

ANALIZA EKONOMICZNA

BOCEPREWIR W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WZW-C W POLSCE

Wersja 1.0

30. 04. 2012

Niniejsza analiza powstała w wyniku dostosowania do warunków polskich modelu „*A Markov Model of Disease Progression and Cost-Effectiveness for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1*” [1] dostarczonego przez Zamawiającego, MSD Polska sp. z o.o.

Dostosowanie polegało na przeszukaniu źródeł informacji medycznej pod kątem danych odzwierciedlających polskie warunki leczenia przewlekłego WZW-C. Dane dotyczyły takich parametrów jak: charakterystyki kliniczne polskich chorych na przewlekłe WZW-C, efektywność i koszty leczenia, progresja choroby oraz śmiertelność i użyteczności stanów zdrowia. Następnie wygenerowano wyniki uzyskane dla przyjętego zestawu wartości parametrów i na tej podstawie dokonano oceny opłacalności boceprewiru w terapii przewlekłego WZW-C w warunkach Polskich.

Dostosowanie modelu zostało przeprowadzone przez:

HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono w kwietniu 2012 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Wprowadzenie	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny.....	13
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Projekt programu lekowego.....	16
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	17
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności	18
2. Metodyka	21
2.1. Technika analityczna	21
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	23
2.4. Porównywane interwencje.....	24
2.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji.....	27
2.6. Perspektywa analizy.....	27
2.7. Horyzont czasowy analizy	28
2.8. Źródła danych o efektach zdrowotnych.....	28
2.9. Pomiar kosztów	29
2.10. Dyskontowanie	30
2.11. Próg opłacalności	30
2.12. Analiza wrażliwości	31
3. Dane źródłowe	33
3.1. Charakterystyka początkowa pacjentów	33
3.2. Schematy leczenia	38
3.3. Efektywność terapii	43
3.4. Progresja choroby	52
3.5. Śmiertelność.....	59
3.6. Koszty.....	63
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	69

4. Charakterystyka modelu	79
4.1. Założenia	79
4.2. Zasada działania	80
5. Wyniki dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (TN).....	82
5.1. Wyniki kliniczne	82
5.2. Wyniki ekonomiczne.....	82
5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	83
6. Wyniki dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE).....	88
6.1. Wyniki kliniczne	88
6.2. Wyniki ekonomiczne.....	88
6.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	89
7. Wyniki dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	94
7.1. Wyniki kliniczne	94
7.2. Wyniki ekonomiczne.....	94
7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	95
8. Wyniki dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 stopnia w skali Scheuera	100
8.1. Wyniki kliniczne	100
8.2. Wyniki ekonomiczne.....	100
8.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	101
9. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.....	106
10. Analiza wrażliwości	108
10.1. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TN	109
10.2. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE	111
10.3. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	112
10.4. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.....	114
10.5. Analiza progowa	115
11. Podsumowanie	117
12. Wnioski	121
13. Walidacja	122
14. Ograniczenia	124

15.Dyskusja	125
16.Bibliografia	129
17.Spis tabel, wykresów i rysunków.....	135
18.Aneks	139
18.1. Strategie wyszukiwania	139
18.2. Spis parametrów uwzględnionych w modelu	144
18.3. Opublikowane analizy ekonomiczne	146

INDEKS SKRÓTÓW

bd	Brak danych
BOC	Boceprewir
CC	Wyrównana marskość wątroby (<i>Compensated cirrhosis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated cirrhosis</i>)
EPO	Erytropoetyna
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
ETR	Odpowiedź na końcu leczenia (<i>End of treatment response</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C virus</i>)
HCV-RNA	Kwas rybonukleinowy HCV (<i>Ribonucleic acid</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (<i>Health Utility Index</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
ISPOR	<i>International society for pharmacoeconomic and outcomes research</i>
LT	Przeszczep wątroby (<i>Liver transplant</i>)
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health Technology Assessment</i>)
PegIFNα	Pegylowany interferon α
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RBV	Rybawiryna (<i>Ribavirin</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained virologic response</i>)
TE	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (<i>Treatment-experienced</i>)
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>Treatment-naïve</i>)
TPZ	Terapeutyczny program zdrowotny
VAS	Wizualna skala analogowa służąca do oceny jakości życia (<i>Visual analog scale</i>)
WZW-C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN α i RBV, u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (*hepatitis C virus*) o genotypie 1. Analizę przeprowadzono w warunkach polskich wśród pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, *treatment naive*), lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, *treatment experienced*).

Metodyka Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. Na ich podstawie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z zastosowaniem dostarczonego przez Zamawiającego i dostosowanego do warunków polskich modelu analitycznego. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów dla następujących subpopulacji wcześniej nieleczonych (TN), wcześniej leczonych przeciwwirusowo (TE), a także – zgodnie z projektem programu lekowego – dla pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera: wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T oraz wcześniej leczonych przeciwwirusowo (TE). Przedstawiono szacunkowe wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Wykorzystany model analityczny jest kohortowym modelem Markowa o długości cyklu wynoszącej 1 rok. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia: zwłóknienie wątroby w stadiach F1–F3 w skali METAVIR, wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, trwała odpowiedź wirusologiczna, zgon.

Głównym źródłem danych o efektywności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji są randomizowane badania III fazy: SPRINT-2 oraz RESPOND-2. Oceny opłacalności terapii trójlekowej z boceprewirem w porównaniu z leczeniem standardowym dokonano dla schematów terapeutycznych stosowanych w wymienionych badaniach. Schematy te nieznacznie różnią się od schematów rejestracyjnych boceprewiru w zakresie częstości pomiarów wirerii HCV oraz czasu trwania leczenia poszczególnymi substancjami. Na czas zakończenia analizy nie istniały jednak badania, w których pacjentów leczono by zgodnie ze schematami rejestracyjnymi boceprewiru.

Dane o użytecznościach stanów zdrowia uzyskano w wyniku przeprowadzonego systematycznie przeszukania baz informacji medycznych. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania, koszty stanów zdrowia, koszty działań niepożądanych. Koszty BOC uzyskano od Zamawiającego, natomiast koszty PegIFN α + RBV uzyskano z obowiązującego terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Koszty monitorowania przyjęto zgodnie

z zapisami TPZ z 2012 roku. Koszty stanów zdrowia oszacowano na podstawie opublikowanych polskich badań.

W analizie wyznaczono koszty związane ze stosowaniem porównywanych interwencji oraz efekty zdrowotne: lata życia skorygowane jakością (QALY) oraz lata życia (LY). Wyznaczono inkrementalne efekty zdrowotne, inkrementalne koszty oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER).

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich. Próg opłacalności ustalono zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień zakończenia analizy próg opłacalności wynosi 99 543 zł.

Wyniki

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

Populacja TN

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty terapii nieleczonego wcześniej pacjenta z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą [REDACTED] zł dla schematu PR4/PRB24+PR20 i [REDACTED] zł dla schematu PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] zł, stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 12,81 QALY (18,24 LY) i 12,87 QALY (18,29 LY), czyli o 1,28 QALY (0,78 LY) i 1,34 QALY (0,82 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (11,53 QALY, 17,46 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB24+PR20 zamiast PR48 wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 44 752 zł (73 725 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 81 736 zł (133 201 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,5% (PR4/PRB24+PR20) lub 78,0% (PR4/PRB44) dla QALY oraz 94,3% (PR4/PRB24+PR20) lub 2,8% (PR4/PRB44) dla LY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Wyniki dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 nie ulegają zmianie jakościowej w testowanych scenariuszach – stosowanie terapii trójlekowej w takim schemacie w populacji TN jest opłacalne w warunkach polskich. Wyniki dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 ulegają zmianie jakościowej w scenariuszu zakładającym wyższą stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych, przy założeniu alternatywnego źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz dla minimalnej użyteczności stanu SVR.

Populacja TE

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przewlekłego WZW-C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla terapii PR4/PRB32+PR12 i ██████ zł dla terapii PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie wyżej wymienionych terapii zawierających BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł lub ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy analizowanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 12,42 QALY (18,00 LY) i 12,78 QALY (18,23 LY), czyli o 1,82 QALY (1,14 LY) i 2,18 QALY (1,37 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (10,60 QALY, 16,86 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB32+PR12 zamiast PR48 wiąże się z poniesieniem kosztu w wysokości 39 461 zł (62 996 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 49 386 zł (78 714 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,8% (PR4/PRB32+PR12) lub 99,4% (PR4/PRB44) dla QALY oraz 98,3% (PR4/PRB32+PR12) lub 93,9% (PR4/PRB44) dla LY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Dla żadnego ze scenariuszy analiz wrażliwości wyniki nie ulegają zmianie jakościowej – terapia trójlekowa z BOC w populacji TE jest opłacalna w warunkach polskich.

Populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty terapii nieleczonego wcześniej pacjenta z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla schematu PR4/PRB24+PR20 i ██████ zł dla schematu PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł i ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 11,71 QALY (17,41 LY) i 11,93 QALY (17,56 LY), czyli o 1,56 QALY (1,02 LY) i 1,78 QALY (1,17 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (10,15 QALY, 16,39 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB24+PR20 zamiast PR48 wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 34 680 zł (52 946 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 58 916 zł (89 431 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 94% (PR4/PRB24+PR20) lub 86% (PR4/PRB44) dla

QALY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Wyniki dla porównań PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i PR4/PRB44 vs PR48 ulegają zmianie jakościowej w scenariuszu 1a dla drugiego z porównań w zakresie parametru ICER. W pozostałych przypadkach stosowanie terapii trójlekowej w populacji TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T jest opłacalne w warunkach polskich.

Populacja TE ze zwłóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta ze zwłóknieniem wątroby o co najmniej 2 stopniach w skali Scheuera po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przewlekłego WZW-C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla terapii PR4/PRB32+PR12 i ██████ zł dla terapii PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie wyżej wymienionych terapii zawierających BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł lub ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy analizowanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 11,91 QALY (17,54 LY) i 12,34 QALY (17,83 LY), czyli o 2,12 QALY (1,43 LY) i 2,55 QALY (1,72 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (9,79 QALY, 16,11 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB32+PR12 zamiast PR48 wiąże się z poniesieniem kosztu w wysokości 32 018 zł (47 453 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 40 445 zł (59 898 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,9% (PR4/PRB32+PR12) lub 100% (PR4/PRB44) dla QALY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Dla żadnego z analizowanych scenariuszy wyniki nie ulegają zmianie jakościowej – terapia trójlekowa z BOC w populacji TE ze zwłóknieniem wątroby o co najmniej 2 stopniach w skali Scheuera jest opłacalna w warunkach polskich.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Dla subpopulacji wynikających z projektu programu lekowego ograniczenie się do perspektywy płatnika publicznego spowoduje zmianę współczynników ICUR o nie więcej niż 15%. Terapia trójlekowa z boceprewirem także w tym przypadku będzie opłacalna w warunkach polskich, a współczynniki ICUR z dużym prawdopodobieństwem nie przekroczą 2-krotności PLB per capita.

Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że terapia trójlekowa zawierająca boceprewir jest droższa niż terapia standardowa PegIFN α + RBV. Terapia trójlekowa z boceprewirem jest bardziej skuteczna zarówno pod względem zyskanych lat życia jak i zyskanych QALY. Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem boceprewiru pozostają w korzystnym stosunku do dodatkowych kosztów wskazując na opłacalność terapii

trójlekowej w warunkach polskich.

- Boceprewir jest bardziej opłacalny w populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE) w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi (TN).
- Opłacalność terapii pacjentów wcześniej leczonych wzrasta, gdy kryteria kwalifikacji zawężą się do pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.
- Wyższą opłacalnością cechuje się leczenie przeciwwirusowe pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera w porównaniu ze wszystkimi pacjentami wcześniej nieleczonymi.

Jakościowe wyniki w zakresie opłacalności nie są wrażliwe na przyjęte założenia dotyczące modelowania w populacji TE. W przypadku modelowania obu subpopulacji TN jakościowa interpretacja wyników analizy ulega zmianie przy założeniu wyższej stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, przy założeniu alternatywnego źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i dla minimalnej użyteczności stanu SVR – przy czym dla subpopulacji pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T wszystkie analizy wrażliwości wskazują na opłacalność terapii trójlekowej.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN α i RBV, u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (*hepatitis C virus*) o genotypie 1. Analizę przeprowadzono w warunkach polskich w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, *treatment naive*), lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, *treatment experienced*).

Definicję problemu decyzyjnego zgodną ze schematem PICO (populacja – interwencja – komparator – punkty końcowe) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat PICO analizy ekonomicznej

Komponent	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 <ul style="list-style-type: none">wcześnie nieleczeni (TN)po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE) Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera: <ul style="list-style-type: none">wcześnie nieleczeni (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T;po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE).
Interwencja	Boceprewir skojarzony z terapią standardową: BOC + PegIFN α + RBV
Komparator	Terapia standardowa: PegIFN α + RBV
Punkty końcowe	Ekonomiczne: koszty wyrażone w PLN Kliniczne: QALY ^a , LY ^b

a) QALY – lata życia skorygowane o jakość (*quality-adjusted life years*); b) LY – lata życia (*life years*)

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe WZW-C to trwająca powyżej 6 miesięcy choroba wywołana przetrwałym zakażeniem HCV, prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. Szacuje się, że u ok. 75–85% osób zakażonych dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*). Wyniki prospektywnych badań klinicznych wskazują, że marskość wątroby rozwija się u około 7%–16% pacjentów z przewlekłym WZW-C, HCC u 0,7%–1,3% a zgon z powodu choroby wątroby u 1,3%–3,7% chorych. [2]

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na świecie żyje około 170 mln osób zakażonych HCV, co stanowi około 3% całkowitej populacji; na terenie Europy wartość ta waha się od 2 do 5 milionów. W Polsce liczbę chorych na przewlekłe WZW-C szacuje się na 700 tys. (chorobowość w Polsce wynosi 1,9% [3]), przy czym corocznie diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań. Zapadalność w 2008 roku wynosiła 6,17/100 tys. osób. [4, 5] Udowodniono, że ryzyko wystąpienia przewlekłej postaci WZW-C, a także rozwoju zmian martwiczo-zapalnych wątroby, uzależnione jest od czynników wirusowych i środowiskowych, ale także od płci, wieku i indywidualnych cech osoby zakażonej. Czynniki środowiskowymi zwiększającymi ryzyko zaawansowanego zwłóknienia wątroby i rozwoju marskości są spożywanie alkoholu, palenie papierosów, a także ekspozycja na zanieczyszczenia. [2]

Dotychczas opisano 6 genotypów HCV, wśród których można wyodrębnić podtypy. Spośród badań raportujących rozpowszechnienie genotypów HCV w Polsce, wszystkie odnalezione prace jednoznacznie wskazują, że najczęściej występującym jest genotyp 1b (70%–80% przypadków). Drugim z kolei najczęściej występującym jest genotyp 3a, którym zakażonych jest od 3,4% do 26% chorych. Znacznie rzadziej występują pozostałe genotypy (podtyp 1a – od 3% do 13%, podtypy 4c i 4d – od 2,7% do 7%). Najrzadziej występującym w Polsce genotypem HCV jest genotyp 2, którego rozpowszechnienie jest oceniane na 0–1% wszystkich zakażeń. Genotyp wirusa jest ściśle związany z odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe. Zakażenie wirusem o genotypie 1 rokuje słabszą odpowiedź na terapię, niż zakażenie genotypem 2 lub 3. [2]

Terapia przeciwwirusowa dla pacjentów z przewlekłym WZW-C finansowana jest w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu C” (TPZ, [6]). Celem programu jest wydłużenie czasu przeżycia chorych, zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw zakażenia HCV, uzyskanie remisji choroby a także poprawa jakości życia. [2] Od lipca 2012 roku TPZ zostanie przekształcony w program lekowy, którego kształt będzie najprawdopodobniej identyczny jak TPZ.

Do programu kwalifikowane są osoby powyżej 3. roku życia, u których stwierdzono obecność wirerii HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby, a także chorzy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Kryteriami wykluczenia z TPZ są m.in. niewyrównana marskość wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*), czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy. [2]

Zgodnie z zapisami TPZ, w ramach leczenia pierwszej linii pacjenci kwalifikowani są do terapii skojarzonej PegIFN α + RBV. U dzieci w wieku od 3 do 18 lat stosuje się PegIFN α 2b w skojarzeniu z RBV, natomiast u dorosłych można stosować zarówno PegIFN α 2b, jak również PegIFN α 2a, przy czym żaden z peginterferonów α nie jest preferowany względem drugiego. W przypadku nieskuteczności leczenia standardowego (lub przeciwwskazań do peginterferonów), TPZ dopuszcza możliwość terapii drugiej i trzeciej linii za pomocą interferonów rekombinowanych α lub interferonu naturalnego α . [2]

Szczegółowy opis omawianego problemu zdrowotnego, wytycznych postępowania w przewlekłym WZW-C oraz opis TPZ przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. [2]

1.3. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (BOC + PegIFN α + RBV). Szczegółowy opis ocenianej interwencji zawarto w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie aspekty istotne z punktu widzenia oceny ekonomicznej. [2, 7]

Boceprewir

Boceprewir (preparat Victrelis®) jest przeznaczony do leczenia osób dorosłych chorych na przewlekłe WZW-C wywołane HCV o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Victrelis® stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [8]

Zalecana dawka BOC wynosi 3 x 800 mg na dobę podawane doustnie razem z jedzeniem. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, wcześniejszej terapii (lub jej braku) oraz występowania marskości wątroby. [8]

18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu boceprewiru w leczeniu skojarzonym przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową Victrelis na terenie całej Unii Europejskiej. [8]

PegIFN α

PegIFN α 2a i PegIFN α 2b zostały zarejestrowane do leczenia osób dorosłych chorych na przewlekłe WZW-C ze stwierdzonym HCV-RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. PegIFN α 2a zarejestrowany jest także do stosowania w przewlekłym WZW-B. [9–11]

PegIFN α 2b stosuje się w terapii trójlekowej z BOC i RBV, dwulekowej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania RBV. [10, 11] Może być także stosowany u dzieci ≥ 3 lat, które nie były wcześniej leczone. Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację PegIFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową PegIntron® 25 maja 2000 roku oraz pod nazwą ViraferonPeg® w dniu 29 maja 2000 roku na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [2]

PegIFN α 2a stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do RBV. 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację PegIFN α 2a w WZW-C pod nazwą handlową Pegasys® na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [9]

RBV

Rybawiryna została zarejestrowana do leczenia osób chorych na przewlekłe WZW-C wyłącznie jako element terapii skojarzonej z interferonem (PegIFN α 2a, PegIFN α 2b, IFN α 2a oraz IFN α 2b). Preparaty: Rebetol®, Ribavirin Mylan®, Ribavirin Teva®, Ribavirin Teva Pharma® B.V., Ribavirin BioPartners® mogą być stosowane u dorosłych i dzieci ≥ 3 roku życia, natomiast preparat Copegus® wyłącznie u osób dorosłych. [2] Preparat Rebetol posiada ponadto wskazanie rejestracyjne do stosowania w terapii trójlekowej z boceprewirem [12].

Dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację RBV na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol® do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b. Począwszy od 31 marca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva®, Ribavirin Teva Pharma® B.V., Ribavirin BioPartners®, Ribavirin Mylan®. Natomiast w dniu 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymała RBV Copegus® do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a. [2]

1.4. Projekt programu lekowego

Zgodnie z ustaloną treścią programu lekowego, kwalifikują się do niego pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C spełniający następujące kryteria ogólne:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- obecność zmian zapalnych i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.

Dodatkowo, do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. U tych osób nie musi być spełnione kryterium główne włączenia do programu lekowego dotyczące zmian zapalnych i włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby.

Zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji, boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną można stosować u pacjentów powyżej 18 roku życia z genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:

- dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 T/T.
- pacjentów uprzednio leczonych przeciw WZW-C:
 - leczonych nieskutecznie interferonem pegylovanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej
 - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);

- z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu);
- z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

Schematy podawania leków i czas trwania terapii opisano szczegółowo w rozdziale 3.2

1.5. Uzasadnienie wyboru komparatora

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. [2]

Dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej jako podstawową terapię pierwszoliniową WZW-C zalecały leczenie skojarzone przy użyciu PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b oraz RBV. Zalecenia te zostały uwzględnione w obowiązującym dotychczas TPZ, który odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Najnowsze, wydane w ostatnim czasie wytyczne towarzystw naukowych, w tym Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV oraz opublikowane przez NICE oraz AASLD, w przypadku dorosłych pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa zalecają stosowanie w pierwszej kolejności leczenie trójlekowe, polegające na dodaniu boceprewiru do terapii podstawowej, przy czym w rekomendacjach AASLD oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV uwzględniono również możliwość dodania telaprewiru do terapii podstawowej. [2] Według tych wytycznych dodanie inhibitora proteazy HCV do dotychczasowej terapii dwulekowej może również stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z genotypem 1 HCV, u których leczenie PegIFN α oraz RBV nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub nastąpił nawrót choroby. [2]

Boceprewir jest nowym, syntetycznym lekiem przeciw przewlekłemu WZW-C wywołanemu zakażeniem HCV o genotypie 1, należącym do grupy inhibitorów proteazy NS3. Preparat ten został zarejestrowany do obrotu na terenie Unii Europejskiej jako uzupełnienie aktualnej terapii podstawowej, złożonej z jednego spośród PegIFN α (PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a) oraz RBV u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. W ostatnim czasie rejestrację we wskazaniu analogicznym do boceprewiru uzyskał również inny preparat z grupy inhibitorów proteazy NS3, telaprewir. Oba preparaty w badaniach klinicznych wykazały przewagę nad terapią podstawową w indukcji remisji wirusologicznej, dlatego otrzymały już one rekomendację amerykańskiej AASLD, brytyjskiej agencji NICE oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV do leczenia pacjentów z WZW-C z genotypem I HCV zarówno w I, jak i II linii. Pozostałe organizacje nie uwzględniły dotąd boceprewiru oraz telaprewiru w wytycznych praktyki klinicznej. Ponadto żaden z tych preparatów nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, przez co są one niedostępne dla ogółu chorych.

Wobec powyższego w ramach analizy ekonomicznej boceprewir dodany do terapii podstawowej w I linii leczenia należy porównać z terapią podstawową złożoną z PegIFN α (PegIFN α 2b, PegIFN α 2a) oraz RBV.

W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami alternatywą dla dodania boceprewiru do terapii podstawowej, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, jest zamiana dotychczas stosowanego interferonu na inny preparat z tej grupy, przy czym zapisy aktualnego TPZ nie określają jednak preferowanych terapii II linii, pozostawiając tę decyzję w gestii lekarza prowadzącego. Biorąc pod uwagę skuteczność i częstotliwość stosowania poszczególnych preparatów, należy się spodziewać, że po niepowodzeniu interferonów niepegylowanych wybierane będą interferony pegylowane, natomiast po nieskuteczności jednego interferonu pegylowanego (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) będzie on zastępowany drugim preparatem pegylowanym (odpowiednio PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a).

Telaprewir jest potencjalną alternatywą terapeutyczną dla boceprewiru, jednakże aktualnie, z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych, nie jest dostępny w Polsce, a co za tym idzie nie stanowi komparatora dla boceprewiru w warunkach polskich.

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. [7] Wybór metodyki analizy poprzedzono również analizą problemu decyzyjnego. [2]

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej i analizy problemu decyzyjnego, w analizie ekonomicznej za główny parametr określający skuteczność leczenia obrano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*), gdyż odzwierciedla on długotrwały efekt terapeutyczny oraz posiada udowodniony związek z klinicznie istotnymi zdarzeniami o rzadkiej częstotliwości, mierzonymi w długim horyzoncie czasowym. [2, 7]

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym przez wirusa HCV o genotypie 1 we wszystkich włączonych do przeglądu systematycznego badaniach klinicznych wykazano istotną statystycznie przewagę BOC + PegIFN α + RBV nad PegIFN α + RBV w zakresie jego wpływu na osiągnięcie SVR. Podobny rezultat odnotowano w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź wirusologiczną na koniec leczenia (EOT, *end of treatment*). [7]

Dla większości uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej schematów leczenia wykazano, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz konieczności zmiany dawkowania w grupie pacjentów stosujących BOC + PegIFN α + RBV było porównywalne z grupą pacjentów otrzymujących leczenie standardowe PegIFN α + RBV. Odnotowano

jednak, że dłuższe podawanie BOC istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia wymienionych wcześniej punktów końcowych. [7]

Biorąc pod uwagę fakt istnienia różnic istotnych statystycznie w skuteczności BOC + PegIFN α + RBV względem PegIFN α + RBV w zakresie SVR, jako metodę oceny opłacalności BOC w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C wybrano analizę kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*).

Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zgodna z wytycznymi przeprowadzania ocen technologii medycznych. Zgodnie z treścią wytycznych, analizę kosztów-użyteczności przeprowadza się między innymi w przypadku, w którym porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie. [13]

Analizę opłacalności przeprowadzono dostosowując do warunków polskich model ekonomicznych dostarczony przez Zamawiającego. Model ten został zbudowany na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy: SPRINT-2 [14] oraz RESPOND-2 [15]. W badaniu SPRINT-2 oceniano skuteczność terapii trójlekowej z boceprewirem w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (populacja TN) w dwóch kohortach wyróżnionych ze względu na rasę, a w badaniu RESPOND-2 w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (populacja TE). W obu badaniach analizowano skuteczność dwóch schematów terapii trójlekowej BOC + PegIFN α + RBV w porównaniu z terapią dwulekową PegIFN α + RBV. W niniejszej analizie wykorzystano dane o efektywności dla populacji TN z kohorty *non-black*, ze względu na zgodność tej charakterystyki z polską populacją docelową dla boceprewiru.

[REDACTED]

W podstawowym scenariuszu analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki oceny opłacalności schematu BOC + PegIFN α 2b + RBV w porównaniu z PegIFN α 2b + RBV, gdyż w badaniach wykorzystanych do modelowania stosowano PegIFN α 2b. W analizie wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki dla terapii skojarzonej z PegIFN α 2a.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [13] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [16].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania schematów BOC + PegIFN α + RBV oraz PegIFN α + RBV. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju przewlekłego WZW-C w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model został dostarczony przez Zamawiającego i dostosowany do warunków polskich.

Zasadniczym elementem CUA jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza wagę stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{BOC+PegIFN\alpha+RBV \text{ vs } PegIFN\alpha+RBV} = \frac{\textit{koszt}_{BOC+PegIFN\alpha+RBV} - \textit{koszt}_{PegIFN\alpha+RBV}}{\textit{QALY}_{BOC+PegIFN\alpha+RBV} - \textit{QALY}_{PegIFN\alpha+RBV}}$$

BOC + PegIFN α + RBV zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z PegIFN α + RBV, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu BOC + PegIFN α + RBV zamiast PegIFN α + RBV.

W analizie wyznaczono także oczekiwaną długość życia (LY) pacjentów leczonych porównywanymi schematami. Dla tych efektów zdrowotnych wyznaczono współczynnik ICER, który obliczany jest analogicznie jak ICUR (w miejsce QALY podstawiane są wartości LY).

2.2. Struktura modelu

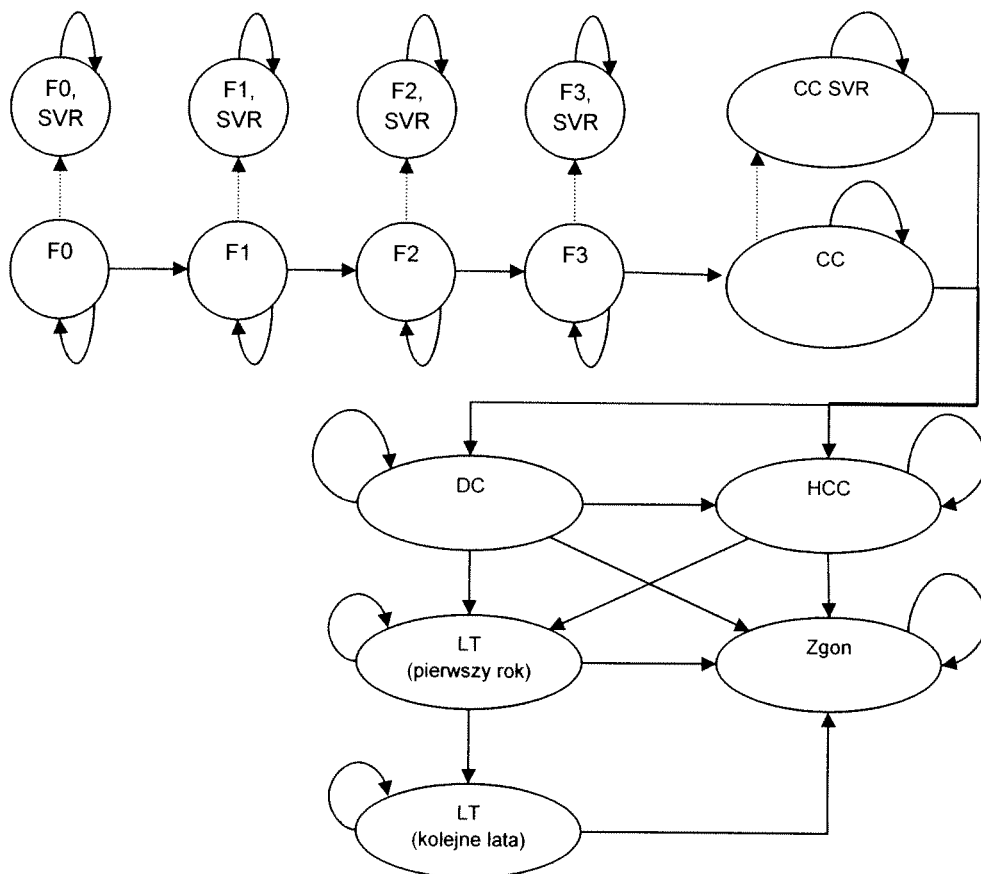
Model wykorzystany w niniejszej analizie jest kohortowym modelem Markowa. Długość cyklu wynosi 1 rok, przy czym leczenie przeciwwirusowe modelowane jest w cyklach tygodniowych. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- przewlekłe WZW-C, brak zwłóknienia wątroby (F0 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 1 (F1 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 2 (F2 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 3 (F3 w skali METAVIR),
- wyrównana marskość wątroby (CC lub F4 w skali METAVIR),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, pierwszy rok)
- niewyrównana marskość wątroby (DC, kolejne lata),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT, pierwszy rok od zabiegu)
- przeszczep wątroby (LT, kolejne lata po zabiegu),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F0 (F0 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F1 (F1 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F2 (F2 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F3 (F3 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna po CC (CC SVR),
- zgon.

Uproszczony schemat struktury modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1). Zasady przejść między stanami oznaczono strzałkami i opisano szczegółowo w rozdziale 4.2.

Rysunek 1.
Uproszczony schemat struktury modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym BOC jako pacjentów dorosłych z przewlekłym WZW-C, zakażonych HCV o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby. Wyróżniono dwie subpopulacje:

- pacjenci wcześniej nieleczeni (populacja TN),
- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (populacja TE).

Dodatkowo rozważano populacje zgodne z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego uwzględniającego boceprewir, tj. pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych HCV o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby i włóknieniem co najmniej w 2 stopniu wg skali Scheuera):

- pacjenci wcześniej nieleczeni (populacja TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T,
- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (brak odpowiedzi lub nawrót, populacja TE),

W programie lekowym grupę pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zdefiniowano bardziej szczegółowo, jako pacjentów:

- a. leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej;
- b. z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);
- c. z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu);
- d. z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

Dwie ostatnie grupy to pacjenci włączeni do badania RESPOND-2. Dla grup a) oraz b) dostępne jest w chwili obecnej tylko jedno badanie jednoramienne oceniające terapię trójlekową z boceprewirem (PROVIDE [17]), które szczegółowo zostało omówione w analizie problemu decyzyjnego [REF]. Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu PROVIDE niemożliwe było przeprowadzenie modelowania na tej podstawie.

Charakterystyka początkowa pacjentów obejmuje takie parametry jak: płeć, wiek, masa ciała oraz stopień zaawansowania zwłóknienia choroby. Wartości wymienionych parametrów zostały wyznaczone na podstawie wyników polskich badań epidemiologicznych (rozdział 3.1).

Tabela 2.
Źródła danych – charakterystyka populacji docelowej

Parametr	Źródło danych
Płeć	Badania przeprowadzone w Polsce [18–24] w latach 2004–2011
Wiek	Badania przeprowadzone w Polsce [18–24] w latach 2004–2011
Masa ciała	Badania przeprowadzone w Polsce [19, 21–23] w latach 2004–2008
Stopień zwłóknienia wątroby	Badania przeprowadzone w Polsce [21–23] w latach 2004–2008

2.4. Porównywane interwencje

W niniejszej analizie porównano boceprewir dodany do terapii standardowej (BOC + PegIFN α + RBV) z terapią standardową (PegIFN α + RBV). Dawkowanie leków i długość terapii określone w ChPL oraz TPZ przedstawiono w dalszej części rozdziału [6, 8]. Schematy leczenia oceniane w badaniach klinicznych oraz ich porównanie ze schematami z ChPL przedstawiono w rozdziale 3.2.

2.4.1. Terapia trójlekowa BOC + PegIFN α + RBV

Dawkowanie

Boceprewir należy stosować wyłącznie jako terapię skojarzoną z PegIFN α + RBV. Dawkowanie BOC określone w ChPL wynosi 3 x 800 mg dziennie podawane doustnie razem z posiłkiem. Zmniejszanie dawki BOC nie jest zalecane – w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądaney, potencjalnie związanej ze stosowaniem PegIFN α i/lub RBV, należy zmniejszyć przyjmowaną dawkę PegIFN α i/lub RBV. [8]

Dawkowanie pozostałych substancji (PegIFN α oraz RBV) stosowanych w skojarzeniu z BOC zostało opisane szerzej w rozdziale 2.4.2.

Czas trwania terapii

Schematy leczenia zalecane w ChPL BOC są różne w zależności od następujących czynników:

- czy pacjent został wcześniej poddany terapii przeciwwirusowej,
- czy pacjent ma marskość wątroby,
- jak kształtuje się odpowiedź na leczenie w 8. i 24. tygodniu terapii.

Szczegółowy opis zalecanych w ChPL schematów leczenia w zależności od wyżej wymienionych aspektów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Schematy leczenia boceprewirem zgodne z ChPL BOC

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV-RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • BOC + PegIFNα + RBV przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodnia <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • BOC + PegIFNα + RBV przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	NIE	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • BOC + PegIFNα + RBV przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • BOC + PegIFNα + RBV przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Niereagujący na leczenie	–	–	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • BOC + PegIFNα + RBV przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) • lub w przypadku złej tolerancji leczenia • BOC + PegIFNα + RBV przez 32 tygodnie a następnie PegIFNα + RBV przez ostatnie 12 tygodni

Pacjenci z marskością wątroby

		48 tygodni
Nieleczeni i niereagujący na leczenie	–	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNa + RBV przez 4 tygodnie, następnie • BOC + PegIFNa + RBV przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) • lub w przypadku złej tolerancji leczenia • BOC + PegIFNa + RBV przez 32 tygodnie a następnie PegIFNa + RBV przez ostatnie 12 tygodni

2.4.2. Terapia dwulekowa PegIFNa + RBV

Dawkowanie

Dawkowanie **PegIFNa2b** w terapii skojarzonej z RBV określone w TPZ wynosi 1,5 µg / kg masy ciała / tydzień u pacjentów powyżej 18. roku życia. [6]

Według ChPL dawka PegIFNa2b powinna być ustalana na podstawie masy ciała pacjenta, zgodnie ze schematem przedstawionym w kolejnej tabeli (Tabela 4, [9]). Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zamawiającego, NFZ rozlicza zużycie leku biorąc pod uwagę zużyte fiołki (na podstawie dawkowania określonego w ChPL), a nie literalne zapisy TPZ. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej zużycie PegIFNa2b wyznaczono zgodnie z ChPL. Średnia dawka PegIFNa2b w analizie uwzględniająca rozkład masy ciała polskich pacjentów (Tabela 10) wynosi 111 µg/tydzień.

Tabela 4.
Dawkowanie PegIFNa2b wg ChPL

Masa ciała [kg]	Moc produktu w fiołce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Dawka tygodniowa – jednorazowe podanie	
		ml	µg
<40	50	0,5	50
40-50	80	0,4	64
51-64	80	0,5	80
65-75	100	0,5	100
76-80	120	0,5	120
81-85	120	0,5	120
86-105	150	0,5	150
>105	150	0,5	150

Dawkowanie **PegIFNa2a** w terapii skojarzonej z rybawiryną wynosi 180 µg/tydzień (135 µg/tydzień u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek). [6]

Dawkowanie **RBV w terapii skojarzonej z PegIFNa2b**, zgodnie z ChPL dla PegIFNa2b, wynosi:

- 800 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała poniżej 65 kg,
- 1000 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała 65–80 kg,

- 1200 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała 80–105 kg,
- 1400 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała powyżej 105 kg. [9]

Dawkowanie **RBV w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a** u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV określono w TPZ jako 1000 mg/dobę lub 1200 mg/dobę odpowiednio dla pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej i większej niż 75 kg. [6]

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii PegIFN α + RBV określono na podstawie TPZ. Zgodnie z programem pacjenci z genotypem 2 lub 3 HCV powinni być leczeni przez 24 tygodnie. Pacjenci z wirusem o genotypie 1 lub 4 oraz zwłóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia w skali Scheuer'a powinni być leczeni przez 48 tygodni. Pacjenci z wirusem o genotypie 1 lub 4 i zwłóknieniem wątroby do 2. stopnia włącznie w skali Scheuer'a powinni być leczeni przez :

- 48 tygodni, jeżeli po 12 tygodniach stwierdzono brak wiremii HCV-RNA (pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź wirusologiczną);
- 72 tygodnie, jeżeli po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV-RNA obniża się o co najmniej $2\log_{10}$ względem wartości początkowej (częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna) i zanika po 24 tygodniach leczenia;
- dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono niskie wyjściowe miano wirusa (<800 tys. j.m./ml dla PegIFN α 2a i <600 tys. j.m./ml dla PegIFN α 2b) oraz brak wiremii HCV-RNA w 4. i 24. tygodniu leczenia;
- jeżeli po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wiremii o minimum $2\log_{10}$ względem wartości wyjściowej (brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej), leczenie należy przerwać;
- jeżeli po 24 tygodniach terapii wiremia HCV-RNA jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad $2\log_{10}$ względem wartości wyjściowej, leczenie należy przerwać. [6]

2.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji

Leczenie przewlekłego WZW-C w Polsce jest finansowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego [6], który od lipca 2012 roku zastąpiony zostanie przez odpowiednie programy lekowe.

W analizie ekonomicznej założono, że boceprewir stosowany w terapii trójlekowej z PegIFN α + RBV będzie finansowany w ramach programu lekowego, którego brzmienie będzie analogiczne do obecnie obowiązującego terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia przewlekłego WZW-C.

2.6. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny i pacjenci).

Przyjęcie takiej perspektywy analizy podyktowane zostało jakością dostępnych danych kosztowych. O ile leczenie przeciwwirusowe finansowane jest w całości ze środków płatnika publicznego, o tyle koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W odnalezionych materiałach nie przedstawiano jaki jest realny udział pacjentów w kosztach tej choroby, co uniemożliwiło oszacowanie kosztów płatnika publicznego.

Ze względu na specyfikę uwzględnionych stanów zdrowia – niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby – wydaje się, że znaczna część z uwzględnionych kosztów znajduje się po stronie płatnika publicznego, gdyż będą one obejmować w dużej mierze hospitalizacje czy farmakoterapię. W związku z tym przyjęte koszty można traktować jako przybliżenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Niemniej jednak przeprowadzono dodatkową analizę z perspektywy płatnika publicznego, w której na podstawie analiz dostępnych danych i wyników symulacji przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oszacowano prawdopodobny zakres inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności.

2.7. Horyzont czasowy analizy

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Przewlekłe WZW-C jest chorobą rozwijającą się przez wiele lat, która prowadzi do zagrażających życiu powikłań, takich jak niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy, których leczenie jest wysoce kosztowne. Ciężkie powikłania rozwijają się przede wszystkim u pacjentów, u których terapia przeciwwirusowa nie doprowadziła do osiągnięcia SVR (por. rozdział 3.4). Różnice w skutecznościach interwencji w zakresie SVR będą zatem przekładać się na różnice w kosztach leczenia późnych powikłań, a także w przeżywalności pacjentów i jakości ich życia. W związku z powyższym, przy ocenie opłacalności technologii stosowanych w przewlekłym WZW-C konieczne jest uwzględnienie długiego horyzontu czasowego (najlepiej dożywotniego), w którym możliwe będzie oszacowanie przyszłych skutków terapii przeciwwirusowej.

2.8. Źródła danych o efektach zdrowotnych

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie danych:

- dawkowanie porównywanych interwencji,
- czas trwania terapii,
- efektywność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji,
- progresja choroby,
- śmiertelność,
- użyteczność stanów zdrowia.

Schematy dawkowania analizowanych interwencji zostały ustalone na podstawie zapisów TPZ i ChPL. Czas trwania terapii uzależniony jest od uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej i stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby. Sposób wyznaczania czasu trwania terapii oraz pozostałe założenia w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Efektywność oraz bezpieczeństwo analizowanych interwencji modelowano na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych III fazy uwzględnionych w analizie efektywności. Szczegółowy opis metod i danych przedstawiono w rozdziale 3.3.

Dane dotyczące progresji choroby uzyskano z badań obserwacyjnych i rejestrów. Szczegóły dotyczące odnalezionych danych i ich analizę przedstawiono w rozdziale 3.4.

Dane dotyczące śmiertelności uzyskano z polskich tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) oraz z opublikowanych badań obserwacyjnych i rejestrów. Szczegółowy opis analizy zgromadzonych danych wraz z opisem źródeł przedstawiono w rozdziale 3.5.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych na drodze systematycznego przeszukania baz danych informacji medycznych. Szczegóły dotyczące wyszukiwania wraz z opisem wyników przedstawiono w rozdziale 3.7.

Tabela 5.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Schematy dawkowania	TPZ [6], ChPL BOC [8]
Czas trwania terapii	SPRINT-2 [14], RESPOND-2 [15]
Efektywność i bezpieczeństwo	SPRINT-2 [14], RESPOND-2 [15]
Progresja choroby	Alazawi 2010 [25], Planas 2004 [26], Thein 2008 [27], Siebert 2003 [28], Ng 2011 [29]
Śmiertelność	GUS [30], Planas 2004 [26], El-Serag 2011 [31], ELTR [32]
Użyteczności stanów zdrowia	Wright 2006 [33], Chong 2003 [34], del Rio 2006 [35], Siebert 2003 [28]

2.9. Pomiar kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą perspektywę uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (rozdział 3.6.1),
- koszty monitorowania leczenia przeciwwirusowego (rozdział 3.6.2),
- koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia (rozdział 3.6.3),
- koszty działań niepożądanych (rozdział 3.6.4).

Koszty terapii, w tym koszty leków, monitorowania leczenia i koszty działań niepożądanych, opracowano na podstawie badań opublikowanych w Polsce oraz zasad finansowania leczenia przeciwwirusowego w Polsce. Koszty BOC uzyskano od Zamawiającego. Szczegółowy opis źródeł danych przedstawiono w rozdziale 3.6.

Tabela 6.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	TPZ [6], dane uzyskane od Zamawiającego
Koszty monitorowania	TPZ [6]
Koszty działań niepożądanych	Katalog substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapii [36], badania kliniczne [14, 15]
Koszty stanów zdrowia	Polskie badania kosztowe [37, 38], obliczenia własne

2.10. Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art.119 ust.2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 99 543 zł. [39]

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (ICUR, ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY, różnica w LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY lub LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (99 543 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej):

- dla odsetków przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1] (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań);
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma (odchylenie standardowe równe 10% wartości średniej);
- dla użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1] (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań). [40]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,

- kosztów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowanie BOC.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności parametrów oraz wyniki zawiera rozdział 7.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka początkowa pacjentów

W modelu uwzględnione zostały następujące charakterystyki pacjentów:

- płeć,
- wiek,
- masa ciała,
- zwłóknienie wątroby.

Struktura wiekowa oraz płeć chorych wpływają wyłącznie na prawdopodobieństwo zgonu z ogólnych przyczyn (*all-cause mortality*). Masa ciała determinuje zużycie PegIFN α 2b (dawkowanie wyrażone w jednostkach na kg masy ciała). Struktura zwłóknienia wątroby wpływa wyłącznie na tempo progresji zwłóknienia i marskości.

Charakterystyki początkowe pacjentów określono na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych w populacji polskiej, które zidentyfikowano przeszukując bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział 18.1.1).

Spośród 7 odnalezionych badań, w 4 przedstawiono informacje na temat stosowania wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. W badaniach Juszczyk 2004 [21] i Juszczyk 2005 [22] odpowiednio 79% i 73% pacjentów stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni (TN). W badaniach Berak 2007 [19] i Kołakowska 2008 [23] wszyscy pacjenci należeli do grupy pacjentów wcześniej nieleczonych (TN).

3.1.1. Płeć

Odnaleziono 7 prac, w których przedstawiono informacje o płci pacjentów z przewlekłym WZW-C. W badaniach tych 62% osób stanowili mężczyźni (Tabela 7).

Tabela 7.
Odsetek mężczyzn z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej

Badanie	Liczebność	Odsetek mężczyzn
Adamek 2007 [18]	210	64%
Berak 2007 [19]	237	57%
Horban 2006 [20]	94	51%
Juszczuk 2004 [21]	150	60%
Juszczuk 2005 [22]	466	68%
Kołąkowska 2008 [23]	67	54%
Mach 2011 [24]	260	62%
Średnia	212	62%

Struktura płci w badaniach randomizowanych na podstawie których modelowana jest skuteczność terapii trójlekowej z BOC jest zbliżona do tej obserwowanej w Polsce: w badaniu SPRINT–2 w grupie pacjentów *non-black* odsetek mężczyzn wynosił 59% (TN), a w badaniu RESPOND–2 wynosił 64% (TE).

3.1.2. Wiek

Odnaleziono 7 prac, w których przedstawiono informacje o wieku pacjentów z przewlekłym WZW-C. Średnia wieku polskich pacjentów biorących udział w tych badaniach wynosi 42 lata (Tabela 8).

Tabela 8.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej

Badanie	Liczebność	Wiek (SD)
Adamek 2007 [18]	210	43 (12)
Berak 2007 [19]	237	42 (12)
Horban 2006 [20]	94	43 (bd)
Juszczuk 2004 [21]	150	39 (12)
Juszczuk 2005 [22]	466	40 (12)
Kołąkowska 2008 [23]	67	40 (bd)
Mach 2011 [24]	260	44 (12)
Średnia	212	42 (12)

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); bd – brak danych

Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej jest niższy od średniego wieku pacjentów z badań SPRINT–2 (grupa *non-black*) i RESPOND–2, w których pacjenci mieli przeciętnie odpowiednio 49 i 53 lat.

3.1.3. Masa ciała

Odnaleziono 4 prace, w których przedstawiono informacje o masie ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C. Na podstawie tych badań średnią masę ciała polskich pacjentów oszacowano na 75 kg z odchyleniem standardowym 14 kg (Tabela 9).

Tabela 9.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej

Badanie	Liczebność	Masa ciała [kg] (SD)
Berak 2007 [19]	237	75 (bd)
Juszczak 2004 [21]	150	74 (bd)
Juszczak 2005 [22]	466	76 (14)
Kożakowska 2008 [23]	67	72 (bd)
Średnia	230	75 (14)

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); bd – brak danych

Średnia masa ciała pacjentów w populacji polskiej różni się od średniej masy ciała pacjentów z badania SPRINT-2 (grupa *non-black*) wynoszącej około 80 kg. W badaniu SPRINT-2 jedynie 28% osób (grupa *non-black*) pochodziło z Europy, pozostała część zamieszkiwała Amerykę Północną lub Łacińską – rozmieszczenie geograficzne może tłumaczyć mniejszą masę ciała Polaków w porównaniu do uczestników badania SPRINT-2. W badaniu RESPOND-2 średnia masa ciała wynosiła 85 kg. Podobnie jak w SPRINT-2, w RESPOND-2 29% osób zamieszkiwała państwa Unii Europejskiej, a pozostali Amerykę Północną, co może tłumaczyć znaczną różnicę w przeciętnej masie ciała.

