowymi, jak również koszty pośrednie związane z opieką nad chorymi dziećmi, które mogłyby wymagać opieki specjalistycznej w przypadku postępu choroby.**

Należy jednak podkreślić, że dostęp do terapii jest suboptymalny ze względu na brak systemowych rozwiązań. Jest on obecnie uzależniony od dobrej woli producentów leków i w każdej chwili dostęp do bezpłatnych lub symbolicznie płatnych terapii może zostać wstrzymany.

W badaniu PANDAA-PED wykazano 100% skuteczność 12-tygodniowej terapii sofosbuwirem w połączeniu z welpataswirem u dzieci w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w odniesieniu do młodszych pacjentów. Wyniki badania pozwalają ponadto na stwierdzenie, że większość dzieci z WZW C zmaga się z obniżoną jakością życia w zakresie wszystkich domen, jednakże zastosowanie skutecznej terapii SOF/WEL prowadzi do poprawy w zakresie niektórych domen dotyczących samopoczucia chorych. Sugeruje to możliwość osiągania nie tylko klinicznej poprawy, ale również pozytywnego wpływu na parametry raportowane przez pacjentów. **Zaobserwowany wyraźnie większy wpływ WZW C na HRQoL u starszych pacjentów jednocześnie udowadnia, że terapia przeciwwirusowa powinna być wdrażana jak najwcześniej, tak aby zapobiegać obniżaniu się jakości życia chorych z infekcją wirusem WZW C w przyszłości.**

SOF/WEL został uwzględniony w najnowszych wytycznych klinicznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, dotyczących leczenia WZW C u dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat. **Stosowanie terapii pangenotypowych o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w tym między innymi SOF/WEL, jest rekomendowane na wszystkich stadiach zaawansowania choroby.**

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, wobec bardzo dobrego profilu skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków DAA, opóźnianie terapii do czasu osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności jest nieuzasadnione z klinicznego punktu widzenia oraz nieetyczne.

Niepodjęcie leczenia WZW C u dziecka może skutkować następującymi konsekwencjami:

- narażenie dziecka na postępowanie choroby wątroby: jej włóknienie (do marskości wąłcznie, które może prowadzić do niewydolności wątroby, raka wątrobowokomórkowego) lub stłuszczenie (w szczególności u pacjentów zakażonych genotypem 3 WZW C);
- ryzyko rozwoju pozawątrobowych następstw choroby;
- ryzyko postępującego obniżenia jakości życia dziecka, bardziej wyrażone u dzieci starszych (Pokorska-Śpiewak 2023);
- narażanie dziecka na ostracyzm społeczny związany z chorobą (nieprzyjęcie do przedszkola, żłobka);

- ryzyko rozprzestrzeniania się zakażenia po podjęciu przez zakażonego pacjenta nastoletniego zachowań związanych z transmisją WZW C (rozpoczęcie aktywności seksualnej, używanie dożylnych narkotyków).

Eliminując wirusa WZW C z organizmu dziecka zapobiega się powikłaniom choroby (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), prowadzącym do przedwczesnej śmierci pacjenta. Biorąc pod uwagę, że większość pacjentów pediatrycznych zakażonych WZW C nabywa zakażenie drogą wertykalną, od zakażonej matki, **dzieci te są narażone na wpływ zakażenia przez całe życie, w związku z czym możliwy jest rozwój powikłań zakażenia w młodszym wieku** (Pokorska-Śpiewak 2015).

Wczesne wdrożenie leczenia u dzieci z WZW C przede wszystkim umożliwia chorym **wejście w dorosłość bez obciążeń medycznych, a także pozwala zapobiec wielu ciężkim powikłaniom choroby**, włącznie z marskością wątroby. Co więcej, wczesne wdrożenie leczenia SOF/WEL przyczynia się także do **znaczącej poprawy jakości życia chorych** zarówno w zakresie aktywności fizycznej i zdrowia, jak również komfortu psychicznego oraz kontaktów z rówieśnikami. W odniesieniu do obciążeń budżetowych, wspomniane korzyści pozwalają **zredukować koszty związane z leczeniem choroby i powikłaniami pojedynczego pacjenta oraz, co ważniejsze zapobiegają dalszemu rozprzestrzenianiu się WZW C, a co za tym idzie zapobiegają generowaniu kolejnych kosztów związanych z leczeniem nowo zarażonych osób.**