Na potrzeby wyznaczenia kosztów terapii PegIFN α 2b założono, że masa ciała pacjentów podlega rozkładowi normalnemu o średniej i odchyleniu wyznaczonych z odnalezionych badań (75 kg, SD = 14 kg). Na tej podstawie wyznaczono odsetki pacjentów w poszczególnych zakresach masy ciała odpowiadających zaleceniom dawkowania PegIFN α 2b z ChPL [10] (Tabela 10). Koszty PegIFN α 2b obliczone na podstawie przyjętego rozkładu masy ciała przedstawiono w rozdziale 3.6.1.

Tabela 10.
Rozkład pacjentów ze względu na masę ciała

Masa ciała [kg]	Odsetek pacjentów
<40	1%
40–50	4%
50–65	21%
65–75	25%
75–80	13%
80–85	12%
85–105	22%
>105	2%

3.1.4. Zwłóknienie wątroby

Zgodnie z zapisami TPZ, pacjenci bez zwłóknienia wątroby (F0 w skali METAVIR) nie kwalifikują się w Polsce do leczenia w ramach TPZ (za wyjątkiem osób z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV). Ponadto, do terapii trójlekowej z boceprewirem kwalifikują się wyłącznie pacjenci ze stopniem zwłóknienia choroby na poziomie co najmniej 2 w skali Scheuera. Poszukiwano badań, w których przedstawiono strukturę zwłóknienia wątroby wśród polskich chorych.

We wszystkich odnalezionych badaniach, oprócz Mach 2011, w celu oceny stopnia zwłóknienia pacjentów z przewlekłym WZW-C stosowano skalę Scheuera (w badaniu Mach 2011 stosowano metodę Batts-Ludwig). Ze względu na charakter progresji choroby na dalszym etapie analizy stopnie skali Scheuera odnalezione w badaniach utożsamiono ze stopniami skali METAVIR (tego typu utożsamienia dokonywali również inni autorzy, np. Thein 2008 [27]; z kolei w badaniu porównującym skale oceny włóknienia wykazano dobrą korelację m.in. pomiędzy skalą Scheuera a METAVIR [41]).

W badaniach Berak 2007 oraz Mach 2011 rozkład stopni zwłóknienia przedstawiono w postaci skumulowanej dla stopni 0–2 lub 1–2 oraz 3–4, w związku z czym badania te nie zostały uwzględnione podczas ilościowej syntezy danych.

Na podstawie pozostałych 3 badań oszacowano, że u 34% pacjentów leczonych stwierdzone jest zwłóknienie wątroby 1. stopnia, 41% zwłóknienie wątroby 2. stopnia, 17% zwłóknienie wątroby 3. stopnia, natomiast 7% ma zwłóknienie wątroby 4. stopnia (marskość wątroby) – Tabela 11.

W badaniu Mach 2011 zaawansowane zwłóknienie wątroby lub marskość wątroby występowała u 22% badanych (spośród pacjentów z zwłóknieniem w stopniu 0–4), a w Berak 2007 u 19% (spośród pacjentów z zwłóknieniem w stopniu 1–4). Uśrednione wyniki z badań Juszczyk 2004, Juszczyk 2005 oraz Kołakowska 2008 wskazują, że odsetek ten wynosi 24%, a więc jest zbliżony do wyników prac nieuwzględnionych w średniej.

Tabela 11.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w badaniach polskich

Badania	Stopień zwłóknienia wątroby (wg skali Scheuera)			
	1	2	3	4
Juszczak 2004 ^a	46%	39%	13%	1%
Juszczak 2005 ^b	34%	41%	18%	7%
Koźlakowska 2008 ^c	31%	40%	19%	10%
Średnia	34%	41%	17%	7%

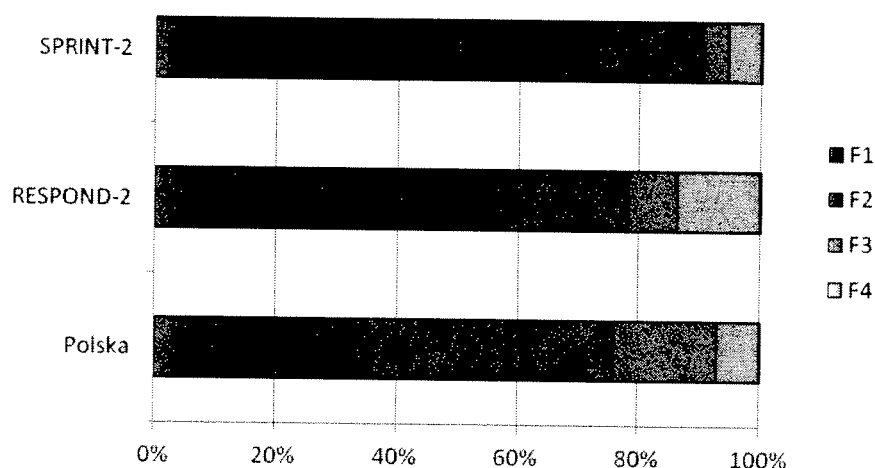
Odsetki dotyczą zwłóknienia wątroby w stopniu 1–4 (nie uwzględniono pacjentów bez zwłóknienia wątroby)

a) wyniki biopsji dostępne były dla 97/150 pacjentów, u 13 pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0; b) wyniki biopsji dostępne były dla 386/466 pacjentów, u 5% pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0; c) wyniki biopsji dostępne były dla 60/67 pacjentów, u 8 pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0

W badaniu SPRINT–2 odsetek pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu 1 (spośród chorych ze zwłóknieniem w stopniach 1–4) wynosił 72%, ze zwłóknieniem w stopniu 2 – 18%, w stopniu 3 – 4%, a z marskością wątroby – 6% (grupa *non-black*). W badaniu RESPOND–2 odsetki te wynosiły kolejno 56%, 22%, 8% i 14% (Wykres 1).

Włóknienie wątroby wśród polskich pacjentów jest bardziej zaawansowane niż w badaniach randomizowanych SPRINT-2 oraz RESPOND-2 (Wykres 1). Polacy z przewlekłym WZW-C są ponadto o blisko 10 lat młodsi niż uczestnicy badań randomizowanych. Różnice te mogą prawdopodobnie wynikać z zakażeń w młodszym wieku oraz ich mniejszej wykrywalności w Polsce w porównaniu z innymi państwami.

Wykres 1.
Struktura zwłóknienia wątroby w populacji polskiej i badaniach SPRINT-2 oraz RESPOND-2



W analizach ogólnych, których wyniki przedstawiono w rozdziałach 5 i 6, przyjęto strukturę zwłóknienia taką jak w poprzedniej tabeli, kolejno 34%, 41%, 17% i 7% z kolejnymi stopniami zaawansowania.

W analizach zgodnych z projektem programu lekowego (uzupełnionych we wrześniu 2012 roku), tj. dla pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, przyjęto następujący rozkład zwłóknienia: F2: 63%, F3: 27% i 11% z marskością wątroby (na podstawie danych przedstawionych w poprzedniej tabeli).

3.1.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono zbiorczo wszystkie dane dotyczące charakterystyki kohorty pacjentów uwzględnionej w modelu, wraz z charakterystykami kohort z badań SPRINT-2 i RESPOND-2.

Tabela 12.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Badania polskie	SPRINT-2	RESPOND-2
Odsetek mężczyzn	62%	59%	64%
Wiek	42 lata	49 lat	53 lat
Masa ciała	75 kg	80 kg	85 kg
Stopień zwłóknienia	Stopień 1: 34% Stopień 2: 41% Stopień 3: 17% Stopień 4: 7% Dodatkowe analizy: Stopień 1: 0% Stopień 2: 63% Stopień 3: 27% Stopień 4: 11%	Stopień 1: 72% Stopień 2: 18% Stopień 3: 4% Stopień 4: 6%	Stopień 1: 56% Stopień 2: 22% Stopień 3: 8% Stopień 4: 14%

3.2. Schematy leczenia

Schematy terapii trójlekowej z boceprewirem różnią się pomiędzy badaniami klinicznymi a schematami z ChPL, przedstawionymi w rozdziale 2.4. Rejestracja boceprewiru do stosowania w przewlekłym WZW-C została przeprowadzona m.in. na podstawie badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2, jednak schematy oceniane w tych badaniach uległy modyfikacji na potrzeby rejestracji. Do momentu zakończenia niniejszej analizy nie opublikowano badań, w których oceniane schematy leczenia pokrywałyby się ze schematami rejestracyjnymi (por. Tabela 13).

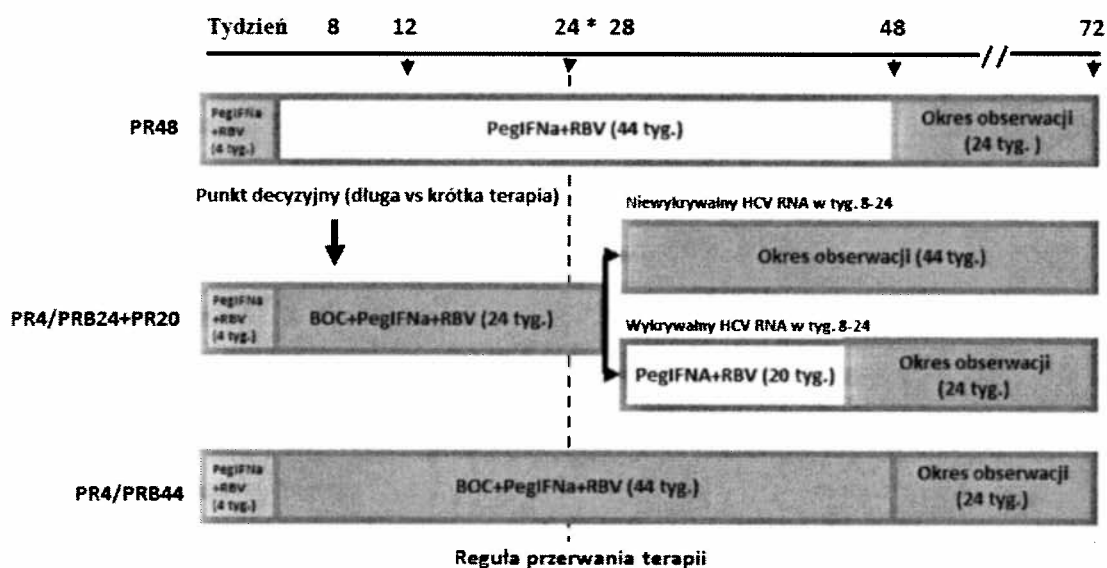
W dalszej części rozdziału opisano schematy stosowane w badaniach randomizowanych III fazy [REDAKTOWANE] oraz wskazano różnice między tymi schematami a zaleceniami z ChPL. Oceny ekonomicznej terapii trójlekowej dokonano w oparciu o wyniki badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2, a więc dla schematów ocenianych w tych próbach klinicznych. Powodem tego jest wspomniany powyżej brak zrealizowanych randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano by schematy zgodne z przedstawionymi w ChPL boceprewiru.

Długość terapii trójlekowej, zarówno w ChPL jak i badaniach randomizowanych, zależy między innymi od występowania marskości wątroby oraz tego czy pacjenci byli wcześniej poddani leczeniu przeciwwirusowemu. W badaniach SPRINT-2 oraz RESPOND-2 nie przeprowadzono randomizacji ze względu na stopień zwłóknienia wątroby (bądź występowanie marskości wątroby), wobec czego brak jest wiarygodnych danych pozwalających ocenić względną efektywność terapii w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na stopień zwłóknienia wątroby. [REDACTED]

[REDACTED]

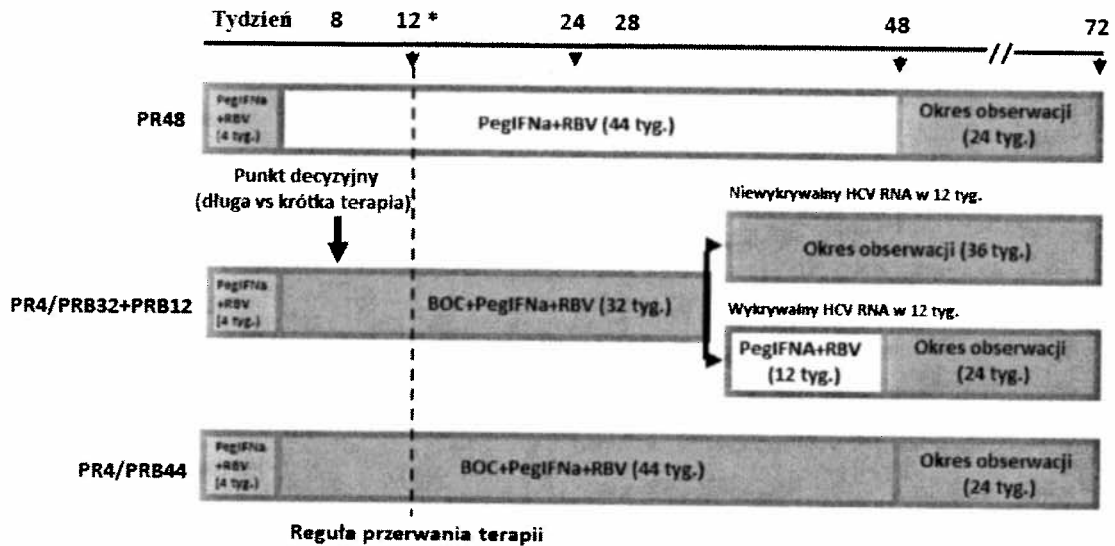
Schematy rejestracyjne opisano szczegółowo w rozdziale 2.4, schematy oceniane w badaniach randomizowanych III fazy zaprezentowano na kolejnych rysunkach (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2.
Schematy leczenia zastosowane w badaniu SPRINT-2



* Pacjenci z wykrywalnym HCV-RNA w 24. tyg. leczenia przerywają terapię.

Rysunek 3.
Schematy leczenia zastosowane w badaniu RESPOND-2



* Pacjenci z wykrywalnym HCV RNA w 12. tyg. leczenia przerywają terapię.

Różnice pomiędzy schematami z badań a schematami w ChPL wynikają z odmiennych reguł dotyczących przerywania leczenia oraz różnych punktów czasowych, w których dokonywano oznaczeń miana wirusa.

Zgodnie z ChPL, u pacjentów wcześniej leczonych (TE) oraz wcześniej nieleczonych (TN) decyzję odnośnie schematu leczenia przeprowadza się w oparciu o wyniki ilościowej analizy wirerii w 8. i 24. tygodniu leczenia. W badaniach SPRINT-2 i RESPOND-2 decyzję o dalszym leczeniu podejmowano natomiast w oparciu o wyniki pomiarów przeprowadzone w innych punktach czasowych:

- w badaniu SPRINT-2 obecność wirerii oceniano nie tylko w dwóch pojedynczych punktach czasowych, ale na przestrzeni okresu od 8. do 20. tyg. leczenia oraz w 24. tygodniu.
- w badaniu RESPOND-2 decyzję o leczeniu podejmowano natomiast na podstawie oznaczeń dokonywanych w dwóch pojedynczych punktach czasowych: w 8. i 12. tygodniu leczenia.

Pod względem czasu trwania terapii schemat rejestracyjny jest zgodny z warunkami badania randomizowanego w przypadku pacjentów TN, u których nie stwierdzono wirerii w obu ocenianych punktach czasowych (8. i 24. tygodniu), a także u pacjentów TE, u których w 8. tygodniu leczenia stwierdzono HCV-RNA.

Różnice odnośnie czasu trwania terapii BOC pomiędzy schematem rejestracyjnym a warunkami badania RCT dotyczyły dwóch pozostałych podgrup tj. pacjentów TN z wykrywalną wirerią w 8. tygodniu (oraz niewykrywalną w 24. tygodniu) oraz pacjentów TE z niewykrywalną wirerią w 8. i 24. tygodniu. W obu przypadkach schemat rejestracyjny po 4-tygodniowym okresie wstępnym PegIFNα + RBV, zakładał 32 tygodniowe stosowanie BOC, z 12-tygodniowym okresem terapii

podstawowej (PegIFN α + RBV). W badaniach klinicznych u pacjentów TN z wiremią w 8. tygodniu zakładano krótsze stosowanie BOC (przez 24 tygodnie) oraz dłuższą terapię podstawową (20 tygodni). Z kolei wśród pacjentów TE, zgodnie z ChPL, po 4-tygodniowym okresie wstępnym oraz 32-tygodniowym okresie stosowania terapii potrójnej, następuje 12-tygodniowy okres stosowania terapii podstawowej, którego nie było w badaniu RESPOND-2.

Szczegółowe zestawienie porównawcze schematów leczenia z wykorzystaniem BOC stosowanych w badaniach klinicznych ze schematami przedstawionymi w ChPL przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 13).

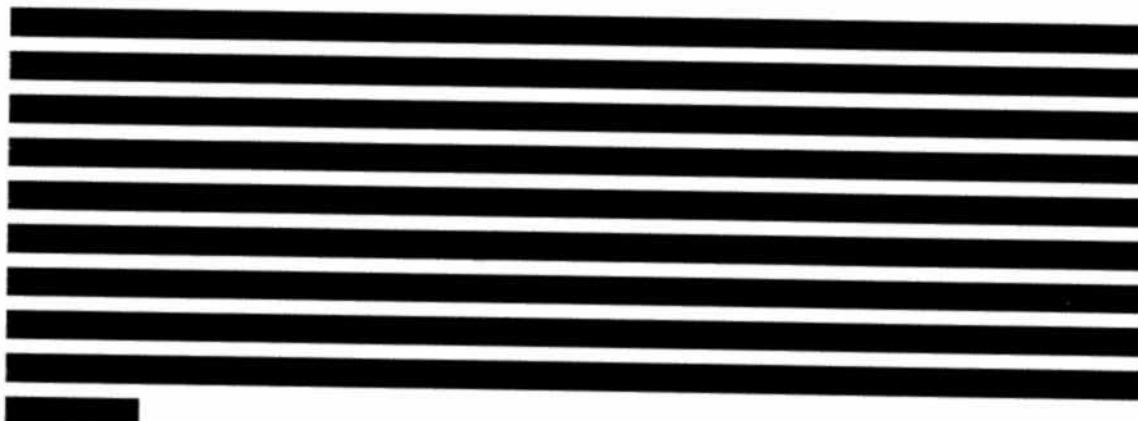
The table content is completely redacted with black bars, obscuring all text and data within the table structure.

Tabela 13.
Porównanie schematów terapii trójlekowej z BOC pomiędzy badaniami randomizowanymi i ChPL

Populacja	Schematy terapii według ChPL				Schematy zastosowane w badaniach III fazy				Porównanie schematów według ChPL oraz RCT
	Obecność HCV-RNA		Czas trwania terapii		Obecność HCV-RNA		Czas trwania terapii		
	8 tyg.	24 tyg.	8 tyg.	24 tyg.	8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.		
Pacjenci TN (SPRINT-2)	NIE	NIE	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5. do 28. tyg.)	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5. do 28 tyg.)	NIE ^a	ND ^b	NIE	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5. do 28 tyg.)	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV DNA Schemat leczenia: spójny
	TAK	NIE	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5. do 36. tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48 tyg.)	48 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5 do 28. tyg.), a następnie PR przez 20 tyg. (od 29 do 48 tyg.)	TAK ^a	ND ^b	NIE	48 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5 do 28. tyg.), a następnie PR przez 20 tyg. (od 29 do 48 tyg.)	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV DNA Schemat leczenia: niespójny, w RCT krótsze leczenie BOC (o 8 tyg) i dłuższe stosowanie wyłącznie PR (o 8 tyg.)
Pacjenci TE (RESPOND-2)	NIE	NIE	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB + BOC przez 32 tyg. (od 5. do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48 tyg.)	36 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.)	NIE	NIE	ND ^b	36 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.)	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV DNA w 12. tyg leczenia (12 tyg wcześniej niż w ChPL) Schemat leczenia: niespójny, w RCT krótsze stosowanie wyłącznie PR (o 12 tyg.)
	TAK	NIE	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48 tyg.)	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37 do 48 tyg.)	TAK	NIE	ND ^b	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37 do 48 tyg.)	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV DNA w 12. tyg leczenia (12 tyg wcześniej niż w ChPL) Schemat leczenia: spójny

a) wynik dla wszystkich oznaczeń przeprowadzonych w okresie od 8. do <24. tyg. (tj.: 8., 10., 12., 16. i 20. tyg. leczenia); b) nie stanowi osobnego kryterium dla określenia dalszego leczenia; PRB – terapia trójlekowa; PegIFNα + RBV + BOC; PR – terapia dwulekowa PegIFNα + RBV

3.3. Efektywność terapii



3.3.1. Badania randomizowane

Wyniki dotyczące efektywności oraz profilu bezpieczeństwa dla pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) określono na podstawie badania klinicznego SPRINT-2 (Tabela 14). Z uwagi na fakt, że w badaniu SPRINT-2 przeprowadzono randomizację pacjentów ze względu na rasę, w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie wyniki dla kohorty pacjentów z grupy *non-black* (95% tej grupy stanowili pacjenci rasy kaukaskiej [14]), ze względu na jej zgodność z charakterystyką kohorty pacjentów z niniejszej analizy.

Ryzyko względne uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów TN w grupie PR4/PRB24+PR20 względem grupy kontrolnej PR48 wyniosło 1,66 [1,42; 1,94] a dla grupy PR4/PRB44 względem grupy kontrolnej 1,70 [1,46; 1,99]. Ponieważ w niniejszej analizie zawężono się do pacjentów z kohorty *non-black*, oszacowany wskaźnik RR różni się od wartości przedstawionej w analizie efektywności klinicznej.

Tabela 14.
Efektywność i profil bezpieczeństwa schematów terapeutycznych z badania SPRINT-2

Punkt końcowy	Schemat terapeutyczny		
	PR48 (n=311)	PR4/PRB24+PR20 (n=316)	PR4/PRB44 (n=311)
Odsetek pacjentów z EOT	56,6%	74,4%	77,5%
Odsetek pacjentów z SVR	40,2%	66,8%	68,5%
Odsetek pacjentów z wiramią wykrywalną w 24. tygodniu terapii ^a	29,6%	13,3%	10,6%
Odsetek pacjentów leczonych przez 28 tygodni ^b	–	46,5%	–

Punkt końcowy	Schemat terapeutyczny		
	PR48 (n=311)	PR4/PRB24+PR20 (n=316)	PR4/PRB44 (n=311)
Średni czas trwania terapii przed dyskontynuacją (liczba dni)	125,3	110,9	141,5
Odsetek pacjentów z anemią	29,5%	49,5%	49,2%
Odsetek pacjentów z anemią leczonych EPO	81,3%	87,4%	88,3%

a) spośród pacjentów, którzy nie przerwali leczenia przed 24. tygodniem; b) w związku z niewykrywalnym HCV-RNA w 8. i 24. tygodniu leczenia

Wyniki dotyczące efektywności oraz profilu bezpieczeństwa dla pacjentów wcześniej leczonych (TE) określono na podstawie badania klinicznego RESPOND-2 (Tabela 15).

Ryzyko względne uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów TE w grupie PR4/PRB32+PR12 względem grupy kontrolnej PR48 wyniosło 2,76 [1,78; 4,29] a dla grupy PR4/PRB44 względem grupy kontrolnej 3,13 [2,02; 4,84].

Tabela 15.
Efektywność i profil bezpieczeństwa schematów terapeutycznych z badania RESPOND-2

Punkt końcowy	Schemat terapeutyczny		
	PR48 (n=80)	PR4/PRB32+PR12 (n=162)	PR4/PRB44 (n=161)
Odsetek pacjentów zEOT	31,3%	70,4%	77,0%
Odsetek pacjentów z SVR	21,3%	58,6%	66,5%
Odsetek pacjentów z wiremią wykrywalną w 12. tygodniu terapii ^a	61,3%	22,2%	18,0%
Odsetek pacjentów leczonych przez 36 tygodni ^b	–	45,7%	–
Średni czas trwania terapii przed dyskontynuacją (liczba dni)	76,5	99,1	177,9
Odsetek pacjentów z anemią	20,0%	43,2%	46,0%
Odsetek pacjentów z anemią leczonych EPO	100%	94,3%	100%

a) spośród pacjentów, którzy nie przerwali leczenia przed 24. tygodniem; b) w związku z niewykrywalnym HCV-RNA w 8. i 24. tygodniu leczenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

Zgodnie z zapisami programu lekowego, do terapii trójlekowej kwalifikować będą się m.in. pacjenci wcześniej nieleczeni, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T oraz włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

Skuteczność terapii trójlekowej z boceprewirem w zależności od występowania polimorfizmu IL 28-B określono w analizie post-hoc badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2 [42]. Szczegółowe wyniki w tym zakresie przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [7]. Spośród 1048 osób, które ukończyły fazę *lead-in* w badaniu SPRINT-2, informacje o polimorfizmie IL 28-B dostępne były dla 653 (62%) osób. U 123 (19%) pacjentów wykryto genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Porównanie skuteczności terapii trójlekowej w badaniu SPRINT-2 oraz podgrupie pacjentów z rs 12979860 IL 28 T/T przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Skuteczność schematów ocenianych w badaniu SPRINT-2 w podgrupie pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR					
	Razem			Genotyp TT		
	F0/1/2	F3/4	Łącznie	F0/1/2	F3/4	Łącznie
PR48	123/328 (38%)	9/24 (38%)	137/363 (38%)	8/35 (23%)	1/1 (100%)	10/37 (27%)
PR4/PRB24+PR20	213/319 (67%)	14/34 (41%)	233/368 (63%)	20/32 (62%)	1/5 (20%)	23/42 (55%)
PR4/PRB44	211/313 (67%)	22/42 (52%)	242/366 (66%)	22/38 (58%)	4/6 (67%)	26/44 (59%)

W niniejszej analizie wyniki w zakresie opłacalności terapii trójlekowej w tak zdefiniowanej subpopulacji uzyskano na podstawie badania SPRINT-2. Odsetki pacjentów uzyskujących SVR przyjęto na poziomie wyników uzyskanych dla całej grupy pacjentów z rs 12979860 IL 28 T/T (Tabela 24), a wszystkie pozostałe parametry – takie jak dane dotyczące bezpieczeństwa (anemia), czy uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej w kolejnych tygodniach terapii – przyjęto na poziomie identycznym jak w całej populacji pacjentów z badania SPRINT-2, gdyż nie było możliwe

wyodrębnienie podgrupy pacjentów z rs 12979860 IL 28 T/T. Ze względu na niższą skuteczność porównywanych schematów terapeutycznych w tej grupie pacjentów, założenie takie z dużym prawdopodobieństwem prowadzi do przeszacowania kosztów leczenia przeciwwirusowego (im więcej pacjentów nie odpowiada na wcześniejszym etapie tym krócej – przeciętnie – będzie trwała terapia).

Ponadto sposób raportowania danych z analizy post-hoc nie umożliwił określenia skuteczności dla pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera – w badaniu raportowano wyniki w grupach 0–2 oraz 3–4 wg METAVIR. Wobec powyższego skuteczność przyjęto na poziomie odpowiadającym wszystkim analizowanym pacjentom, a określenia struktury zwłóknienia dokonano jedynie na etapie ustalania początkowego rozkładu kohorty w modelu.

3.4. Progresja choroby

Kohorta pacjentów rozpoczynająca leczenie przemieszcza się w kolejnych cyklach modelu pomiędzy poszczególnymi stanami (F1, F2, F3, CC, DC, HCC, LT, zgon). U części pacjentów leczonych przeciwwirusowo osiągnięty zostaje pozytywny efekt leczenia w postaci SVR, natomiast u innych – w razie nieskuteczności terapii – będzie występować progresja choroby. Na początku przejawiać się ona będzie w postaci progresji zwłóknienia wątroby (F1–F3), które może zakończyć się wystąpieniem wyrównanej marskości wątroby (CC). Istnieje również ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C, takich jak niewyrównana marskość wątroby (DC) lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). W przypadkach obu wymienionych powikłań, stan zdrowia pacjenta może być na tyle poważny, że niezbędne będzie wykonanie przeszczepu wątroby (LT). Na każdym etapie leczenia dodatkowo występuje ryzyko zgonu, bądź to wyłącznie z przyczyn naturalnych, bądź też z przyczyn związanych z chorobą wątroby.

W modelu przyjęto założenie, że u pacjentów w stanach F1–F3, u których uzyskano SVR, rozwój włóknienia zostaje zahamowany i tym samym u takich pacjentów nie rozwinie się marskość wątroby. Pacjenci z marskością wątroby w chwili uzyskania SVR narażeni są na zwiększone ryzyko wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jednak ryzyko to jest mniejsze, niż w przypadku pacjentów, u których nie udaje się uzyskać SVR. Takie założenia uzasadnione są badaniami klinicznymi, w których obserwowano zatrzymanie rozwoju włóknienia wątroby a nawet poprawę w zakresie stopnia zwłóknienia w wyniku uzyskania SVR u pacjentów bez marskości wątroby [43, 44].

W dalszej części rozdziału opisano źródła danych, na podstawie których oszacowano tempo rozwoju włóknienia wątroby i występowania powikłań przewlekłego WZW-C. Badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby odnaleziono poprzez systematyczne przeszukania baz informacji medycznej (zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 18.1).

3.4.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby

Jednym z badań odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania baz danych informacji medycznej (por. rozdział 18.1) badań była praca Thein 2008 [27], której autorzy przeprowadzili przegląd (również w sposób systematyczny) publikacji dotyczących rozwoju zwłóknienia wątroby, opublikowanych do sierpnia 2008 roku. Celem pracy była estymacja prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zaawansowania zwłóknienia przy wykorzystaniu metody MMLE (estymacja metodą największej wiarygodności z wykorzystaniem łańcuchów Markowa). Odnaleziono 95 badań spełniających kryteria włączenia, przeprowadzonych wśród 33 121 pacjentów. W odróżnieniu od poprzednich prac o takiej samej tematyce (np. Frejman 2001 [45]) wykorzystanie metody MMLE pozwoliło oszacować prawdopodobieństwa zależne od stanu zdrowia pacjentów.

Publikacja Thein 2008 była najnowszym odnalezionym kompleksowym opracowaniem dotyczącym prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby i z tego też względu wykorzystano ją jako źródło danych o progresji zwłóknienia wątroby. Ponadto należy również odnotować, że prawdopodobieństwa progresji z pracy Thein 2008 zostały ocenione jako wiarygodne przez grupę ekspertów powołanych przez NICE w celu oceny wniosku o refundację boceprewir w Wielkiej Brytanii. [46]

W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami F0–CC z badania Thein 2008 (Tabela 25). Przedstawiono wyniki dla modelu efektów losowych ze względu na znaczną heterogeniczność badań włączonych do analizy.

Tabela 25.
Prawdopodobieństwa progresji zwłóknienia wątroby (Thein 2008)

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
F0→F1	0,117 (0,007)
F1→F2	0,085 (0,005)
F2→F3	0,120 (0,006)
F3→CC	0,116 (0,006)

3.4.2. Niewyrównana marskość wątroby

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji choroby ze stanu CC do stanów DC lub HCC przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących omawianego zagadnienia. W rezultacie dokonanego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed), odnaleziono 107 publikacji (por. rozdział 18.1.2), spośród których tylko jedno badanie spełniło kryteria włączenia do analizy, tj. było przeglądem systematycznymi, w którym analizowano historię naturalną WZW-C w populacji pacjentów z wyrównaną marskością wątroby: Alazawi 2010 [25].

Celem pracy Alazawi 2010 było przedstawienie naturalnej progresji choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C i CC. Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury (baza MEDLINE,

data ostatniego przeszukania: 10 kwietnia 2010 r.), a wyszukiwanie zawężono do badań klinicznych i metaanaliz dotyczących populacji pacjentów z CC. Ostatecznie uwzględniono 13 badań, na podstawie których zestawiono dane dotyczące m.in. częstości występowania wodobrzusza, krwawienia z żylaków przełyku, encefalopatii wątrobowej oraz żółtaczki w postaci rocznego ryzyka. Taki sposób prezentacji danych nie odpowiada jednak potrzebom dostosowywanego modelu, w którym należy uwzględnić prawdopodobieństwo wystąpienia dekompensacji czynności wątroby, czyli ryzyko wystąpienia pierwszego z wymienionych zdarzeń. W związku z powyższym, odpowiednich danych poszukiwano bezpośrednio w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26). W analizie przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC wynosi 4,3% rocznie, co odpowiada średniej z przedstawionych wartości.

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby

Badanie	N	Roczne prawdopodobieństwo DC
Bruno 2009 [47]	324	3,7%
Fattovich 1997 [48]	355	3,9%
Hu 1999 [49]	112	4,4%
Serfaty 1998 [50]	103	5,4%
Toshikuni 2009 [51]	152	5,6%
Średnia (SE)	209	4,3% (0,6%)

3.4.3. Rak wątrobowokomórkowy

Roczne ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (CC) zostało opracowane na podstawie wyników przeglądu Alazawi 2010 [25], opisanego szczegółowo w rozdziale 3.4.2. Raportowane roczne ryzyko w populacji pacjentów z CC wyniosło (na podstawie 12 badań) 3,36% rocznie (Tabela 27).

Tabela 27.
Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z CC

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne ryzyko wystąpienia HCC (%)
Benvegna 2004 [52]	312	2,69
Bruno 2009 [47]	158	2,33
Degos 2000 [53]	416	2,54
Fattovich 2002 [54]	136	2,49
Gramenzi 2001 [55]	72	5,50
Hu 1999 [49]	112	1,79
Mazella 1996 [56]	92	3,49

Okanoue 1999 [57]	55	7,14
Sangiovanni 2006 [58]	214	3,34
Serfaty 1998 [50]	103	3,24
Shiratori 2005 [59]	74	6,96
Toshikuni 2009 [51]	152	5,60
Średnia (SE)	158	3,36 (0,4)

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów będących w stanie DC określono na podstawie publikacji Planas 2004 [26] odnalezionej poprzez systematyczne przeszukanie bazy danych MEDLINE (por. rozdział 18.1.3). Badaną populację stanowiło 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną dekompenzacją czynności wątroby), u których nie stwierdzono HCC. Raportowano także wyniki dotyczące wystąpień HCC oraz śmiertelność. Publikacja Planas 2004 była jedyną publikacją, na podstawie której możliwe było oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z DC. Zgodnie z opublikowanymi danymi, w ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC. Odpowiada to rocznemu prawdopodobieństwu zajścia omawianego zdarzenia na poziomie 0,068. (Tabela 28)

Tabela 28.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
DC→HCC	0,068 (0,009)

3.4.4. Przeszczep wątroby

Zgodnie z założeniami modelu poszukiwano danych o rocznym prawdopodobieństwie otrzymania przeszczepu wątroby przez pacjentów z DC i HCC. Jedyne polskie dane dotyczące przeszczepów wątroby odnaleziono na stronie internetowej polskiego Centrum Organizacyjno-Koordinacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” [60]. W corocznych biuletynach podawana jest liczba przeszczepów wątroby oraz liczba pacjentów oczekujących na przeszczep według wskazań. Jak wynika z danych z lat 2006–2010 corocznie na listę oczekujących na przeszczep wątroby wpisywanych jest 270–350 pacjentów. Spośród wszystkich oczekujących, a także spośród pacjentów, u których wykonano przeszczep, co 4. jest zakażony wirusem HCV, u zaledwie kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (Tabela 29).

Tabela 29.
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu

Rok	Liczba oczekujących	Nowi pacjenci	Wskazanie			Liczba przeszczepów
			HCV	HCV i inne ^a	HCV + HCC	
2010	515	345	–	–	–	237
2009	441	318	83/441 (18%)	113/441 (26%)	18/441 (4%)	236
2008	439	274	40/245 (16%)	56/245 (23%)	6/245 (2%)	245
2007	420	269	31/196 (16%)	47/196 (24%)	5/196 (3%)	196
2006	417	311	33/200 (17%)	52/200 (26%)	2/200 (1%)	200

a) uwzględnia także pacjentów z HCV i bez chorób współistniejących

W ramach oceny odsetka pacjentów u których wykonywany jest przeszczep wątroby przeanalizowano również badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (por. rozdział 18.1.3). Wyniki dotyczące przeszczepów przeprowadzonych wśród pacjentów z DC lub HCC przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Odsetek pacjentów z DC i/lub HCC, u których przeprowadzono przeszczep wątroby

Publikacja	Liczba przeszczepów	Liczba z DC i/lub HCC pacjentów ogółem	Odsetek przeszczepów
Planas 2004	5	200	2,5%
Fattovich 1997	6	94	6,4%
Sangiovanni 2006	5	68	7,4%
Benvegna 2004	7	101	6,9%
Serfaty 1998	3	26	11,5%
Bruno 2009	9	131	6,9%
Gramenzi 2004	4	52	7,7%

Z danych zaprezentowanych w powyższej tabeli nie można jednak wyznaczyć rocznego prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu ze względu na brak danych dotyczących okresu obserwacji analizowanych grup pacjentów.

W publikacji Bennet 1997 [61] oszacowano, że roczne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu wątroby przez pacjenta z DC wynosi 3,1% w USA. W analizie ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach niemieckich (Siebert 2003 [28]) uwzględniono mniejszą liczbę transplantacji *per capita* w Niemczech porównaniu z USA, przyjmując roczne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu przez pacjentów z DC na poziomie 2,2%. Ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych pozwalających na przeprowadzenie podobnego oszacowania w Polsce, w analizie przyjęto 2,2% jako przybliżenie prawdopodobieństwa transplantacji u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Takie prawdopodobieństwo wydaje się być zgodne z wynikami badań przeprowadzonych w USA. Według SRTR (*Scientific Registry of Liver Transplant Recipients*) od 1999 do 2007 roku liczba biorców zainfekowanych HCV wzrosła do rekordowego poziomu 2481 w 2006 roku i pozostała na stosunkowo stabilnym poziomie ok. 2400 przeszczepów rocznie [62]. Ponadto, jak wynika z badania Davis 2010 [63], rozpowszechnienie DC związanej z zakażeniem HCV wzrosło po 1995 roku do poziomu 103 117 chorych. Na podstawie tych danych roczne prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjenta z DC wynosi 2,33% (2400/103 117 osób).

W analizie przyjęto, że prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjentów z HCC jest takie samo jak dla pacjentów z DC. Odnalezione badania wskazują na znaczne ryzyko wystąpienia nawrotu zakażenia u pacjentów po transplantacji wątroby. [64, 65] Ze względu na fakt, że przeszczepy wątroby wykonywane są u względnie niewielkiego odsetka pacjentów, w analizie przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci po przeszczepie nie będą powtórnie rozpoczynali terapii przeciwwirusowej.

Tabela 31.
Prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepu przyjęte w analizie

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
DC→LT	
HCC→LT	0,022 (0,004)

3.4.5. Progresja u pacjentów z SVR

W dostosowywanym modelu uwzględniono możliwość wystąpienia HCC lub DC u pacjentów z CC, u których leczenie przeciwwirusowe było skuteczne, tj. którzy uzyskali SVR. Danych dotyczących ryzyka progresji CC u pacjentów z SVR poszukiwano w opracowaniach wtórnych zindeksowanych w bazie MEDLINE. Przeprowadzono systematyczne przeszukanie, zastosowaną strategię przedstawiono w aneksie (por. rozdział 18.1.2). Spośród 107 prac tylko jedna – Ng 2011 [29] – była przeglądem systematycznym, w którym oceniano wpływ SVR na występowanie ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C (DC, HCC).

W pracy Ng 2011 porównywano m.in. ryzyko progresji choroby u pacjentów z przewlekłym WZW-C, u których leczenie przeciwwirusowe zakończyło się powodzeniem (uzyskano SVR) z ryzykiem w grupie pacjentów leczonych nieskutecznie (bez SVR). Przegląd systematyczny prac opublikowanych w okresie od stycznia 1991 do marca 2011 roku przeprowadzono w bazie MEDLINE. Kryteria włączenia uwzględniały: przedstawienie informacji o czasie utrzymywania się SVR lub informacji o wpływie SVR na ryzyko wystąpienia HCC, DC oraz na przeżycie chorych. Uwzględniano także badania, w których opisywano czas utrzymywania się SVR. Z analizy wykluczano natomiast badania, w których okres obserwacji był mniejszy od 2 lat oraz badania, w których planowany czas trwania leczenia różnił się od ogólnie przyjętych standardów.

Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z SVR i CC

W przeglądzie Ng 2011 odnaleziono 3 publikacje dotyczące wystąpienia nowych przypadków HCC u pacjentów z CC, którzy osiągnęli SVR (Hirakawa 2008 [66], Mallet 2008 [67], Cardoso 2010 [68]).

Jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania Hirakawa 2008 było występowanie SVR, w związku z czym badanie to nie dostarczało informacji o ryzyku względnym wystąpienia HCC (brak grupy kontrolnej). Wyniki pozostałych dwóch badań poddano metaanalizie, w celu uzyskania ilorazu szans (OR) wystąpienia HCC u pacjentów z SVR względem pacjentów bez SVR. Metaanaliza wyników wykazała, że iloraz szans uzyskany na podstawie obu badań wyniósł 0,302 [0,145; 0,631] (Tabela 33). Oznacza to, że szansa na wystąpienie komplikacji wśród pacjentów bez SVR wynosi 3:1 względem pacjentów z SVR.

Tabela 32.
Iloraz szans wystąpienia HCC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR

Rodzaj progresji	OR [CI95%]	SE(ln)
SVRCC→HCC	0,302 [0,145; 0,631]	0,376

Ryzyko wystąpienia DC u pacjentów z SVR i CC

W przeglądzie systematycznym Ng 2011 odnaleziono 3 publikacje, w których raportowano liczbę pacjentów z SVRCC, u których wystąpiła DC (Bruno 2001 [69], Trapero-Marugan 2011 [70], Iacobellis 2007 [71]). Metaanaliza wyników wymienionych badań nie była jednak możliwa ze względu na fakt, że wyłącznie w publikacji Iacobellis 2007 opisano pacjentów, u których nie uzyskano SVR. Iloraz szans wystąpienia DC w tym badaniu wyniósł 0,336 [0,089; 1,271] (Tabela 33).

Tabela 33.
Iloraz szans wystąpienia DC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR

Rodzaj progresji	OR [CI95%]	SE(ln)
SVRCC→DC	0,336 [0,089; 1,271]	0,679

Kompilacja danych

Współczynniki ilorazów szans przedstawione w Tabeli 32 i Tabeli 33 zastosowano do prawdopodobieństw przejść CC→HCC oraz CC→DC wyznaczonych dla populacji pacjentów bez SVR, które wyniosły odpowiednio 3,4% i 4,3% (Tabela 26, Tabela 27).

Błędy standardowe dla prawdopodobieństw progresji u pacjentów z SVR wyznaczono z wykorzystaniem metody bootstrappingu. Wylosowano 100 000 par liczb z rozkładów dla prawdopodobieństw wystąpienia HCC/DC u pacjentów z CC i bez SVR oraz rozkładów dla OR. Dla każdej takiej pary wyznaczone zostały następnie prawdopodobieństwo wystąpienia HCC/DC

u pacjentów z CC i SVR. Wariancję i przedziały ufności wyznaczono na podstawie tak otrzymanej próbki 100 000 prawdopodobieństw. Na potrzeby przeprowadzonych symulacji przyjęto rozkład lognormalny dla OR oraz rozkład beta dla prawdopodobieństw progresji u pacjentów bez SVR o parametrach odpowiadających danym z badań. Wyestymowane wartości prawdopodobieństw oraz ich błędy standardowe przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Prawdopodobieństwa progresji choroby u pacjentów z CC i SVR

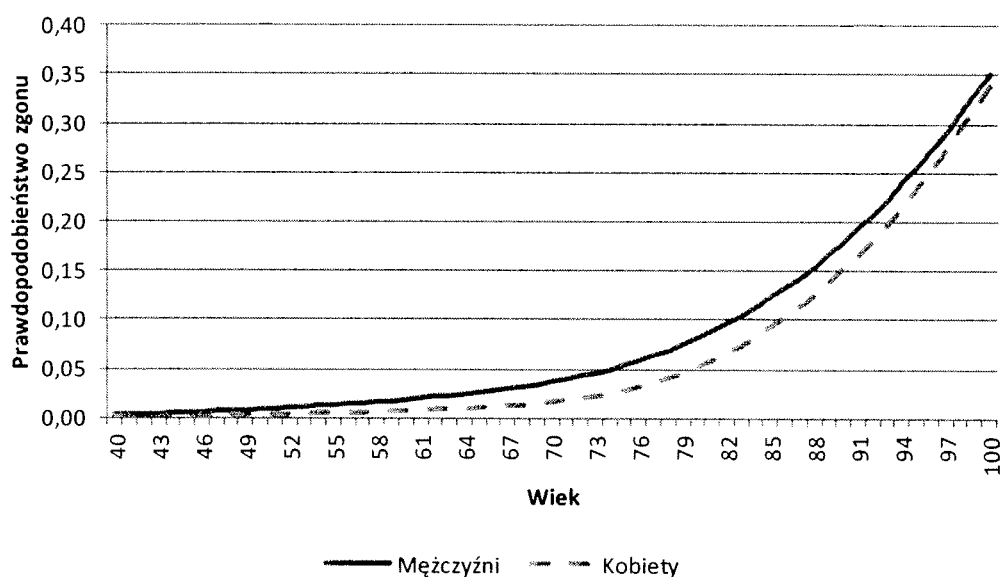
Progresja	Prawdopodobieństwo przejścia (SE)
SVRCC→HCC	0,011 (0,005)
SVRCC→DC	0,015 (0,014)

3.5. Śmiertelność

3.5.1. Złóknienie i wyrównana marskość wątroby

Śmiertelność pacjentów bez cech dekomensacji czynności wątroby przyjęto na poziomie śmiertelności populacji ogólnej polski – tj. założono, że w tym stadium choroby nie występuje zwiększone ryzyko zgonu z powodu przewlekłego WZW-C. W modelu zaimplementowano roczne prawdopodobieństwa zgonu z podziałem na płeć oraz wiek pacjentów uzyskane z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2010 rok [72]. Prawdopodobieństwo zgonu przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 2).

Wykres 2.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku



3.5.2. Niewyrównana marskość wątroby

Prawdopodobieństwo zgonu z powodu DC określono na podstawie publikacji Planas 2004 [26] odnalezionego poprzez systematyczne przeszukanie bazy danych MEDLINE (por. rozdział 18.1.3). Badaną populację stanowiło 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną dekomensacją czynności wątroby), u których nie stwierdzono HCC. Była to jedyna odnaleziona publikacja, w której opublikowano dane umożliwiające oszacowanie śmiertelności z powodu DC.

Zgodnie z analizą przeżycia pacjentów z DC, prawdopodobieństwo zgonu w ciągu pierwszego roku od wystąpienia objawów wynosiło 0,182 a prawdopodobieństwo 5-letnie odpowiednio 0,492, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo w kolejnych latach w wysokości 0,112 (Tabela 35).

Tabela 35.
Śmiertelność z powodu DC w pierwszym i kolejnych latach od pojawienia się objawów

Parametr	Prawdopodobieństwo	SE
Śmiertelność z powodu DC (pierwszy rok)	0,182	0,027
Śmiertelność z powodu DC (kolejne lata)	0,112	0,014

3.5.3. Rak wątrobowokomórkowy

Odnaleziono 3 prace raportujące wyniki rejestrów dotyczących śmiertelności związanej z HCC: El Serag 2011 [31], Olivier 2010 [73], Borie 2008 [74].

Borie 2008 prezentuje wyniki badania populacyjnego przeprowadzonego we Francji. W okresie 1997-1998 zarejestrowano 1007 pacjentów z HCC, u 79% zdiagnozowanych występowała marskość wątroby. 5-letnie przeżycie wśród wszystkich chorych wyniosło 7%, co odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 0,41.

W pracy Olivier 2010 przeanalizowano 729 przypadków HCC zdiagnozowanych w latach 1990–2002. U 90% chorych występowała marskość wątroby, która wywołana była przez wirus HCV u 1 na 8 chorych. Roczne przeżycie wyniosło 37%, dwuletnie 24%, a trzyletnie 16%. Trzyletnie przeżycie implikuje roczne prawdopodobieństwo zgonu na poziomie 0,46.

W pracy El-Serag 2011 przeanalizowano przeżycie 1480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) zdiagnozowanych w latach 1997–2007. Przeżycie roczne i trzyletnie wynosiło odpowiednio 43% i 19%. Roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosiło 0,421 (na podstawie przeżycia po 3 latach).

Wyniki wszystkich trzech odnalezionych prac w zakresie prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC są zbliżone, w analizie wykorzystano dane z publikacji El-Serag 2011, ponieważ zostało przeprowadzone na największej liczbie chorych oraz było najbardziej aktualne – biorąc pod uwagę czas diagnozy HCC (Tabela 36). Parametr określający prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC nie został uwzględniony w probabilistycznej analizie wrażliwości ze względu na niewielką wariancję wynikającą z dużej liczebności badanych.