13 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa®, SOF/WEL) w leczeniu chorych w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

Z uwagi na dostęp do leczenia sofosbuwiru/welpataswiru w ramach programu prowadzonego w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. *free of charge*, FOC) zapewnionego przez producenta leku przyjęto, że w analizowanej populacji chorych komparatorem jest stosowanie sofosbuwiru/welpataswiru w ramach charytatywnego dostępu do leku.

Wyniki - cena oficjalna

4. Dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) liczebność populacji docelowej oszacowano na 50 w I roku i 50 w II roku analizy:
 - W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,13 mln PLN w I i II roku analizy.
 - W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 6,11 mln PLN w I i II roku analizy.
 - Koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 6,03 mln PLN I i II roku.
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 5,98 mln PLN w I i II roku analizy.
5. Dla wariantu minimalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 40 w I roku i 40 w II roku analizy:
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 4,78 mln PLN w I i II roku analizy.
6. Dla wariantu maksymalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 60 w I roku i 60 w II roku analizy:
 - Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 7,17 mln PLN w I i II roku analizy.

Wyniki - cena z przetargów

5. Dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) liczebność populacji docelowej oszacowano na 50 w I roku i 50 w II roku analizy:
 - W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 0,13 mln PLN w I i II roku analizy.
 - W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 1,27 mln PLN w I i II roku analizy.
 - Koszt zakupu sofosbuwiru/welpataswiru wyniesie po 1,18 mln PLN I i II roku.

- Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 1,13 mln PLN w I i II roku analizy.
6. Dla wariantu minimalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 40 w I roku i 40 w II roku analizy:
- Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 0,91 mln PLN w I i II roku analizy.
7. Dla wariantu maksymalnego liczebność populacji docelowej oszacowano na 60 w I roku i 60 w II roku analizy:
- Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą po 1,36 mln PLN w I i II roku analizy.
8. W analizie wrażliwości dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sofosbuwiru/welpataswiru w analizowanym wskazaniu wyniosą od 1,02 mln PLN rocznie (SA2 - cena z przetargów -10%) do 1,25 mln PLN rocznie (SA1 - cena z przetargów +10%).

Wnioski

Obowiązujący obecnie dostęp do terapii sofosbuwirem/welpataswirem jest **suboptymalny** ze względu na brak systemowych rozwiązań gwarantujących stabilny dostęp do leków. Jest on obecnie uzależniony od dobrej woli producenta leku i **funkcjonuje w sposób nieuregulowany**. Z kolei **opóźnianie terapii do czasu osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności jest nieuzasadnione z klinicznego punktu widzenia oraz nieetyczne**.

Wczesne wdrożenie optymalnego leczenia u dzieci z WZW C przede wszystkim **umożliwia chorym wejście w dorosłość bez obciążeń medycznych, a także pozwala zapobiec wielu ciężkim powikłaniom choroby, włącznie z marskością wątroby**. Dostęp do terapii sofosbuwirem/welpataswirem przyczynia się także do **znaczącej poprawy jakości życia chorych** zarówno w zakresie aktywności fizycznej i zdrowia, jak również komfortu psychicznego oraz kontaktów z rówieśnikami. Wspomniane korzyści pozwalają **zredukować koszty związane z leczeniem choroby i powikłaniami pojedynczego pacjenta** oraz, co ważniejsze, **zapobiegają dalszemu rozprzestrzenianiu się WZW C, a co za tym idzie generowaniu kolejnych kosztów związanych z leczeniem nowo zarażonych osób**.

Zgodnie ze stanem na dziś wszystkie wskazywane korzyści związane z wczesnym leczeniem WZW typu C są uzyskiwane zarówno z perspektywy klinicznej jak i finansowej (m.in. oszczędności związane z uniknięciem powikłań), przy kosztach ponoszonych poza systemem finansowania ze środków publicznych.