Tabela 36.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

Parametr	Prawdopodobieństwo
Śmiertelność z powodu HCC	0,421

3.5.4. Przeszczep wątroby

Śmiertelność po przeszczepie wątroby określono na podstawie wyników Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR). [32] W tworzeniu ELTR bierze udział 145 ośrodków transplantacyjnych z 25 państw europejskich, w tym 4 ośrodki z Polski. Szacuje się, że rejestr ten uwzględnia dane dotyczące 95% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie. W latach 1968–2009 zebrano informacje o 87 964 przeszczepach, uwzględniając aspekty takie jak wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne.

Wyniki rejestru dostępne są w postaci slajdów na stronie internetowej ELTR i obejmują dane za okres od 1988 do końca 2010 roku. W tym czasie wykonano 86 764 przeszczepów wątroby, z czego 19 646 (23%) z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusowym i 10 757 (13%) z powodu raka wątrobowokomórkowego. W ciągu roku od przeszczepu zmarło 18% biorców z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym lub z nowotworem (Tabela 37). Śmiertelność w kolejnych latach była niższa niż w pierwszym roku i wynosiła średniorocznie 4,2% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 7,9% dla pacjentów z nowotworem (na podstawie przeżycia 5-letniego, Tabela 38).

Tabela 37.
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	N	Przeżycie po przeszczepie wątroby				
		1 rok	3 lata	5 lat	8 lat	10 lat
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	19 574	82%	74%	69%	63%	59%
Nowotwór ^a	12 544	82%	66%	59%	51%	46%

a) 86% przypadków stanowił HCC

Tabela 38.
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie (SE)	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	18%	4,2%
Nowotwór	18%	7,9%

W Polsce dane dotyczące przeszczepów wątroby raportowane są w biuletynach Poltransplantu [75]. Najnowsze wydanie opracowano w marcu 2011 roku, obejmuje ono dane za okres od 1998 do 2010 roku [60]. Dane dotyczące przeżycia prezentowane są w postaci odsetka pacjentów przeżywających 3, 12, 36 i 60 miesięcy po przeszczepie, ponadto przedstawiane są łącznie dla wszystkich przeszczepów wątroby, niezależnie od wskazania (Tabela 39). Z danych ELTR wynika, że zróżnicowanie śmiertelności ze względu na wskazanie do przeszczepu jest znaczne: np. 5-letnie przeżycie biorców z marskością wątroby wywołaną zakażeniem wirusowym wynosi 69%, podczas gdy u biorców z pierwotną marskością żółciową odsetek przeżywających 5 lat wynosi 80%. [32] 5-letnie przeżycie wszystkich polskich pacjentów (niezależnie od wskazania) wynosi 75% (Tabela 39), według danych ELTR okres taki – niezależnie od wskazania do przeszczepu – przeżywa 79% dzieci i 70% dorosłych [32]. Wydaje się, że przeżycie po przeszczepie wątroby obserwowane w Polsce nie odbiega w znaczący sposób od średniej europejskiej, w związku z czym wykorzystanie danych z ELTR nie ogranicza wiarygodności modelowania choroby w niniejszej analizie.

Tabela 39.
Porównanie polskich i europejskich danych dotyczących przeżycia po przeszczepie wątroby

Rok po przeszczepie	Dane Poltransplant ^a			ELTR: marskość wywołana HCV	ELTR: HCC
	N	N przeżywających	Przeżycie	Przeżycie	Przeżycie
1	1249	1076	86%	82%	82%
3	846	685	81%	74%	66%
5	481	363	75%	69%	59%

a) przeszczep od zmarłych dawców

W analizie ekonomicznej śmiertelność po przeszczepie wątroby ustalono na podstawie przeżycia pacjentów, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV. Ze względu na wyższą skuteczność terapii trójlewkowej z boceprewirem od terapii standardowej założenie takie jest konserwatywne względem alternatywnego – przyjęcia ryzyka zgonu odpowiadającego pacjentom u których przeszczep wykonano z powodu HCC. Wartości prawdopodobieństw przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

Parametr	Prawdopodobieństwo	SE
Śmiertelność po LT (1. rok)	0,180	0,003
Śmiertelność po LT (kolejne lata)	0,042	0,001

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

Boceprewir

Koszty boceprewiru uzyskano od Zamawiającego. Koszt 1 opakowania zawierającego 336 tabletek BOC (wystarczające na miesiąc leczenia przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL, tj. 3 x 800 mg na dobę) wynosi █████ zł (cena hurtowa), co oznacza że tygodniowa terapia będzie kosztowała 3560 zł.

Cenę hurtową wyznaczono przy założeniu 6% marży hurtowej, która obowiązywać będzie w 2013 roku. Począwszy od 2014 roku wysokość marży hurtowej zostanie obniżona do poziomu 5%, co przełoży się na niższe koszty stosowania boceprewiru. Cena tygodniowej terapii boceprewirem dla marży hurtowej 5% wyniesie █████ zł, czyli o █ zł mniej.

Tabela 41.
Koszty BOC uwzględnione w analizie ekonomicznej

Scenariusz	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Koszt tygodnia terapii [zł]
Analiza podstawowa	█████	█████	█████

VAT = 8%; marża detaliczna = 6%; 1 opakowanie zawiera 336 tabletek

PegIFNα + RBV

Zarówno PegIFNα2a, PegIFNα2b, jak i RBV finansowane są w ramach TPZ. Ceny jednostkowe tych substancji, uzyskane z zarządzenia Prezesa NFZ nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 roku [6] przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42). Przedstawione koszty są ponoszone w całości przez płatnika publicznego.

W poniższej tabeli (Tabela 43) zestawiono tygodniowe i całkowite koszty stosowania wyżej wymienionych leków.

Tabela 42.
Koszty jednostkowe PegIFNa i RBV

Substancja	Jednostka	Liczba punktów rozliczeniowych za jednostkę	Wartość punktu [zł]	Cena jednostkowa [zł]
PegIFNa2b	1 µg	0,5940	10	5,94
PegIFNa2a		0,4500		4,50
RBV	1 mg	Uwzględniono w cenie PegIFNa		

Tabela 43.
Koszty terapii PegIFNa i RBV

Substancja	Dawka	Koszt tygodniowej terapii [zł]	Czas trwania terapii w tygodniach	Całkowity koszt terapii [zł]
PegIFNa2b+RBV	1,5 µg / kg m.c. / tydz.	668	12	7 944
			24	15 887
			48	31 775
			72	47 662
PegIFNa2a+RBV	135 µg / tydz.	810	12	9 720
			24	19 440
			48	38 880
			72	58 320

Koszty PegIFNa2b obliczono dla pacjenta o masie ciała równej 75 kg (por. rozdział 3.1.3)

3.6.2. Koszty monitorowania

Monitorowanie terapii interferonami α finansowane jest w ramach TPZ. Roczny ryczałt za diagnostykę pacjenta stosującego PegIFNa wyceniono na 69 punktów rozliczeniowych. [76] Wartość punktu rozliczeniowego została ustalona na podstawie umów ze świadczeniodawcami na 2011 rok [77] i wynosi 51 zł. Roczny koszt monitorowania wynosi zatem 3518 zł. Świadczenia mogą być rozliczane jednorazowo (raz w roku) lub w częściach wykonanych. Przy założeniu 52 tygodni w roku, tygodniowy koszt monitorowania wynosi 68 zł (Tabela 44).

W analizie założono, że terapia trójlekowa będzie wymagała zbliżonej częstotliwości monitorowania jak terapia PegIFNa + RBV i w związku z tym koszty monitorowania nie ulegną zmianie.

Tabela 44.
Koszty monitorowania

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu [zł]	Koszt tygodniowy [zł]	Koszt roczny [zł]
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW-C PegIFNa, ryczałt roczny	69	51	68	3 518

3.6.3. Koszty stanów zdrowia

W dostosowywanym modelu ekonomicznym zostały uwzględnione następujące stany zdrowia związane z przewlekłym WZW-C:

- przewlekłe WZW-C: F1, F2, F3 – z podziałem na SVR oraz brak SVR,
- wyrównana marskość wątroby (CC) – z podziałem na SVR i brak SVR,
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT).

Pacjenci znajdujący się w powyższych stanach zdrowia, w szczególności tych związanych z późnymi powikłaniami przewlekłego WZW-C, wymagają wdrożenia kompleksowego leczenia. Oszacowanie kosztów tej terapii wymaga posiadania szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów, których poszukiwano w bazach informacji medycznych. Poszukiwano także badań kosztowych, których wykorzystanie w niniejszej analizie cechowałoby się mniejszą niepewnością niż próba oszacowania tych kosztów na podstawie wtórnych danych zaczerpniętych z literatury.

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed [78]) oraz GBL zidentyfikowano 2 publikacje, których autorzy wyznaczyli koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C w Polsce: Orlewska 2003 [37] i Simon 2006 [38] (szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie, rozdz. 18.1.1).

W badaniu Simon 2006 przeprowadzono analizę kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w szczególności wycena stanów zdrowotnych uwzględnia leki nierefundowane). Dane o zużyciu zasobów zebrano wśród 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999–2002. Średnia wieku pacjentów wynosiła 44 lata, 32% chorych zakażonych było genotypem 2 lub 3. U 15% pacjentów zdiagnozowano łagodne przewlekłe WZW-C, u 78% umiarkowane, a u 7% – marskość wątroby. Koszty wyznaczone w tym badaniu, zaktualizowane przy pomocy wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia, zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 45).

W badaniu Orlewska 2003 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w ramach której porównano PegIFN α 2a+RBV z IFN α 2b+RBV. W celu oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW-C przeprowadzono ankiety wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie oraz przeprowadzono retrospektywną analizę 140 chorych z dwóch ośrodków. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Koszty wyznaczono w cenach z 2003 roku, wartości zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 45). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (pacjent i płatnik publiczny), przy czym nie wyróżniono udziału obu płatników w kosztach całkowitych.

Nie odnaleziono prac, w których wyznaczono by koszty wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Na podstawie badań Simon 2006 oraz Orlewska 2003 także nie można było wyznaczyć udziału płatnika publicznego w kosztach całkowitych.

Tabela 45.
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań

Stan zdrowia	Koszt [zł]			
	Simon 2006	Orlewska 2003		
F1	767			
F2-F3	1 050	4 883		
CC	14 342	2 256		
DC	Wodobrzusze	Reagujące	10 136	44 932
		Oporne	20 712	
	Encefalopatia	1. rok	26 098	
		Kolejne lata	29 797	
	Krwawienie z żyłaków przełyku	1. rok	70 587	
		Kolejne lata	20 804	
	Średnia	1. rok	31 882	
		Kolejne lata	20 362	
HCC	18 291	46 466		
LT	Pierwszy rok: 208 089 Kolejne lata: 35 275	Pierwszy rok: 236 105 Kolejne lata: 39 508		

Oceniając tylko i wyłącznie metodykę badań Simon 2006 i Orlewska 2003 trudno wskazać, które z nich jest bardziej wiarygodne w kontekście niniejszej analizy. Koszty w pracy Orlewska 2003 są przeważnie większe niż w Simon 2006, za wyjątkiem stanu CC – najbardziej zaawansowanego stopnia zwłóknienia wątroby. Biorąc pod uwagę specyfikę choroby wydaje się, że koszty leczenia CC powinny być większe, niż w łagodniejszych stadiach zwłóknienia wątroby. W analizach kosztów z innych państw [28, 33, 79–86] różnica między kosztami stanów zwłóknienia wątroby i CC była 2-6-krotna, ponadto koszty stanów CC i HCC różniły się znacząco (nawet kilkudziesięciokrotnie). W świetle powyższych obserwacji koszty stanu CC w badaniu Simon 2006 wydają się być zawyżone (względem stanów F1–F3 oraz HCC).

Odnosząc względne relacje kosztów poszczególnych stanów z badań polskich do badań zagranicznych wybrano publikację Orlewska 2003 jako główne źródło danych kosztowych dla stanów zdrowia w niniejszej analizie.

Dla wszystkich stanów oprócz F1–F3 wykorzystano koszty z Orlewska 2003 zaktualizowane do cen z 2011 roku. Nie wykorzystano danych o wycenie stanów F1–F3 ze względu na brak informacji

o przyczynach różnicy w kosztach między stanami F1–F3 oraz wyrównaną marskością wątroby – koszt łagodniejszych stanów jest ponad dwukrotnie wyższy (4883 zł vs 2256 zł). Koszty związane z przewlekłym WZW-C bez marskości wątroby oszacowano na podstawie zużycia zasobów z badania Simon 2006: autorzy przyjęli 4 wizyty ambulatoryjne rocznie w stanie F1 oraz 6 wizyt w stanach F2 i F3; wszystkie leki przyjmowane w F1–F3 w Simon 2006 są nier refundowane, dlatego też nie zostały uwzględnione w wycenie stanów wykorzystanej w niniejszej analizie. Na potrzeby wyceny wizyt przyjęto, że są to wizyty u hepatologa. Wycena punktu dla świadczeń z zakresu hepatologii (umowy zawarte na 2012 rok) wyniosła średnio 9,34 zł [77], co w połączeniu z wyceną punktową wizyty (7 punktów, kategoria W12 – świadczenie specjalistycznego 2. typu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej [87]) oraz przyjętą liczbą wizyt w roku daje średnioroczne koszty w wysokości 262 zł dla stanu F1 oraz 392 zł dla stanów F2 i F3.

Tabela 46.
Oszacowanie kosztów stanów F1–F3 uwzględnionych w analizie

Stan	Liczba wizyt	Wycena punktowa	Wycena punktu [zł]	Koszt roczny [zł]
F1	4	7	9,34	262
F2–F3	6			392

Dane z Orlewska 2003 nie rozróżniają kosztów DC w pierwszym i kolejnych latach. W analizie założono, że koszty w pierwszym roku odpowiadają raportowanej wartości (tj. 44 932 zł po skorygowaniu wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia) a koszt w kolejnych latach wynosi 28 696 zł, tj. tyle, aby stosunek kosztów w kolejnych i pierwszym roku odpowiadał proporcji z Simon 2006.

Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan	Analiza podstawowa [zł]
SVR	0
F1	262
F2	392
F3	392
CC	2 256
DC	1. rok: 44 932 Kolejne lata: 28 696
HCC	46 466
LT	1. rok: 236 105 Kolejne lata: 39 508

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w zakresie kosztów stanów zdrowia przetestowano następujące scenariusze:

- zmniejszenie/zwiększenie kosztów stanów zdrowia o 20% względem analizy podstawowej (uzasadnienie: wykorzystane źródła danych kosztowych cechują się znaczną niepewnością ze względu na fakt, że badania te przeprowadzono w poprzedniej dekadzie; na podstawie samych badań niemożliwe było oszacowanie wariacji dla poszczególnych kategorii kosztowych wobec czego zakres zmienności przyjęto arbitralnie na poziomie 20%; tak duża zmienność kosztów pozwoli ująć znaczną niepewność z nimi związaną),
- koszty stanów zdrowia z badania Simon 2006 (uzasadnienie: badanie Simon 2006 stanowi jedyne odnalezione alternatywne źródło danych kosztowych WZW-C dla warunków polskich),
- koszt stanu CC zwiększony o 100% (uzasadnienie: ze względu na znaczną dysproporcję w kosztach związanych z tym stanem zdrowia w odnalezionych źródłach danych, opisanych w poprzednich akapitach, w analizie zbadano w jaki sposób opłacalność terapii trójlekowej zależy od kosztów leczenia marskości wątroby, zwiększając te koszty dwukrotnie – arbitralnie – względem analizy podstawowej),
- koszty stanów F0–F4 identyczne dla pacjentów z SVR i bez SVR (uzasadnienie: pacjenci ze zwłóknieniem wątroby mogą wymagać dodatkowego leczenia niezależnie od występowania zakażenia HCV; scenariusz ten ma na celu określenie jaka byłaby opłacalność terapii trójlekowej gdyby w początkowych stadiach choroby wątroby koszty nie były zróżnicowane ze względu na uzyskanie SVR).

W poniższej tabeli (Tabela 48) przedstawiono wartości kosztów stanów zdrowia przyjęte w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 48.
Wartości kosztów stanów zdrowia przyjęte w jednokierunkowych analizach wrażliwości

Scenariusz	Stan zdrowia							
	F1 (SVR) ^a	F2-F3 (SVR) ^a	CC (SVR) ^a	DC (1. rok)	DC (1+ lata ^b)	HCC	LT (1. rok)	LT (1+ lata ^b)
Podstawowy	262 (0)	392 (0)	2 256 (0)	44 932	28 696	46 466	236 105	39 508
Podstawowy 20%	210 (0)	314 (0)	1 805 (0)	35 946	22 957	37 173	188 884	31 606
Podstawowy +20%	314 (0)	470 (0)	2 707 (0)	53 918	34 435	55 759	283 326	47 410
Simon 2006	767 (0)	1 050 (0)	14 342 (0)	31 882	20 362	18 291	208 089	35 275
Koszt CC zwiększony o 100%	262 (0)	392 (0)	4 512 (0)	44 932	28 696	46 466	236 105	39 508
Koszty F1-F4 z SVR jak F1-F4 bez SVR	262 (262)	392 (392)	2 256 (2 256)	44 932	28 696	46 466	236 105	39 508

a) wartość w nawiasie oznacza naliczane koszty w sytuacji osiągnięcia SVR u pacjenta w danym stanie; b) kolejne lata po wystąpieniu zdarzenia

3.6.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej. W analizie rozważano wyłącznie występowanie anemii, która w badaniach klinicznych u znacznego odsetka pacjentów leczona była z wykorzystaniem erytropoetyny (EPO). Zgodnie z opiniami ekspertów, w przypadku wystąpienia anemii podczas terapii boceprewirem EPO w warunkach polskich stosowane będzie sporadycznie, dlatego też koszty EPO uwzględnione zostały wyłącznie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

EPO jest w Polsce w pełni refundowana w ramach TPZ leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i anemią – koszt 1000 IU EPO wynosi 38,57 zł. Zgodnie z wyceną punktową na rok 2011 zawartą w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapii koszt EPO został wyceniony identycznie jak w TPZ. [36] Koszty leczenia anemii z wykorzystaniem EPO u pozostałych pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia w ramach TPZ i chemioterapii mogą być rozliczane w ramach grup JGP – jednak ze względu na wysokie koszty leku należy oczekiwać, że sytuacja taka będzie miała miejsce sporadycznie.

Na potrzeby wyznaczenia kosztu leczenia anemii w analizie wrażliwości przyjęto, że koszt 1000 IU EPO będzie równy temu z TPZ / katalogu chemioterapii (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszty leczenia anemii z wykorzystaniem EPO

Substancja	Koszt 1000 IU [zł]	Dawka tygodniowa [IU]	Koszt tygodniowy [zł]
EPO – leczenie anemii	38,57	40 000	1 543

Dawka tygodniowa została ustalona na podstawie protokołów badań klinicznych SPRINT-2 i RESPOND-2.

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

Struktura modelu ekonomicznego wymaga uzyskania danych o użytecznościach następujących stanów zdrowia:

- przewlekłe WZW-C z podziałem na zwłóknienie wątroby w stopniach F1, F2, F3,
- wyrównana marskość wątroby (CC),
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT),
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).

Dodatkowo poszukiwano spadków użyteczności związanych z leczeniem przeciwwirusowym oraz spadków użyteczności związanych z anemią.

W celu odnalezienia wartości użyteczności powyższych stanów dokonano systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [78]). Poszukiwano tylko przeglądów systematycznych;

opracowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział 18.1.5). W wyniku jej zastosowania odnaleziono 235 prac, z których 5 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. W dalszym kroku wyselekcjonowano publikacje, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Nie uwzględniono badań porównujących użyteczności pacjentów osiągających i nie osiągających SVR (n = 3). Ostatecznie do dalszej analizy zakwalifikowano dwie publikacje: Thein 2005 [88] oraz McLernon 2008 [89].

Jedno z odnalezionych badań, Thein 2005, było przeglądem systematycznym prac oceniających jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36. Autorzy przeglądu wyznaczyli użyteczności stanów zdrowia na podstawie odnalezionych wyników SF-36 przy wykorzystaniu trzech opublikowanych algorytmów mapowania. W kolejnym odnalezionym opracowaniu, McLernon 2008, przeprowadzono systematyczny przegląd badań, w których raportowano wartości użyteczności stanów związanych z chorobami wątroby (mapowanie kwestionariuszy nie było konieczne). Przeszukanie baz danych informacji medycznej objęło cztery źródła: MEDLINE [78], EMBASE [90], CINAHL [91] oraz Cochrane Library [92] (publikacje z okresu 1966–2006) i uzupełnione zostało o przegląd referencji. W 10 odnalezionych badaniach [28, 33, 34, 93–99] (spośród 217) oszacowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C.

W analizie uwzględniono dane z badań raportujących bezpośrednio użyteczność stanów zdrowia (McLernon 2008). Nie uwzględniono danych wymagających stosowania dodatkowych przekształceń (mapowanie: Thein 2005) ze względu na większą wiarygodność danych bezpośrednich.

Oprócz opisanego wcześniej przeszukania bazy PubMed przeprowadzono doszukanie publikacji zgodnie ze strategią przedstawioną w McLernon 2008, opublikowanych w 2006 roku i później. Dodatkowo, zgodnie z wymogami polskich wytycznych przeprowadzania HTA w tym zakresie, przeszukano bazę CEAR [100] (szczegóły dotyczące przeszukania zawiera rozdział 18.1.5).

Wszystkie odnalezione źródła danych: referencje z McLernon 2008, wyniki doszukania oraz badania odnalezione w bazie CEAR scharakteryzowano krótko w poniższej tabeli (Tabela 50). Wśród przedstawionych badań wyróżnić można dwie grupy ze względu na przyjętą metodykę oceny użyteczności: starsze badania, w których użyteczności oceniane były przez lekarzy/ekspertów (Tabela 51) oraz nowsze prace, w których jakość życia badano wśród pacjentów (Tabela 52).

Użyteczności oceniane przez lekarzy wyznaczane były często za pomocą metod, które nie są preferowane w zastosowaniach do analiz kosztów-użyteczności: np. metoda delficka [101]. W badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z wykorzystaniem bezpośrednich metod pomiaru użyteczności (metoda handlowania czasem: TTO, metoda loterii: SG, wizualna skala analogowa: VAS) uzyskuje się często wyższe wyniki, niż w badaniach przeprowadzonych w reprezentatywnej grupie społeczeństwa. [102, 103] W literaturze i wytycznych zaleca się, aby użyteczności wykorzystywane w analizach CUA uzyskiwane były przy użyciu preferencji populacji ogólnej [103, 104]. Wśród chorych można dokonać tzw. pośredniego pomiaru użyteczności (np. wykorzystując EQ-5D), w którym pacjenci określają swój stan zdrowia za pomocą

kwestionariusza, lecz nie oceniają związanych z nim preferencji – ten etap dokonywany jest na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej.

Ze względu na powyższe ograniczenia związane z przeprowadzaniem bezpośrednich pomiarów wśród lekarzy i chorych, w analizie nie wykorzystano takich danych. W odnalezionych pracach najczęściej stosowano kwestionariusz EQ-5D oraz HUI2 i HUI3 do pośredniej oceny użyteczności. W polskich wytycznych przeprowadzania HTA postuluje się dążenie do tego, aby wagi użyteczności przyjęte w modelu ekonomicznym były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru. [13] Z dwóch wspomnianych metod wybrano wartości wyznaczone przy pomocy EQ-5D, gdyż metodą tą stosowano w większej licznie badań niż HUI2/3, a ponadto kwestionariusz ten zalecany jest w wytycznych NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [104].

Tabela 50.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW-C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bennett 1997 [61]	Panel ekspercki	VAS, TTO
Bjornsson 2009 [105]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [34]	Pacjenci z WZW-C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Dusheiko 1995 [98]	Panel ekspercki	VAS
García-Contreras 2006 [106]	Panel ekspercki	Metoda delficka
Gutteiling 2006 [99]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [107], Hsu 2011 [108]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Ishida 2004 [109]	Lekarze	Metoda delficka
Kim 1997 [110]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	-
Patil 2001 [96]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	VAS
Shiell 1999 [111]	Pacjenci, eksperci	-
Sagmeister 2001 [112]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	TTO
Sherman 2004 [95]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [94], Siebert 2003 [28]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 348)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , TVAS, ocena lekarzy
Wong 1998 [97]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	SG, TTO
Wright 2006 [33]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Younossi 1999 [113]	Pacjenci, eksperci	HUI-3
Younossi 2001 [93]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

a) nie sprecyzowano zestawu norm użyteczności, który wykorzystano w badaniu; VAS – wizualna skala analogowa, TVAS – zmodyfikowana wizualna skala analogowa, SG – metoda loterii, TTO – metoda handlowania czasem, HUI – *Health Utility Index*, mianem „inne” oznaczono metody niewykorzystywane powszechnie do oceny użyteczności.

Tabela 51.
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów

Publikacja	SVR	Leczenie	Łagodnie WZW-C	Umiarkowane WZW-C	CC	DC	HCC	LT
Bennett 1997	–	0,93	0,82	0,78	0,7	wodobrzusze: 0,35; krwawienie z żyłaków: 0,28; encefalopatia: 0,3	0,1	1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,7
Dushenko 1995	0,9	–		0,8	0,5	0,2		–
Garcia- Contreras 2006	–	–		0,87	0,77	wodobrzusze reagujące: 0,48 wodobrzusze oporne: 0,34 encefalopatia: 0,3 żyłaki przełyku 0,28	0,3	1. rok: 0,56; 1+ lata: 0,75
Ishida 2004		łagodna: 0,92, umiarkowa na 0,84, cc: 0,65	0,87	0,80	0,65	wodobrzusze: 0,52 encefalopatia: 0,4 żyłaki przełyku 0,33	0,38	–
Kim 1997	–	–		0,95	0,8	0,5	0,25	0,8
Patil 2001	–	–		ok. 0,65	ok. 0,5	0,4	0,18	
Shiell 1999	1	0,95		0,95	0,75	0,25	0,25	–
Sagmeister 2001	–	0,7–0,8		0,9	0,75	wodobrzusze reagujące: 0,5 wodobrzusze oporne: 0,2 encefalopatia: 0,2 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,5; 1+: 0,6	0,2	1. rok: 0,7; 1+ lata: 0,8
Wong 1998	–	–	0,93	0,87	0,82	wodobrzusze reagujące: 0,75 wodobrzusze oporne: 0,52 encefalopatia: 0,53 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,55	0,55	–
Younossi 1999		Spadek o 9%	0,82	0,82	0,78	0,65	0,25	1. rok: 0,50 1+ lata: 0,7

Tabela 52.
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru					
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	TVAS	HUI
Łagodne / umiarkowane WZW-C						
Bjornsson 2009 (n = 158)	0,81					
Chong 2003 (n = 44)	0,76		0,79	0,70		0,73 ^c
Hsu 2011 (n = 331)		0,80				0,73 ^b , 0,57 ^c
Sherman 2004 (n = 45)		0,85	0,81	0,67		
Siebert 2001, Siebert 2003 (łagodne: n = 76, umiarkowane: n=77)	łagodne: 0,83 umiarkowane: 0,76				łagodne: 0,95 umiarkowane: 0,92	
Younossi 2001 (n = 61)						0,84 ^b
Wright 2006 (łagodne n = 185, umiarkowane n = 71)	łagodne: 0,77 umiarkowane: 0,66					
CC						
Bjornsson 2009 (n = 76)	0,75					
Chong 2003 (n = 24)	0,74		0,8	0,65		0,74 ³
Hsu 2008 (n = 17)		0,84				0,71 ^b , 0,56 ^c
Sherman 2004 (n = 17)		0,79	0,83	0,51		
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 74)	0,74				0,89	
Younossi 2001 (n = 30)						0,82 ^b
Wright 2006 (n = 40)	0,55					
DC						
Bjornsson 2009 (n = 53)	0,66					
Chong 2003 (n = 9)	0,66		0,6	0,57		0,69 ^c
Hsu 2008 (n = 57)		0,76				0,72 ^b , 0,55 ^c
Sherman 2004 (n = 8)		0,72	0,72	0,66		
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 37)	0,72				0,81	
Younossi 2001 (n = 29)						0,46-0,71 ^b
Wright 2006 (n = 64)	0,45					
HCC						
Chong 2003 (n = 15)	0,65		0,72	0,55		0,51 ^c
Hsu 2011 (n = 20)		0,78				0,72 ^b , 0,56 ^c
Siebert 2001, Siebert 2003					0,81	
Wright 2006 (n = 64)	0,45					

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru					
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	TVAS	HUI
LT						
Chong 2003 (n = 30)	0,69		0,73	0,65		0,70 ^c
Hsu 2011 (n = 50)		0,80				0,75 ^b , 0,64 ^c
Sherman 2004 (n = 10)		0,81	0,72	0,62		
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 8)	0,79				0,86	
Wright 2006	0,67					
SVR						
Bjornsson 2009 (n = 52)	0,79					
Chong 2003 (n=36)	0,83		0,86	0,74		0,77 ^c
Hsu 2011 (n = 149)		0,88				0,80 ^b , 0,70 ^c
Wright 2006 (n = 52)	0,82 ^a 0,72					

a) w zależności od tego czy SVR osiągnięto w łagodnym czy umiarkowanym przewlekłym WZW-C; b) HUI-2; c) HUI-3

Spośród publikacji, w których użyteczności stanów zdrowia uzyskano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, w 3 z nich (Bjornsson 2009 [105], Siebert 2001 & 2003 [28, 94]) nie raportowano wartości dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu ekonomicznym niniejszego opracowania. W 2 pracach, w których wykorzystano EQ-5D: Chong 2003 oraz Wright 2006 [33, 34], przedstawiono wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w dostosowanym modelu ekonomicznym.

Praca Wright 2006 jest raportem HTA, w którym oceniono opłacalność terapii IFN α 2b+RBV w porównaniu z brakiem leczenia. W badaniu wyróżniono 10 stanów zdrowia, których użyteczności zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-6D
Łagodne WZW-C	182	0,77
Umiarkowane WZW-C	71	0,66
Leczenie łagodnego WZW-C	80	0,65
Leczenie umiarkowanego WZW-C	-	0,55
CC	40	0,55
DC	64	0,45
HCC	64	0,45
LT	-	0,67
SVR po łagodnym WZW-C	24	0,82 ^a
SVR po umiarkowanym WZW-C	21	0,72 ^a

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

Użyteczności stanów zdrowia związanych z łagodną postacią choroby uzyskane zostały z raportu HTA Wright 2006, który oparto na danych ze specjalnie w tym celu zaprojektowanego badania klinicznego. W badaniu tym udział wzięło 196 pacjentów, z czego połowę przydzielono do grupy aktywnie leczonej, zaś połowę stanowili pacjenci nie otrzymujący terapii. Dane dotyczące jakości życia pacjentów zebrano przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wpływ leczenia na jakość życia oceniono na podstawie danych z 12. i 24. tygodnia terapii, zaś dane z 24. i 48. tygodnia po zakończeniu leczenia posłużyły do oceny użyteczności związanej z uzyskaniem SVR. Uwzględniono wyniki uzyskane w całej badanej grupie.

W celu oszacowania użyteczności związanych z umiarkowanym przewlekłym WZW-C oraz CC i DC w raporcie Wright 2006 przeprowadzono dodatkowe badanie obserwacyjne wśród 302 pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniu kosztowym, będącym częścią raportu. Jakość życia również oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W omawianym raporcie HTA zaadaptowano również użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby z badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [114]. W badaniu udział wzięło 455 pacjentów, z których 46 otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Wartość użyteczności dla stanu po przeszczepie przyjęto jako średnią użyteczność pacjentów po roku od zabiegu. Dodatkowo, na podstawie wyników badania Ratcliffe 2002, oszacowano również użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Zasadniczą zaletą zestawu użyteczności raportowanego w badaniu Wright 2006 jest przedstawienie ich z podziałem na poszczególne stadia choroby (łagodne oraz umiarkowane przewlekłe WZW-C). Ponadto, pomiar użyteczności został przeprowadzony na względnie licznych grupach pacjentów (por. Tabela 52). Warto również odnotować, że raport Wright 2006 stanowi część programu *NHS R&D HTA Programme*, powołanego w 1993 roku w celu dostarczania charakteryzujących się wysoką jakością rzetelnych informacji dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych, które są stosowane w ramach usług NHS, publicznego systemu opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii. Raport ten został opracowany jako odpowiedź na potrzebę stworzenia wytycznych postępowania z pacjentami chorującymi na przewlekłe WZW-C. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie zostały także wykorzystane we wniosku złożonym do NICE i zostały uznane za wiarygodne [115].

W publikacji Chong 2003 dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowia wśród 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. Zastosowano w tym celu szereg narzędzi, takich jak VAS oraz kwestionariusze HUI3 i EQ-5D. W ramach badania wyróżniono 7 stanów zdrowotnych, których użyteczności zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 54). Ograniczeniem ocen użyteczności raportowanych w badaniu Chong 2003 jest niewielka liczebność badanych grup pacjentów (w zależności od stanu: od 9 do 44 osób) – ponad dwukrotnie mniejsza, niż w badaniu Wright 2006.

Tabela 54.
Srednie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
Brak biopsji wątroby	35	0,73
WZW-C F0-3	44	0,76
CC	24	0,74
DC	9	0,66
HCC	15	0,65
LT	30	0,69
SVR	36	0,83

W pracach Bjornsson 2009, Chong 2003 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 nie przedstawiono użyteczności wszystkich stanów uwzględnionych w niniejszym modelu. Użyteczność stanu SVR w badaniach, w których mierzono ją za pomocą EQ-5D, wynosiła od 0,72 do 0,83. Użyteczność przewlekłego WZW-C (bez marskości) wynosiła 0,76–0,83 dla łagodnego i 0,66–0,81 dla umiarkowanego przewlekłego WZW-C. Największa różnica w użyteczności między SVR a przewlekłym WZW-C występowała w badaniu Chong 2003 (0,07), a następnie w Wright 2006 (0,05 i 0,06). Użyteczność CC była zbliżona w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 i wynosiła 0,74-0,75 (spadek przy przejściu z umiarkowanego przewlekłego WZW-C do marskości wątroby: 0,02-0,06), podczas gdy w Wright 2006 była znacznie niższa i wynosiła 0,55 (spadek o 0,11 względem umiarkowanego przewlekłego WZW-C). Użyteczność DC ponownie była najniższa w badaniu Wright 2006: 0,45, spadek o 0,1 względem CC; w pozostałych badaniach wynosiła 0,66-0,72, a spadek w porównaniu z CC wynosił od 0,02 do 0,09. Użyteczność HCC podana była tylko w badaniach Chong 2003 oraz Wright 2006 i wynosiła odpowiednio 0,65 i 0,45 – w obu badaniach była bardzo zbliżona do użyteczności stanu DC. Największymi spadkami użyteczności wraz z rozwojem choroby charakteryzowało się badanie Wright 2006, a najmniejszymi – prace Siebert 2001 i Siebert 2003.

W podstawowym scenariuszu analizy ekonomicznej do oszacowania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wykorzystano użyteczności z badania Wright 2006 – jednego z dwóch, w których przedstawiono użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w dostosowywanym modelu. Ponadto, liczebność badanych grup pacjentów w Wright 2006 była większa, niż w badaniu Chong 2003. Zestaw użyteczności z badania Wright 2006 uzyskał pozytywną opinię NICE w zakresie zastosowania go w ocenie opłacalności BOC [115]. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania Chong 2003 (Tabela 56).

Oprócz przypisania użyteczności poszczególnym stanom zdrowia w modelu uwzględniono także spadek użyteczności związany z leczeniem przeciwwirusowym. W kolejnej tabeli (Tabela 55) zestawiono publikacje, w których podano dane dotyczące wpływu terapii przeciwwirusowej na użyteczność.

Tabela 55.
Użyteczność związana z leczeniem przeciwwirusowym

Publikacja	Użyteczność związana z terapią przeciwwirusową
Bennet 1997 [61]	IFNa2b: 0,93
Ishida 2004 [109]	IFNa2b: 0,97 ^a IFNa2b+RBV: 0,94 ^a
Shiell 1999 [111]	0,95
Sagmeister 2001 [112]	monoterapia: 0,8 leczenie skojarzone: 0,7
Siebert 2003 [28]	IFNa2b+RBV: 0,95 ^a PegIFNa2b+RBV: 0,90 ^a
Wright 2006 [33]	Leczenie łagodnego WZW-C: 0,65 Leczenie umiarkowanego WZW-C: 0,55
Younossi 1999 [93]	0,91

a) mnożnik użyteczności bazowej

W analizie ekonomicznej Siebert 2003 przyjęto, że leczenie przeciwwirusowe będzie wiązało się z proporcjonalnym spadkiem użyteczności, zależnym od stanu, w jakim prowadzona jest terapia – wartość użyteczności terapii wyznaczano za pomocą mnożnika: 0,9 dla terapii skojarzonej PegIFNa + RBV. Podobną metodykę przyjęto w analizie ekonomicznej Younossi 1999: założono 9% spadek użyteczności u pacjentów aktywnie leczonych. W pracy Ishida 2004 założono, że terapia łączona będzie miała dwa razy większy wpływ na użyteczność w porównaniu do monoterapii (spadek o 6% i 3%, odpowiednio).

W pozostałych badaniach terapia miała przypisaną użyteczność, którą należy analizować w kontekście użyteczności pozostałych stanów zdrowia. W pracy Bennett 1997 użyteczność stanu łagodne WZW-C wynosiło 0,82, a stanu umiarkowane WZW-C 0,78. Nie opisano jednoznacznie, czy wartość 0,93 określona jako krótkoterminowa użyteczność związana z leczeniem przeciwwirusowym oznacza użyteczność czy też mnożnik użyteczności. W pozostałych badaniach użyteczność związana z terapią była niższa niż użyteczność stanu zdrowia, w którym terapia jest prowadzona. O takiej relacji użyteczności może świadczyć np. występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem, wpływających na pogorszenie jakości życia. W badaniu Sagmeister 2001 użyteczność terapii wyniosła 0,7 dla leczenia skojarzonego i 0,8 dla monoterapii, podczas gdy użyteczność przewlekłego WZW-C wynosiła 0,9, a stanu CC: 0,75. W pracy Shiell 1999 z kolei użyteczność terapii nie różniła się od użyteczności stanu przewlekłe WZW-C (0,95). W badaniu Wright 2006 leczenie przeciwwirusowe związane było z użytecznością 0,65 jeżeli pacjent znajdował się w łagodnym WZW-C oraz 0,55 dla umiarkowanego WZW-C. Względem użyteczności stanów zdrowia oznacza to spadek bezwzględny o 0,11 w umiarkowanym WZW-C oraz 0,12 w łagodnym WZW-C.

Ponieważ w Polsce leczenie może być prowadzone u pacjentów zarówno ze zwłóknieniem jak i CC – stanach zdrowia różniących się użytecznością – w analizie ekonomicznej zastosowano podejście użyteczności uwzględniające względne spadki użyteczności zdrowia. Przyjęto, że terapia skojarzona PegIFNa + RBV będzie powodowała spadek użyteczności o 10% względem wartości bazowej.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również spadków użyteczności związanych z leczeniem anemii wywołanej terapią przeciwwirusową. Odnaleziono tylko 1 analizę ekonomiczną (Del Rio 2006), w której raportowano wartość użyteczności dla anemii występującej podczas przeciwwirusowej terapii skojarzonej stosowanej w przewlekłym WZW-C. Wspomniana wartość wynosi 0,79, taką też przyjęto w niniejszej analizie.

W analizie dostosowano użyteczności stanów zdrowia do użyteczności bazowej populacji. W tym celu skorzystano z polskiego zestawu norm użyteczności (Golicki 2010 [116]) opracowanego z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Badanie przeprowadzono w reprezentatywnej (ze względu na wiek i płeć) dla ogółu mieszkańców Polski grupy 317 osób. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, użyteczność stanu zdrowia Polaków w wieku 35–44 lata wynosi przeciętnie 0,93. Wartość tę zastosowano jako mnożnik użyteczności bazowej, tzn. każdą użyteczność stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW-C przemnożono przez 0,93.

Wpływ wartości użyteczności i przyjętych założeń na wyniki analizy został przetestowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Przedstawiono wyniki przy założeniu, że użyteczności pochodzą z badania Chong 2003, a także dla maksymalnej (1,00) i minimalnej (0,72) użyteczności stanu SVR. Zestawienie wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Źródło	Mnożnik dla populacji	SVR	Mnożnik PegIFNα+RBV	Mnożnik dla anemii	Łagodne przewlekłe WZW-C	Umiarkowane przewlekłe WZW-C	CC	DC	HCC	LT
Wright 2006 (scenariusz podstawowy)	0,93	0,82 ^a	0,90 ^b	0,79	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67
Chong 2003	0,93	0,83	0,90 ^b	0,79	0,76	0,76	0,74	0,66	0,65	0,69
Wright 2006, maksymalna użyteczność SVR	0,93	1,00	0,90 ^b	0,79	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67
Wright 2006, minimalna użyteczność SVR	0,93	0,72	0,90 ^b	0,79	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67

a) 0,82 dla SVR po łagodnym przewlekłym WZW-C, 0,72 dla SVR po umiarkowanym przewlekłym WZW-C; przyjęto 0,82 ze względu na konserwatywność takiego założenia; b) na podstawie Siebert 2003

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Metodyka

- rozwój przewlekłego WZW-C jest modelowany w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą kohortowego modelu Markowa;
- okres leczenia przeciwwirusowego jest modelowany w cyklach tygodniowych;
- po zakończeniu terapii przeciwwirusowej długość cyklu wynosi 1 rok;

- nie uwzględniono drugiej linii terapii w przypadku niepowodzenia leczenia;
- wyznaczono efekty zdrowotne wyrażone w postaci lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych jakością (QALY);
- wyznaczono koszty wyrażone w polskich złotych;
- wyznaczono inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności (ICER);
- przeprowadzono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której oszacowano przedziały ufności dla wyników deterministycznych;
- przyjęto próg opłacalności zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w wysokości 99 543 zł (obowiązujący w kwietniu 2012 roku);
- dla parametrów obarczonych największą niepewnością przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości;
- uwzględniono dyskontowanie wyników klinicznych i ekonomicznych na poziomie odpowiednio 3,5% oraz 5%.

Charakterystyka populacji

- kohorta zdefiniowana jest za pomocą następujących cech: wiek, płeć, masa ciała, stopień zwłóknienia wątroby,
- parametrami wieku i płci posłużono się do modelowania ryzyka zgonu pacjentów,
- masa ciała wpływa na koszty terapii przeciwwirusowej (PegIFNa2b);
- struktura zwłóknienia wątroby determinuje początkowy rozkład kohorty oraz wpływa na tempo progresji zwłóknienia i marskości wątroby;
- charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji polskiej.

Progresja przewlekłego WZW-C

- pacjenci, którzy osiągnęli SVR w stanie CC, mają podwyższone ryzyko progresji choroby do stanu DC i HCC.
- u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najwyżej 3 (F1–F3) osiągnięcie SVR jest równoznaczne z wyleczeniem (brak progresji choroby),
- HCC może wystąpić wyłącznie u pacjentów z CC lub DC,
- przeszczep wątroby (LT) może zostać przeprowadzony wyłącznie u pacjentów z DC lub HCC,
- u pacjentów, którzy przejdą do stanu LT nie następuje progresja choroby ani potrzeba ponownego przeszczepu, nie uwzględniono możliwości powtórnego zakażenia;
- pacjenci w stanie CC mają takie samo ryzyko zgonu jak populacja ogólna, zwiększone ryzyko zgonu występuje w stanach DC, HCC, LT.

Efektywność i profil bezpieczeństwa leczenia przeciwwirusowego

[REDACTED]

- efektywność terapii mierzona jest odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR,
- uwzględniono przerywanie terapii z powodu działań niepożądanych i innych powodów.

Koszty terapii

- uwzględniono wyłącznie koszty leków finansowanych w ramach TPZ, koszty monitorowania i koszty stanów zdrowia; w analizie wrażliwości uwzględniono ponadto koszty leczenia działań niepożądanych (anemii);
- koszty leczenia powikłań ustalono na podstawie opublikowanych analiz kosztów w warunkach polskich; uwzględniono zmianę siły nabywczej pieniądza,
- przyjęto, że pacjenci u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną nie generują kosztów (założenie przetestowano w analizie wrażliwości),
- koszty leczenia anemii ustalono na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapii oraz danych o dawkowaniu z badań klinicznych.

4.2. Zasada działania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH (TN)

Wyniki analizy przedstawione w tym rozdziale uzyskano na podstawie danych z badania SPRINT-2. Przyjęto, że do leczenia kwalifikują się pacjenci ze zwłóknieniem wątroby (stopnie 1–4 wg METAVIR).

5.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 11,53 QALY dla schematu PR48, 12,81 QALY dla schematu PR4/PRB24+PR20 oraz 12,87 QALY dla schematu PR4/PRB44. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematami PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio 1,28 QALY i 1,34 QALY. (Tabela 57)

Tabela 57.
Wyniki kliniczne – populacja TN

Efekt	PR48	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
QALY	11,53	12,81	12,87	1,28	1,34
LY	17,46	18,24	18,29	0,78	0,82

5.2. Wyniki ekonomiczne

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie PR48 wyniósł ██████ zł, w schemacie PR4/PRB24+PR20 wyniósł ██████ zł natomiast w schemacie PR4/PRB44 wyniósł ██████ zł. Różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio ██████ zł i ██████ zł (Tabela 58).