Pożądanym jest zatem zapewnienie rozwiązań systemowych, które umożliwiłyby dzieciom w wieku 6-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby stabilną kontynuację dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii, uwzględnionej w wytycznych klinicznych.

W przypadku rozszerzenia obowiązującego programu lekowego o populację chorych w wieku 6-18 lat, konieczne jest **uspójnienie kryteriów włączenia i wykluczenia z obowiązującym programem lekowym dla chorych dorosłych**. Obecnie program terapeutyczny dla pacjentów dorosłych, w oparciu o doświadczenia na wielu tysiącach leczonych osób, został maksymalnie

uproszczony, z możliwością rezygnacji z wizyt monitorujących leczenie. W przypadku objęcia refundacją w ramach programu również pacjentów pediatrycznych, ze względu na dużo mniejsze doświadczenie oraz potencjalne problemy związane z adherencją do leczenia, wskazane byłoby prowadzenie monitorowania na dotychczas obowiązujących zasadach (co miesiąc w trakcie leczenia, na koniec leczenia oraz po 3 miesiącach od zakończenia leczenia w celu ustalenia skuteczności leczenia).

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	13
Tab. 2. Liczba nowo rozpoznanych zachorowań na WZW C u dzieci według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP-PIB).	17
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.	23
Tab. 4. Zalecane leczenie i czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat niezależnie od genotypów wirusa zapalenia wątroby typu C przy użyciu produktu Epclusa tabletki powlekane*	24
Tab. 5. Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Epclusa.	25
Tab. 6. Parametry wzrostowe u dzieci leczonych SOF/WEL w badaniu PANDAA-PED.	27
Tab. 7. Ocena HRQoL przed rozpoczęciem i po ukończeniu terapii SOF/WEL, wyrażona w oparciu o średnie wartości parametru T dla każdej domeny kwestionariusza KIDSCREEN-27.	28
Tab. 8. Porównanie oceny HRQoL wg kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie dzieci oraz dorosłych w badaniu PANDAA-PED.	29
Tab. 9. Ocena wpływu wieku pacjenta na wyniki dotyczące poszczególnych domen kwestionariusza KIDSCREEN-27 na podstawie oceny dziecka oraz rodzica zarówno na początku badania jak i 12 tygodni po zakończeniu leczenia (analiza regresji).	31
Tab. 10. Ocena bezpieczeństwa w badaniu PANDAA-PED. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	31
Tab. 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia WZW C u dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat.	33
Tab. 12. Leki stosowane w terapii zakażenia HCV u dzieci wg zaleceń polskiej grupy ekspertów.	34
Tab. 13. Zalecenia dotyczące ponownego leczenia pacjentów pediatrycznych zakażonych HCV z uwzględnieniem wcześniejszej ekspozycji i zaawansowania marskości wątroby według zaleceń AASLD-IDS A 2023.	34
Tab. 14. Uwzględniona w analizie cena sofosbuwiru/welpataswiru.	36
Tab. 15. Równania regresji liniowej, zastosowane do oszacowania chorobowości związanej z HCV w 65 krajach i obszarach dla każdej kategorii wiekowej (Schmelzer 2020).	41
Tab. 16. Dane epidemiologiczne, dotyczące WZW C w populacji chorych w wieku 0-18 lat w Polsce w 2018 roku (Schmelzer 2020).	43
Tab. 17. Liczby zachorowań w poszczególnych latach w kategoriach wiekowych 6-9 oraz 10-19 lat (EPIMELD).	44
Tab. 18. Liczby zachorowań w poszczególnych latach w kategoriach wiekowych 5-9 oraz 10-19 lat (EpiBaza dane).	45
Tab. 19. Liczby zachorowań na WZW C (GUS BDL).	46
Tab. 20. Liczby hospitalizacji w ramach JGP G18B Przewlekłe choroby wątroby bez pw <18 r.ż., u chorych z rozpoznaniem B18.2 (Statystyka NFZ).	48
Tab. 21. Liczby hospitalizacji w ramach JGP P42 Przewlekłe choroby wątroby < 18 r.ż., u chorych z rozpoznaniem B18.2 (Statystyka NFZ).	48
Tab. 22. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.	53
Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.	54

Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.....	56
Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.....	57
Tab. 26. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.....	58
Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.....	60
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	61

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat zdarzeń wirusologicznych, klinicznych i serologicznych u dzieci zakażonych WZW C okołoporodowo (Squires 2017).	16
Ryc. 2 (A) Poziom ALT w trakcie stosowania i po leczeniu SOF/WEL; (B) poziom AST w trakcie stosowania i po leczeniu SOF/WEL w badaniu PANDAA-PED.....	27
Ryc. 3. Ocena jakości życia dzieci w badaniu PANDAA-PEDS na podstawie parametru T kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie dzieci.	28
Ryc. 4. Ocena jakości życia dzieci w badaniu PANDAA-PEDS na podstawie parametru T kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie rodziców.	29
Ryc. 5. Porównanie zgodności oceny HRQoL wg kwestionariusza KIDSCREEN-27 w ocenie dziecka i rodzica z uwzględnieniem podziału na kategorie: ocena rodzica< ocena dziecka, zgodna ocena dziecka i rodzica oraz ocena rodzica> ocena dziecka.	30
Ryc. 6. Kraje i obszary o największej liczbie zakażeń (A) i chorobowości (B) HCV wśród dzieci w wieku 0-18 lat w 2018 r. (Schmelzer 2020).....	40
Ryc. 7. Liczba chorych w wieku 0-18 lat na WZW C na świecie (Schmelzer 2020).	40
Ryc. 8. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2019. Wskaźnik rozpoznań na 100 tys. ludności wg powiatów (Zakrzewska 2021).	42
Ryc. 9. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2019 r. Wskaźnik rozpoznań na 100 tys. ludności wg. grup wieku, płci i miejsca zamieszkania (miasto/wieś) (Zakrzewska 2021).	43
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.	54
Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.	55
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.....	56
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy.	58
Ryc. 14. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny.	59
Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny.....	60

Bibliografia

- AASLD-IDSA 2023** Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, Panel A-IHG. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023.
- ABM 2023** Agencja Badań Medycznych (ABM). Nowe możliwości leczenia WZW C u dzieci z dofinansowaniem ABM. <https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/530,Nowe-mozliwosci-leczenia-wzw-c-u-dzieci-z-dofinansowaniem-ABM.html> [dostęp: 04.12.2023 r.]
- Abu Faddan 2015** Abu Faddan NH, Shehata GA, Abd Elhafeez HA, Mohamed AO, Hassan HS, Abd El Sameea F. Cognitive function and endogenous cytokine levels in children with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2015;22(8):665-70.
- Begum 2023** Begum, Fahmida & Mazumder, Md.Wahiduzzaman & Nahid, Khan & Jesmin, Tahmina & Musabbir, Nadira. (2023). Hepatitis C virus infection in children and adolescents: a management update. Egyptian Pediatric Association Gazette. 71. 10.1186/s43054-023-00166-x.
- Boroń-Kaczmarska 2017** Boroń-Kaczmarska A, Wiercińska-Drapało A. Choroby zakaźne i pasożytnicze. Redakcja naukowa PZWL 2017
- ChPL Eplusa** European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Eplusa®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.11.2023 r.]
- Collaborators POH** Collaborators POH. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):396-415.
- EASL 2020** EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020;73(5):1170-218.
- EMCDDA 2010** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Selected issue 2010: trends in injecting drug use in Europe. Luxembourg: European Union, 2010.
- EPHCVN 2005** European Paediatric Hepatitis C Virus Network (2005) Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 41:45-51
- EpiBaza chorobowość szpitalna 2021** <https://statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2021.htm> [dostęp 28.11.2023 r.]
- EpiBaza dane** <https://epibaza.pzh.gov.pl/dataset/hcv> [dostęp 28.11.2023 r.]
- EpiBaza info** <https://www.pzh.gov.pl/projekt-epibaza/o-epibazie/> [dostęp 28.11.2023 r.]
- EpiBaza WZW C** Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) i zakażenia HCV - informacje ogólne. <https://epibaza.pzh.gov.pl/wirusowe-zapalenie-w%C4%85troby-typu-c-wzw-c-i-zaka%C5%BCenia-hcv-informacje-og%C3%B3lne> [dostęp 28.11.2023 r.]
- EPIMELD** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - Państwowy Instytut Badawczy. EPIMELD. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp 28.11.2023 r.]
- EPIMELD meldunki dwutygodniowe 2022** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH - PIB. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2022 r. oraz w porównywalnym okresie 2021. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/INF_22_12B.pdf [dostęp 28.11.2023 r.]