Tabela 58.
Wyniki ekonomiczne – populacja TN

Interwencja	PR48	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
PegIFNa + RBV	█████	█████	█████	█████	█████
BOC	█████	█████	█████	█████	█████
Monitorowanie	█████	█████	█████	█████	█████
Stany zdrowia	█████	█████	█████	█████	█████
Koszty całkowite	█████	█████	█████	█████	█████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB24+PR20 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości █████ zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB44 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości █████ zł. (Tabela 59)

Tabela 59.
Współczynniki ICUR i ICER – populacja TN

Porównanie	ICUR	ICER
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	44 752	73 725
PR4/PRB44 vs PR48	81 736	133 201

Cenę progową, tj. cenę zbytu netto za opakowanie boceprewiru, przy którym dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Cena progowa – populacja TN

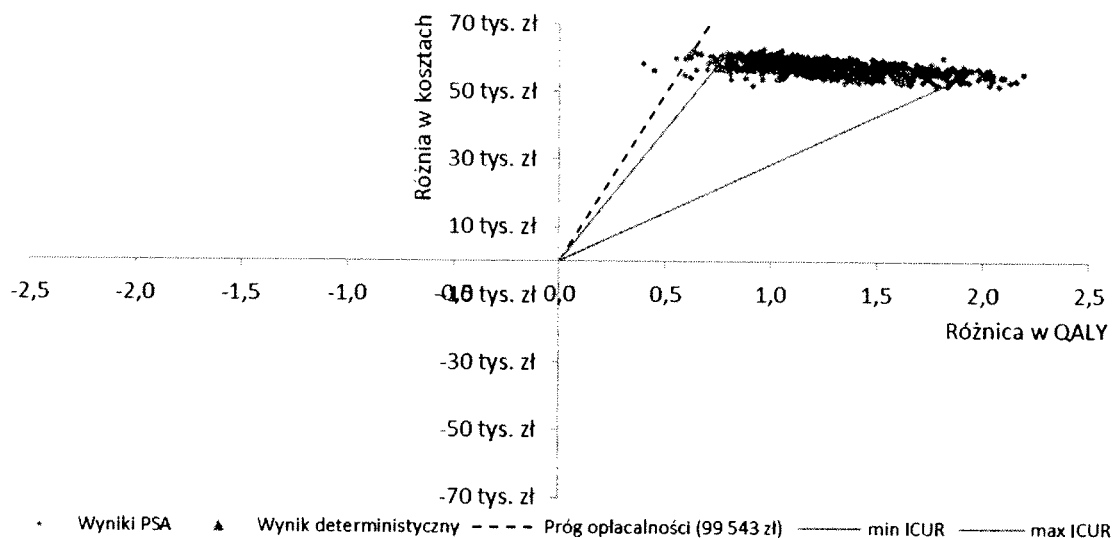
Porównanie	Cena progowa
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	26 335,35
PR4/PRB44 vs PR48	16 123,41

5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 3, Wykres 4). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 99,5% i 94,3% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB24+PR20 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

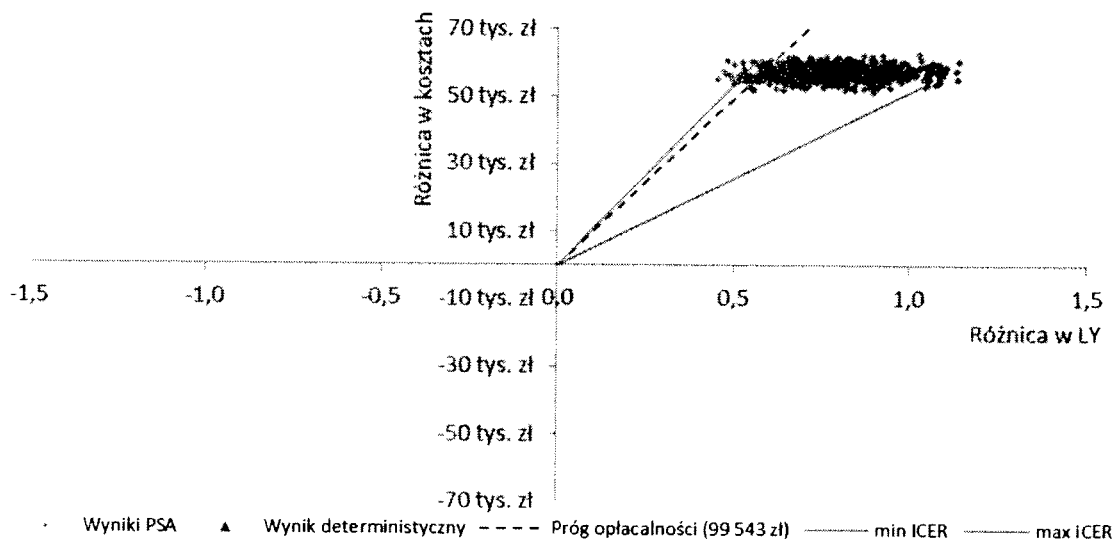
Wykres 3.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN



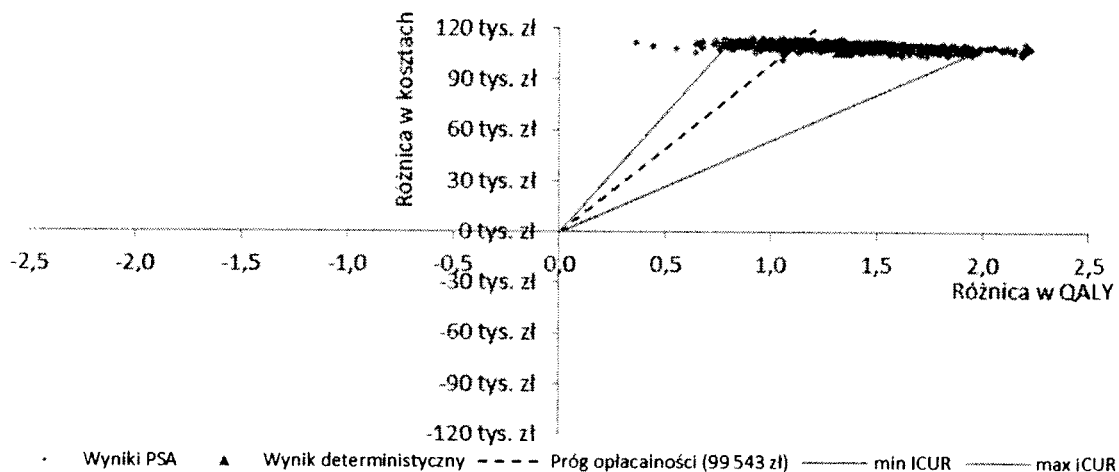
Wykres 4.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN

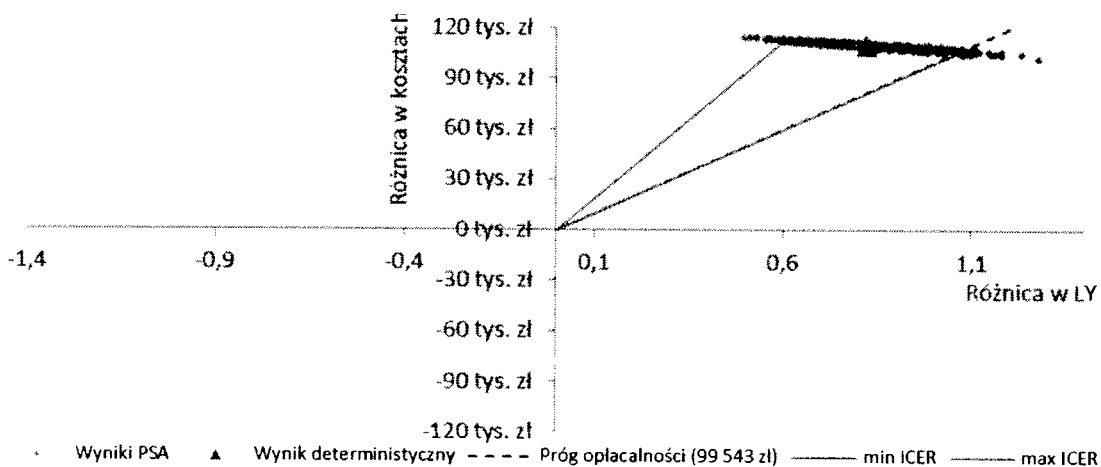


Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 5, Wykres 6). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 78,0% i 2,8% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB44 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

Wykres 5.
Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN



Wykres 6.
Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN



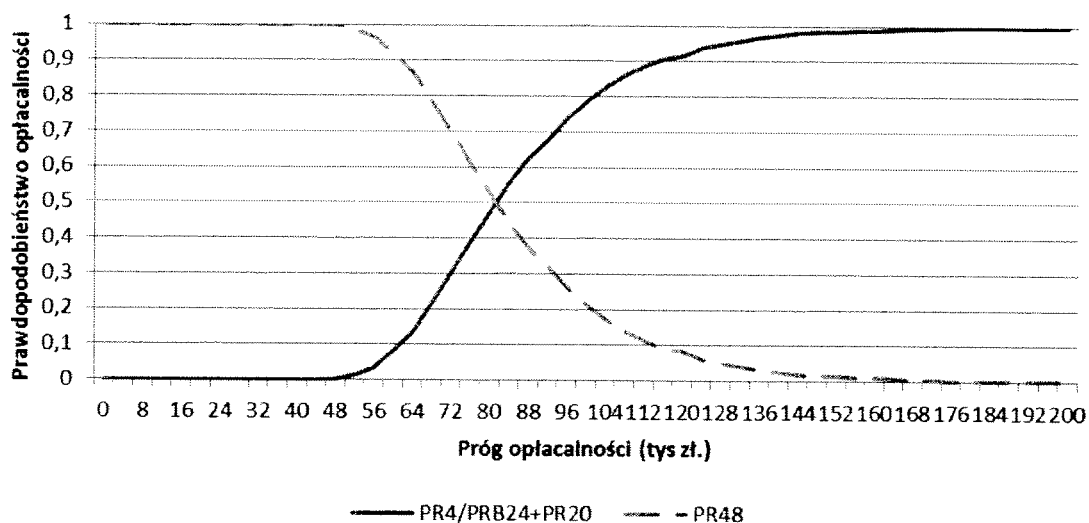
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Wyniki PSA – populacja TN

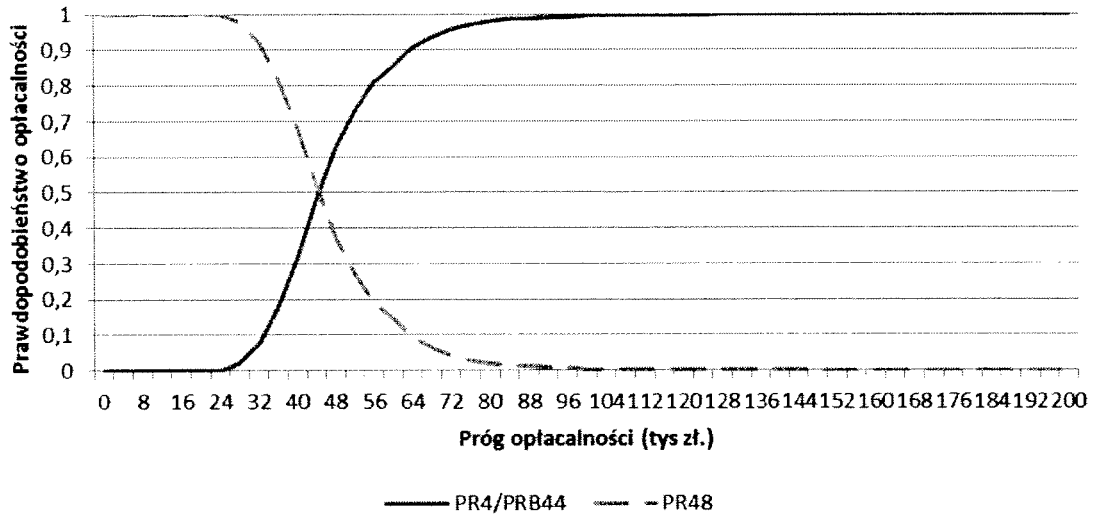
Wynik	PR48 [CI _{95%}]	PR4/PRB24+PR20 [CI _{95%}]	PR4/PRB44 [CI _{95%}]	Różnica PR4/PRB24+PR20 vs PR48 [CI _{95%}]	Różnica PR4/PRB44 vs PR48 [CI _{95%}]
QALY	11,53 [10,61;12,45]	12,81 [11,55;13,91]	12,87 [11,58;13,94]	1,28 [0,75;1,91]	1,34 [0,80;1,95]
LY	17,46 [17,19;17,81]	18,24 [18,00;18,58]	18,29 [18,04;18,64]	0,78 [0,56;1,05]	0,82 [0,60;1,08]
Koszty całkowite					
ICUR	-	-	-	44 752 [28 760;77 487]	81 736 [54 352;139 759]
ICER	-	-	-	73 725 [51 580;107 177]	133 201 [98 843;186 722]

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TN przedstawiono na poniższych wykresach. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 99 543 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB24+PR20 względem PR48 wynosi 78,5% dla QALY (Wykres 7), zaś prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB44 względem PR48 wynosi 99,7% dla QALY (Wykres 8).

Wykres 7.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB12+PR20 vs PR48 – populacja TN



Wykres 8.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TN



6. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH (TE)

Wyniki analizy przedstawione w tym rozdziale uzyskano na podstawie danych z badania RESPOND-2. Przyjęto, że do leczenia kwalifikują się pacjenci ze zwłóknieniem wątroby (stopnie 1–4 wg METAVIR).

6.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 10,60 QALY dla schematu PR48, 12,42 QALY dla schematu PR4/PRB32+PR12 oraz 12,78 QALY dla schematu PR4/PRB44. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematami PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio 1,82 QALY i 2,18 QALY. (Tabela 62)

Tabela 62.
Wyniki kliniczne – populacja TE

Efekt	PR48	PR4/PRB32+PR12	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
QALY	10,60	12,42	12,78	1,82	2,18
LY	16,86	18,00	18,23	1,14	1,37

6.2. Wyniki ekonomiczne

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie PR48 wyniósł █████ zł, w schemacie PR4/PRB32+PR12 wyniósł █████ zł natomiast w schemacie PR4/PRB44 wyniósł █████ zł. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio █████ zł i █████ zł. (Tabela 63)

Tabela 63.
Wyniki ekonomiczne – populacja TE

Interwencja	PR48	PR4/PRB32+PR12	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
PegIFNa + RBV	█████	█████	█████	█████	█████
BOC	█████	█████	█████	█████	█████
Monitorowanie	█████	█████	█████	█████	█████
Stany zdrowia	█████	█████	█████	█████	█████
Koszty całkowite	█████	█████	█████	█████	█████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB32+PR12 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 39 461 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB44 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 49 386 zł. (Tabela 64)

Tabela 64.
Współczynniki ICUR i ICER – populacja TE

Porównanie	ICUR	ICER
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	39 461	62 996
PR4/PRB44 vs PR48	49 386	78 714

Cenę progową, tj. cenę zbytu netto za opakowanie boceprewiru, przy którym dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Cena progowa – populacja TE

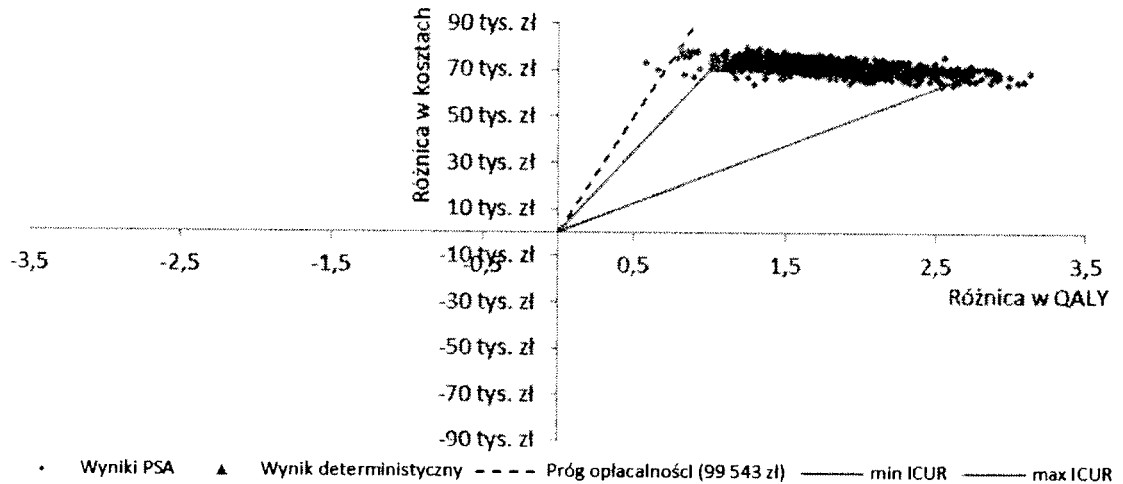
Porównanie	Cena progowa
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	26 643,85
PR4/PRB44 vs PR48	16 304,08

6.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 9, Wykres 10). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 99,8% i 98,3% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB32+PR12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

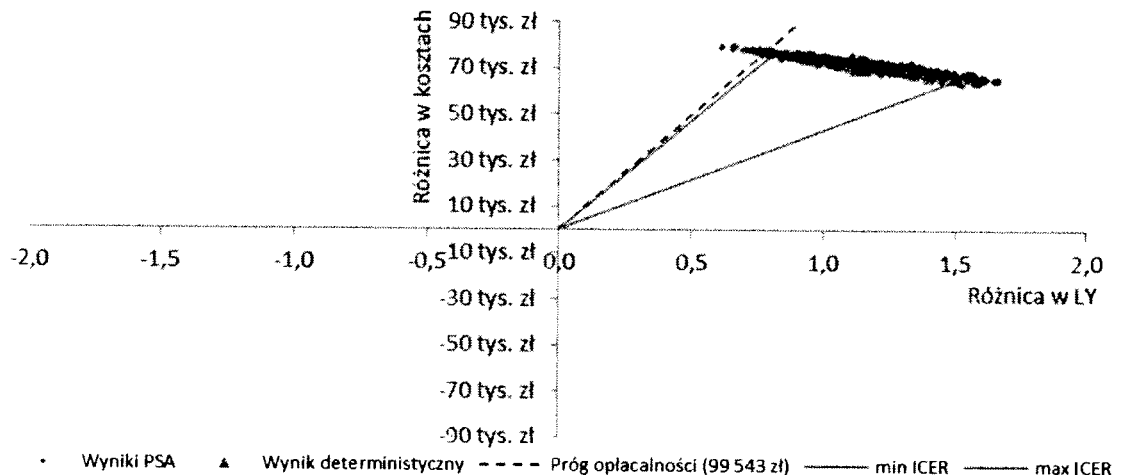
Wykres 9.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE



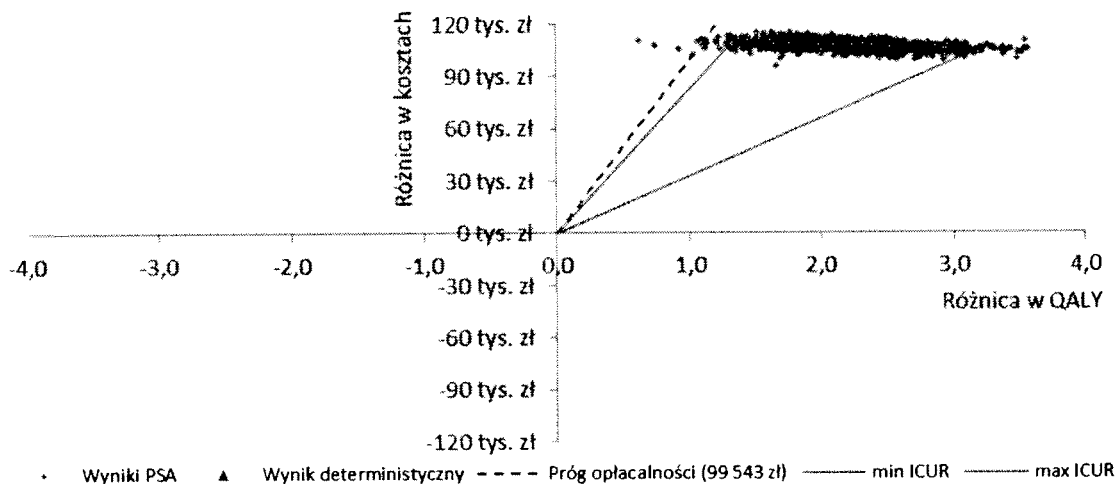
Wykres 10.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE

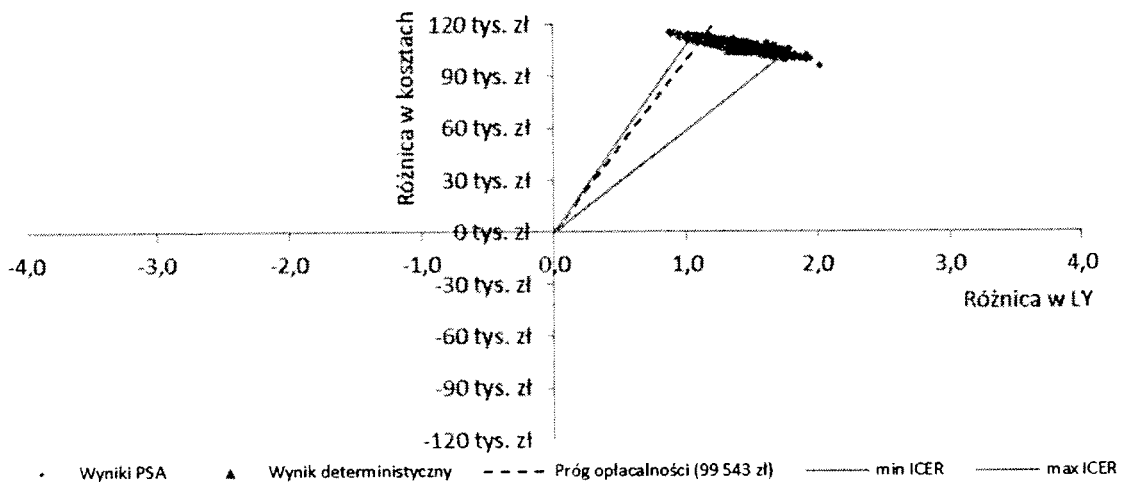


Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 11, Wykres 12). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 99,4% i 93,9% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB44 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

Wykres 11.
Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE



Wykres 12.
Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE



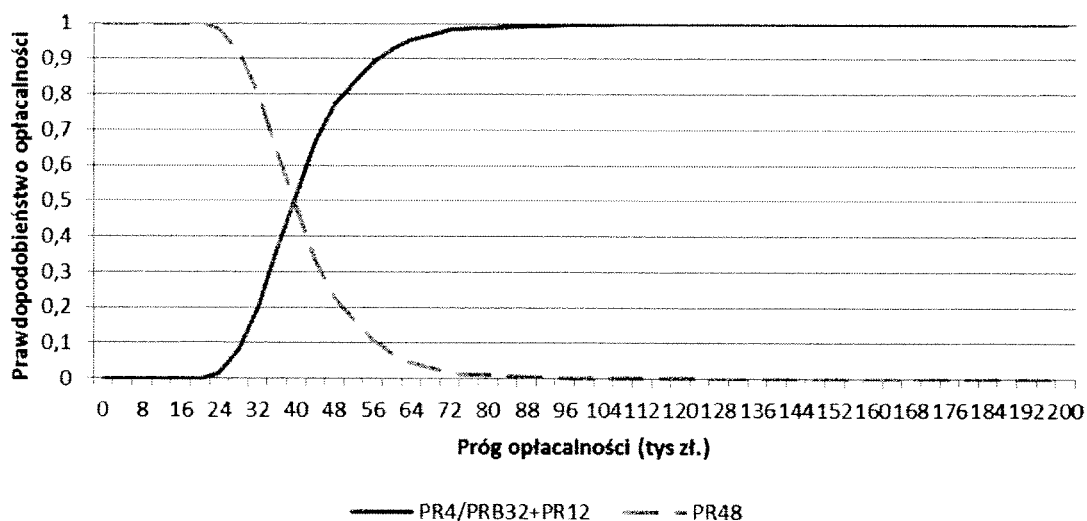
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 66).

Tabela 66.
Wyniki PSA – populacja TE

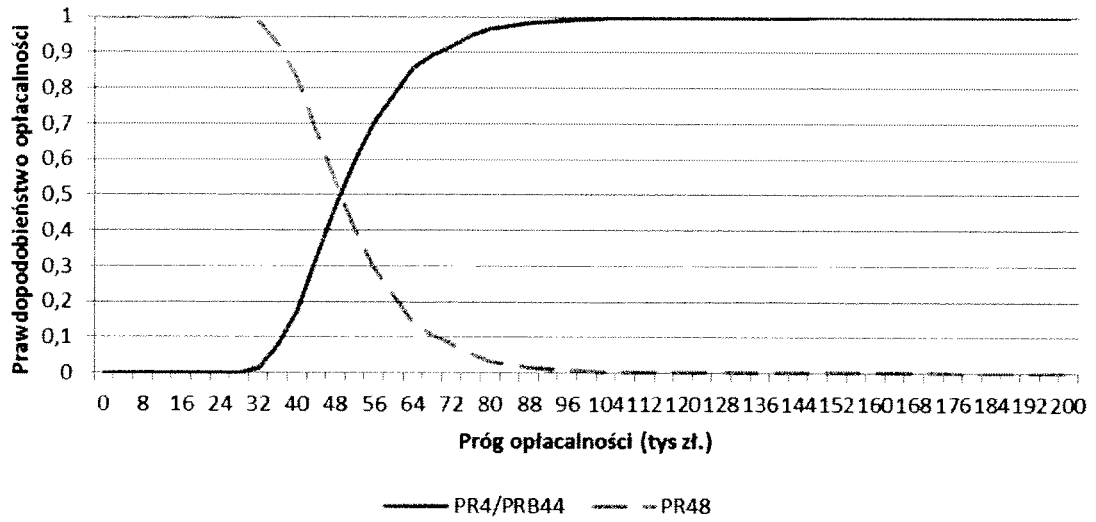
Wynik	PR48 [Cl _{95%}]	PR4/PRB32+PR12 [Cl _{95%}]	PR4/PRB44 [Cl _{95%}]	Różnica PR4/PRB32+PR12 vs PR48 [Cl _{95%}]	Różnica PR4/PRB44 vs PR48 [Cl _{95%}]
QALY	10,60 [9,67;11,45]	12,42 [11,26;13,50]	12,78 [11,53;13,87]	1,82 [1,07;2,72]	2,18 [1,32;3,13]
LY	16,86 [16,50;17,27]	18,00 [17,72;18,37]	18,23 [17,95;18,61]	1,14 [0,81;1,53]	1,37 [1,03;1,75]
Koszty całkowite					
ICUR	-	-	-	39 461 [24 969;70 060]	49 386 [33 265;82 724]
ICER	-	-	-	62 996 [43 537;94 669]	78 714 [58 939;108 337]

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TE przedstawiono na poniższych wykresach. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 99 543 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB32+PR20 względem PR48 wynosi 99,8% dla QALY (Wykres 13), zaś prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB44 względem PR48 wynosi 99,4% dla QALY (Wykres 14).

Wykres 13.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 – populacja TE



Wykres 14.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TE



7. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH (TN) Z GENOTYPEM RS 12979860 IL 28 T/T

Wyniki analizy przedstawione w tym rozdziale, uzupełnione we wrześniu 2012, uzyskano na podstawie danych z badania SPRINT-2. Skuteczność terapii mierzona SVR określona została na podstawie analizy post-hoc badania SPRINT-2, w której wyodrębniono podgrupę pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T. Przyjęto, że do leczenia kwalifikują się pacjenci ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 wg METAVIR (utożsamionej ze skalą Scheuera).