Greenaway 2021	Greenaway E, Haines A, Ling SC, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. <i>J Pediatr.</i> 2021;230:38-45.e2.
GUS analizy statystyczne 2021	GUS. Analizy statystyczne. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2021 r. Warszawa, Kraków 2022. https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/en/defaultaktualnosci/3325/1/14/1/health_and_health_care_in_2021.pdf [dostęp 29.11.2023 r.]
GUS BDL	GUS. Bank Danych Lokalnych (Dane wg stanu na 2023.11.23). https://bdl.stat.gov.pl/bdl/metadane/cechy/1789 [dostęp 29.11.2023 r.]
GUS BDL opis	Portal API GUS. Informacje ogólne. https://api.stat.gov.pl/Home/BdlApi [dostęp 29.11.2023 r.]
GUS choroby zakaźne	GUS. Zachorowania na niektóre choroby zakaźne. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zachorowania-na-niektore-choroby-zakazne,20,1.html [dostęp 29.11.2023 r.]
Indolf 2019	Indolf G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C et al (2019) Hepatitis C virus infection in children and adolescents. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 4:477-487
Mack 2012	Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA et al (2012) NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 54:838-855
Modin 2019	Modin L, Arshad A, Wilkes B, Benselin J, Lloyd C, Irving WL, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. <i>J Hepatol.</i> 2019;70(3):371-8.
NIZP-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Instytut Badawczy. Biuletyny roczne "Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce". https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp 25.11.2023 r.]
Nydegger 2008	Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2008;23(2):226-30.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r [dostęp: 08.12.2023 r.]
Pawlowska 2023	Pawlowska M, Dobrowolska K, Moppert J, Pokorska-Śpiewak M, Purzyska M, Marczyńska M, et al. Real-World Efficacy and Safety of an 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir Regimen in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C-Results of a Multicenter EpiTer-2 Study. <i>J Clin Med.</i> 2023;12(21).
Pawłowska 2016	Pawłowska M. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby u dzieci. <i>Medycyna Praktyczna</i> 2016. https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/ukladpokarmowy/71810,przewlekle-wirusowe-zapalenie-watroby-u-dzieci [dostęp: 01.12.23 r.]
Pluta 2020	Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. On a straight path to HCV elimination in children - new prospects for hepatitis C treatment in Poland. <i>Przegl Epidemiol.</i> 2020;74(4):662-666. doi: 10.32394/pe.74.57. PMID: 33861033.
Pokorska-Śpiewak 2015	Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Walewska-Zielecka B, Marczyńska M. Determinants of liver disease

	progression in children with chronic hepatitis C virus infection. <i>Pol J Pathol.</i> 2015;66(4):368-75.
Pokorska-Śpiewak 2021	Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeniecka A, Aniszewska M, Marczyńska M. Real-Life Experience with Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection with Genotypes 1 and 4 in Children Aged 12 to 17 Years-Results of the POLAC Project. <i>J Clin Med.</i> 2021;10(18).
Pokorska-Śpiewak 2021b	Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeniecka A, Lipińska M, Tomasik A, Aniszewska M, Marczyńska M. Liver Fibrosis Evaluated With Transient Elastography in 35 Children With Chronic Hepatitis C Virus Infection. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2021;40(2):103-8.
Pokorska-Śpiewak 2021c	Pokorska-Śpiewak M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M. One-Year Outcomes after Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment of Chronic Hepatitis C in Teenagers with and without Significant Liver Fibrosis-A Case Series Report. <i>Viruses.</i> 2021;13(8).
Pokorska-Śpiewak 2023	Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M, et al. Efficacy and safety of treatment with sofosbuvir/velpatasvir in patients aged 6-18 years with chronic hepatitis C-Results of the PANDAA-PED study. <i>Liver Int.</i> 2023.
Pokorska-Śpiewak 2023b	Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Aniszewska M, Pluta M, Dobrzeniecka A, Marczyńska M, et al. Health-related quality of life in patients aged 6-18 years with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir/velpatasvir. <i>Liver Int.</i> 2023.
Polska Grupa Ekspertów HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV, Tomasiewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Zarębska-Michaluk D. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023. http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2022/12/Rekomendacje-HCV-2023-z-dnia-11-12-2022.pdf [dostęp 25.11.2023 r.]
Przetargi	Szpital Miejski św. Jana Pawła II w Elblągu, ul. Komeńskiego 35 ; 82-300 Elbląg, tel. 55 230-41-84 , fax. 55 230-41-50 https://platformazakupowa.pl/pn/szpitalmiejski_elblag [dostęp 28.11.2023 r.] Nr sprawy: ZP/35/2021.
Rodrigue 2009	Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2009;48(3):341-7.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp 20.07.2023 r.]
Schmelzer 2020	Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2020;5(4):374-92.
Squires 2017	Squires JE, Balistreri WF. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. <i>Hepatol Commun.</i> 2017 Mar 23;1(2):87-98. doi: 10.1002/hep4.1028. PMID: 29404447; PMCID: PMC5721428.
Statystyka NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=G+-+Choroby+w%C4%85troby%2C+dr%C3%B3g+%C5%BC%C3%B3%C5%82ciowych%

	2C+trzustki+i+%C5%9Bledziony&S.Name=G18B+PRZEWLEK%C5%81E+CHOROBY+W%C4%84TROY+BEZ+PW+%3C+18+R.+%C5%BB.&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=MedicalData&search=true# [dostęp 08.12.2023 r.]
Szczeklik 2023	Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2023.
Tehraniian 2015	Tehraniian S, Jafari S, Yousofi J, Kiani M, Seyedin S, Khakshour A, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in children with chronic liver disease in North East Iran using PedsQL™ 4.0. Electron Physician. 2015;7(4):1214-9.
WHO 2022	Updated Recommendations on Treatment of Adolescents and Children with Chronic HCV Infection: Policy Brief. World Health Organization; 2022 Licence: CC BY-NC- SA 3.0 IGO.
WHO 2023	World Health Organization (WHO). Hepatitis C. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c [dostęp: 06.12.2023 r.]
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
Zakrzewska 2021	Zakrzewska K, Stępień M, Rosińska M. Hepatitis C in Poland in 2019. Przegl Epidemiol. 2021;75(3):379-389. doi: 10.32394/pe.75.35. PMID: 35170294.
ZUS Absencja chorobowa	ZUS. Statystyka, Absencja chorobowa. https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/absencja-chorobowa [dostęp 01.12.2023 r.]
ZUS Absencja chorobowa 2021	https://www.zus.pl/documents/10182/39590/Absencja+chorobowa+w+2022+roku.pdf/3b513577-14ff-b305-c027-057185113d4b?t=1690961887922 [dostęp 01.12.2023 r.]
ZUS Absencja chorobowa Raport 2021)	https://www.zus.pl/documents/10182/39590/Absencja+chorobowa_raport_2022.pdf/d612968c-f02f-26b8-9ce2-0a03db382447?t=1682063395096 [dostęp 01.12.2023 r.]
ZUS orzecznictwo	https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/orzecznictwo-lekarskie-o-niezdolnosc-do-pracy [dostęp 01.12.2023 r.]
ZUS Portal Statystyczny	https://psz.zus.pl/ [dostęp 01.12.2023 r.]
ZUS Portal Statystyczny absencja chorobowa	https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus [dostęp 01.12.2023 r.]
ZUS wydatki na świadczenia	https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/wydatki-na-swiadczenia-z-ubezpieczen-spoecznych-zwiazane-z-niezdolnoscia-do-pracy [dostęp 01.12.2023 r.]