7.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 10,15 QALY dla schematu PR48, 11,71 QALY dla schematu PR4/PRB24+PR20 oraz 11,93 QALY dla schematu PR4/PRB44. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematami PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio 1,56 QALY i 1,78 QALY. (Tabela 57)

Tabela 67.
Wyniki kliniczne – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

Efekt	PR48	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
QALY	10,15	11,71	11,93	1,56	1,78
LY	16,39	17,41	17,56	1,02	1,17

7.2. Wyniki ekonomiczne

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie PR48 wyniósł ██████ zł, w schemacie PR4/PRB24+PR20 wyniósł ██████ zł natomiast w schemacie PR4/PRB44 wyniósł ██████ zł. Różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio ██████ zł i ██████ zł (Tabela 58).

Tabela 68.
Wyniki ekonomiczne – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

Interwencja	PR48	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
PegIFN α + RBV	████	████	████	████	████
BOC	█	████	████	████	████
Monitorowanie	████	████	████	██	██
Stany zdrowia	████	████	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████	████	████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB24+PR20 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 34 680 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB44 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 58 916 zł. (Tabela 59)

Tabela 69.
Współczynniki ICUR i ICER – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

Porównanie	ICUR	ICER
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	34 680	52 946
PR4/PRB44 vs PR48	58 916	89 431

Cenę progową, tj. cenę zbytu netto za opakowanie boceprewiru, przy którym dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 70).

Tabela 70.
Cena progowa – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

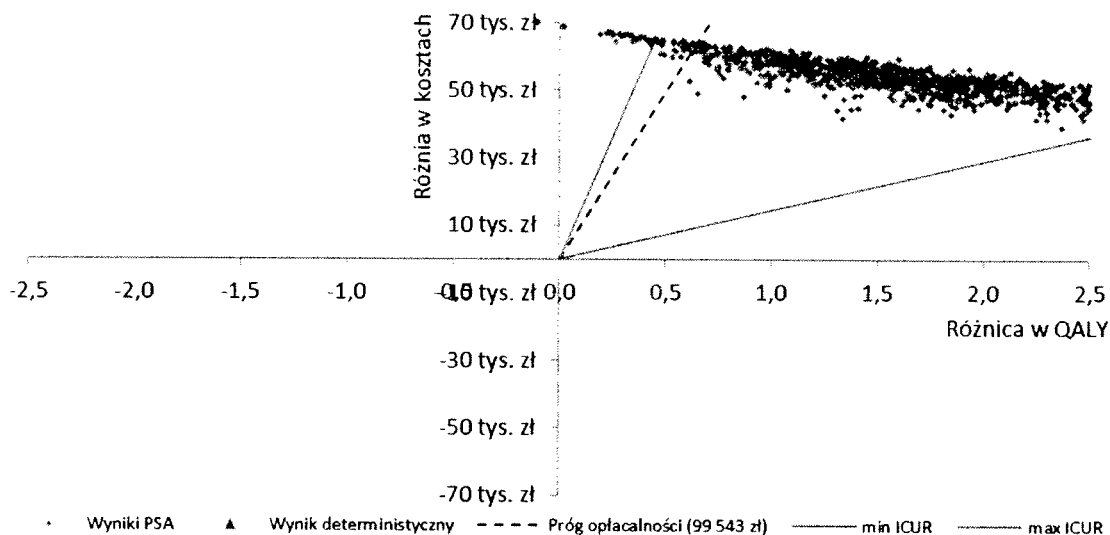
Porównanie	Cena progowa
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	32 056,91
PR4/PRB44 vs PR48	21 583,59

7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 3, Wykres 4). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 94% i 89% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB24+PR20 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

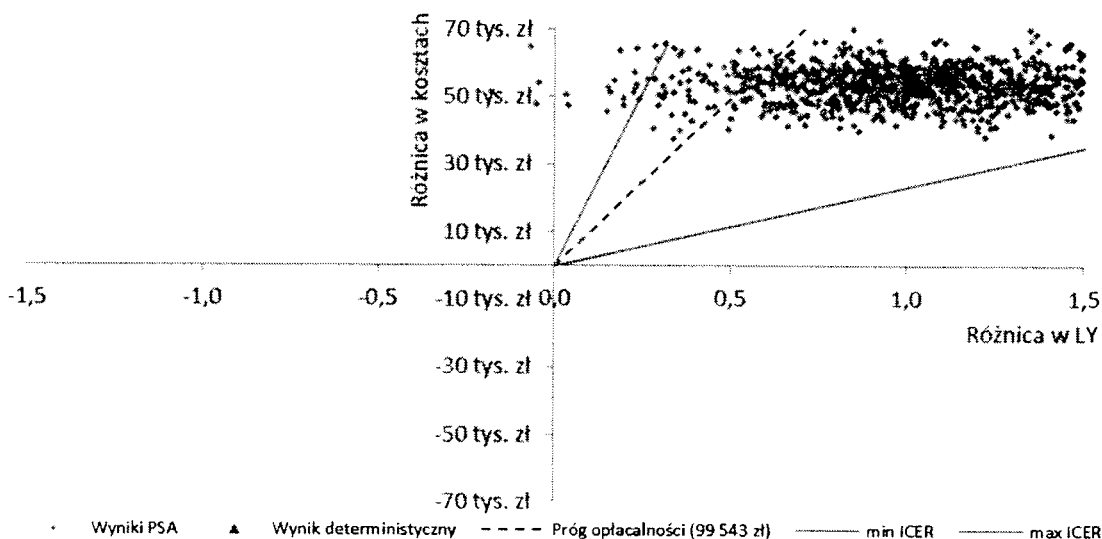
Wykres 15.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T



Wykres 16.

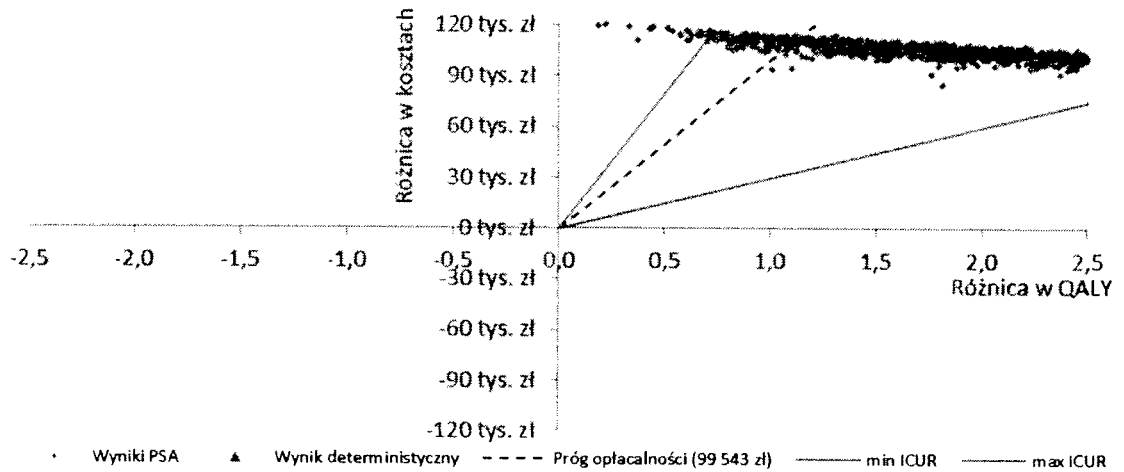
Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T



Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 5, Wykres 6). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 86% i 64% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB44 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

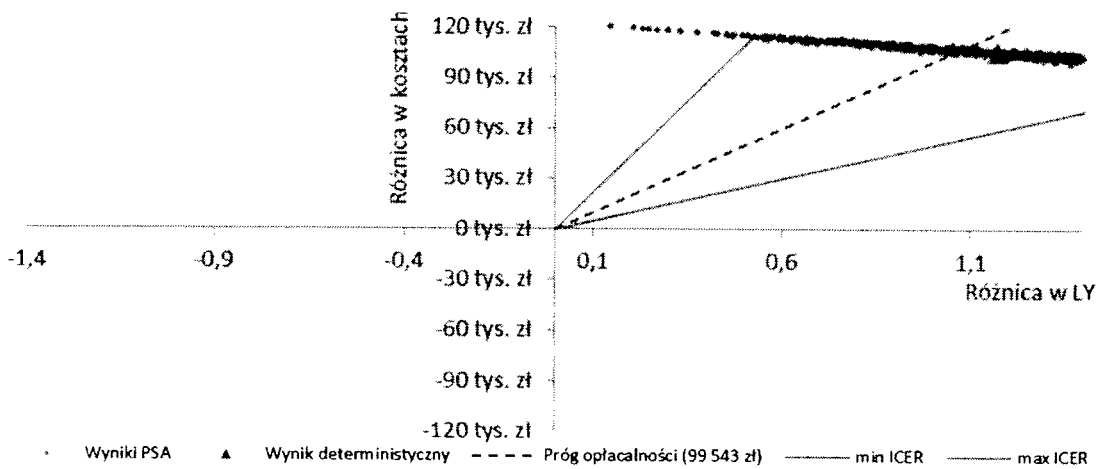
Wykres 17.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T



Wykres 18.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T



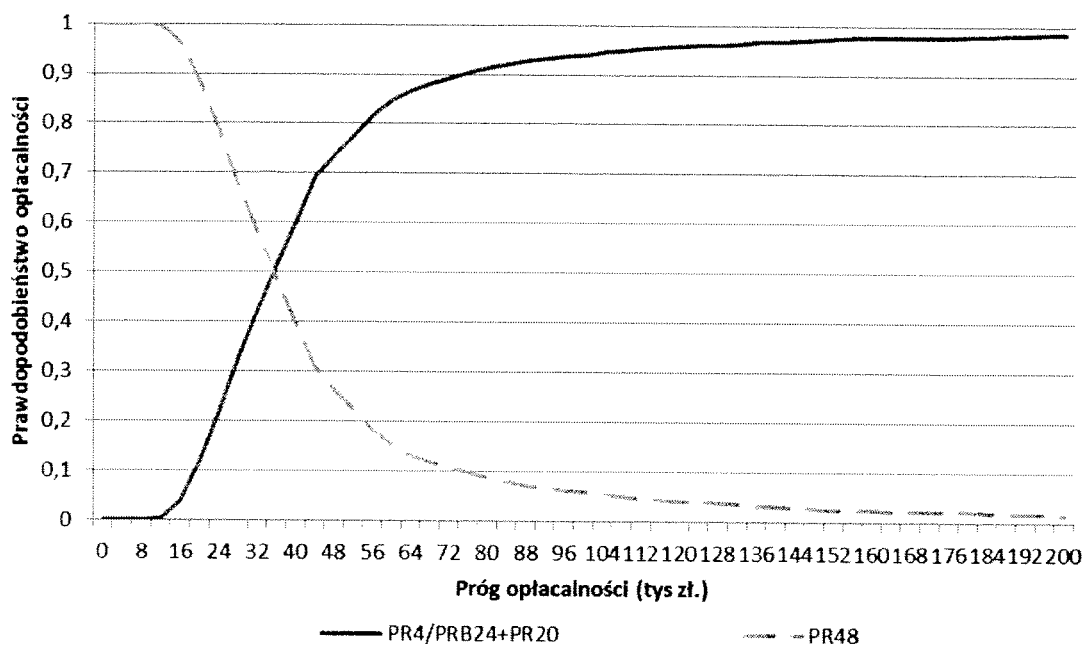
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 71.
Wyniki PSA – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T

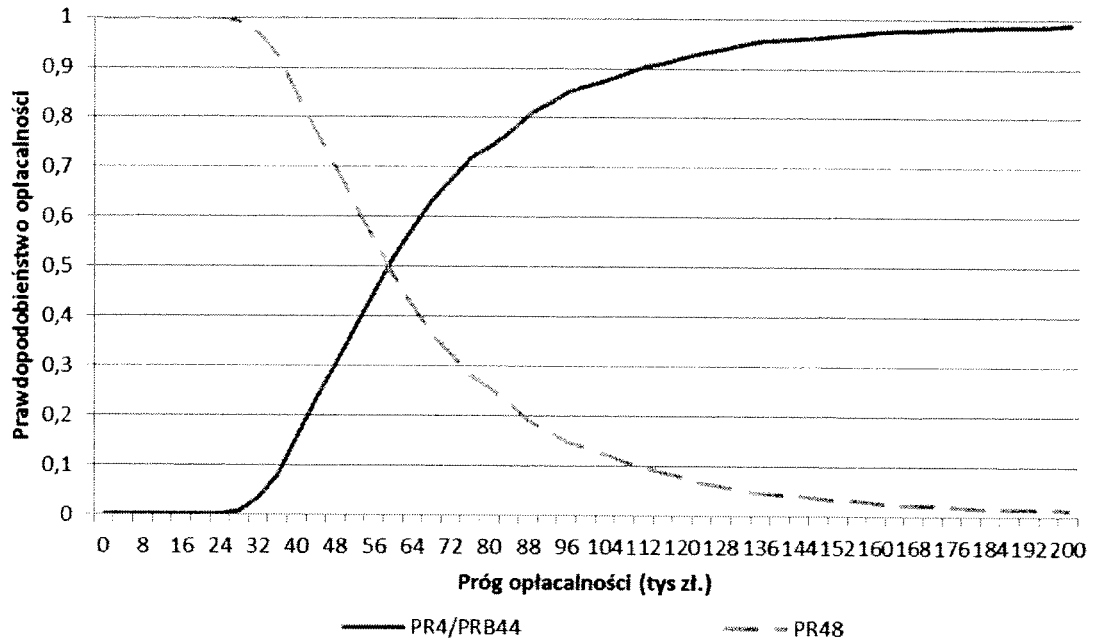
Wynik	PR48 [CI _{95%}]	PR4/PRB24+PR20 [CI _{95%}]	PR4/PRB44 [CI _{95%}]	Różnica PR4/PRB24+PR20 vs PR48 [CI _{95%}]	Różnica PR4/PRB44 vs PR48 [CI _{95%}]
QALY	10,15 [9,08;11,25]	11,71 [10,34;13,19]	11,93 [10,39;13,34]	1,56 [0,43;2,94]	1,78 [0,71;3,13]
LY	16,39 [15,87;17,00]	17,41 [16,88;18,03]	17,56 [16,98;18,19]	1,02 [0,30;1,80]	1,17 [0,52;1,89]
Koszty całkowite					
ICUR	-	-	-	34 680 [14 811;143 652]	58 916 [30 377;159 176]
ICER	-	-	-	52 946 [23 482;204 293]	89 431 [50 424;218 252]

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TN przedstawiono na poniższych wykresach. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 99 543 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB24+PR20 względem PR48 wynosi 94% dla QALY (Wykres 7), zaś prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB44 względem PR48 wynosi 86% dla QALY (Wykres 8).

Wykres 19.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB12+PR20 vs PR48 – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T



Wykres 20.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T



8. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LEZONYCH (TE) ZE ZWŁÓKNIENIEM WĄTROBY CO NAJMNIEJ 2 STOPNIA W SKALI SCHEUERA

Wyniki analizy przedstawione w tym rozdziale, uzupełnione we wrześniu 2012, uzyskano na podstawie danych z badania RESPOND-2. Przyjęto, że do leczenia kwalifikują się pacjenci ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 wg METAVIR (utożsamionej ze skalą Scheuera).

8.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 9,79 QALY dla schematu PR48, 11,91 QALY dla schematu PR4/PRB32+PR12 oraz 12,34 QALY dla schematu PR4/PRB44. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematami PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio 2,12 QALY i 2,55 QALY. (Tabela 57)

Tabela 72.
Wyniki kliniczne – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Efekt	PR48	PR4/PRB32+PR12	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
QALY	9,79	11,91	12,34	2,12	2,55
LY	16,11	17,54	17,83	1,43	1,72

8.2. Wyniki ekonomiczne

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie PR48 wyniósł ██████ zł, w schemacie PR4/PRB32+PR12 wyniósł ██████ zł natomiast w schemacie PR4/PRB44 wyniósł ██████ zł. Różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 a schematem PR48 wyniosły odpowiednio ██████ zł i ██████ zł (Tabela 58).

Tabela 73.
Wyniki ekonomiczne – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Interwencja	PR48	PR4/PRB32+PR12	PR4/PRB44	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
PegIFNα + RBV	█████	█████	█████	█████	█████
BOC	█████	█████	█████	█████	█████
Monitorowanie	█████	█████	█████	█████	█████
Stany zdrowia	█████	█████	█████	█████	█████
Koszty całkowite	█████	█████	█████	█████	█████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB32+PR12 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 32 018 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB44 zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 40 445 zł. (Tabela 59)

Tabela 74.
Współczynniki ICUR i ICER – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Porównanie	ICUR	ICER
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	32 018	47 453
PR4/PRB44 vs PR48	40 445	59 898

Cenę progową, tj. cenę zbytu netto za opakowanie boceprewiru, przy którym dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 75).

Tabela 75.
Cena progowa – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

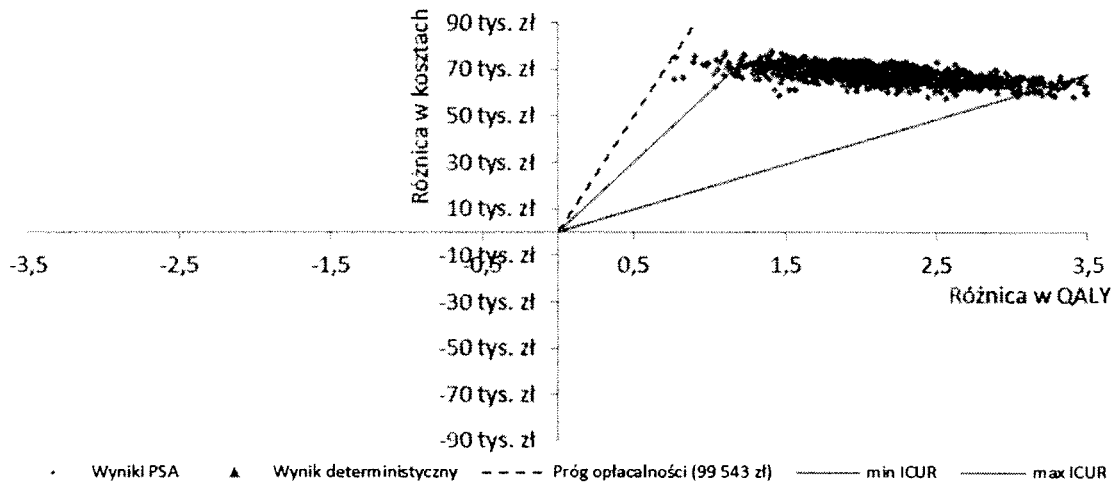
Porównanie	Cena progowa
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	36 672,95
PR4/PRB44 vs PR48	30 714,22

8.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 3, Wykres 4). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 100% i 99,9% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB32+PR12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

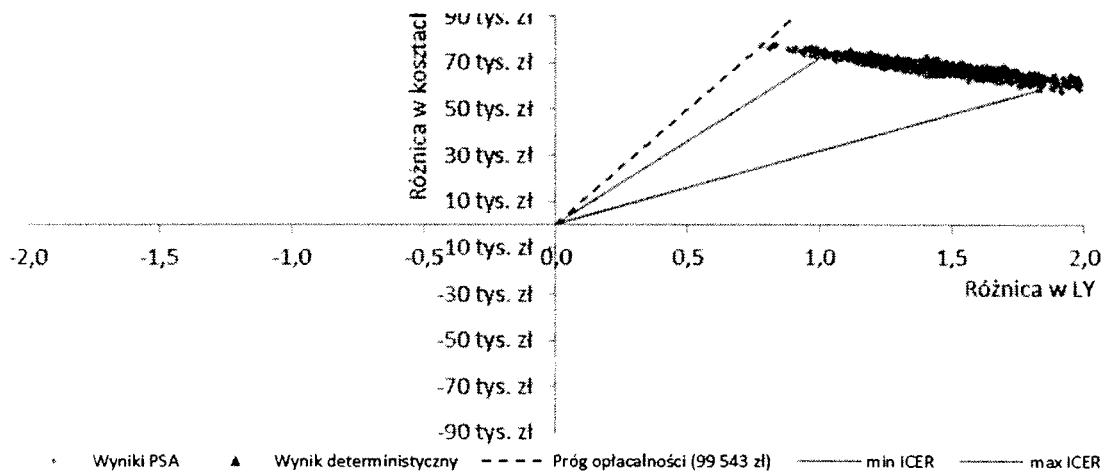
Wykres 21.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera



Wykres 22.

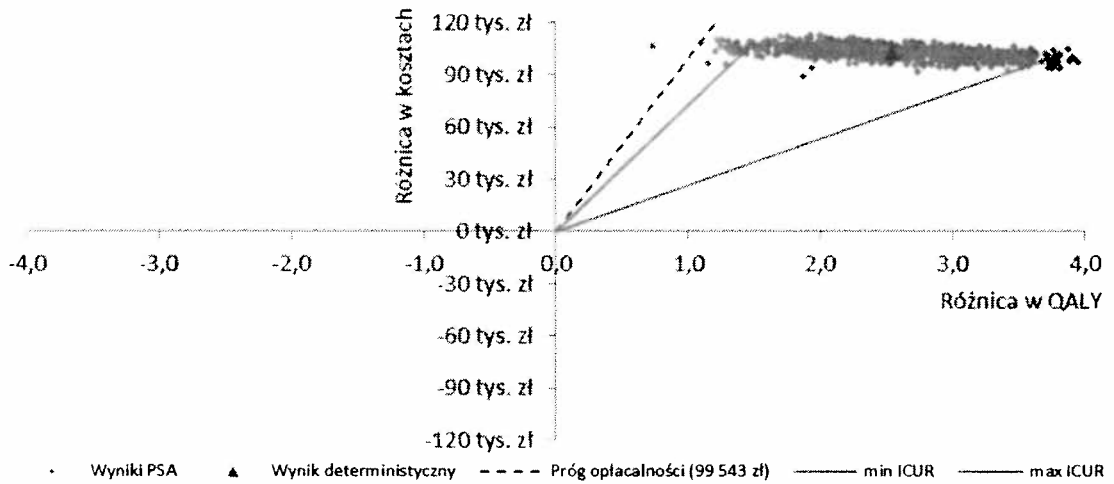
Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera



Wyniki PSA dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY i LY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR/ICER przedstawiono na kolejnych wykresach (Wykres 5, Wykres 6). Spośród 1000 symulacji odpowiednio 99,9% i 99,8% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia PR4/PRB44 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

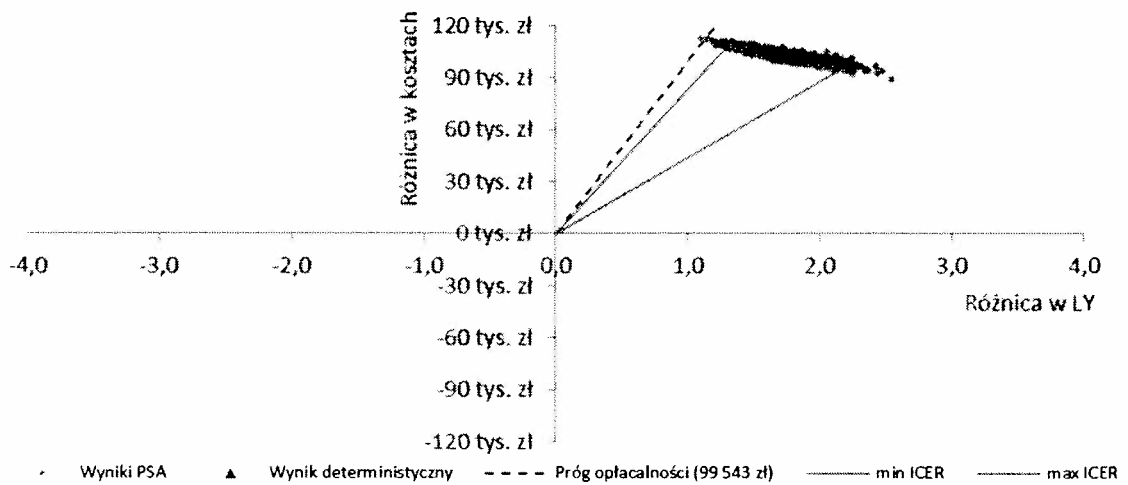
Wykres 23.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera



Wykres 24.

Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera



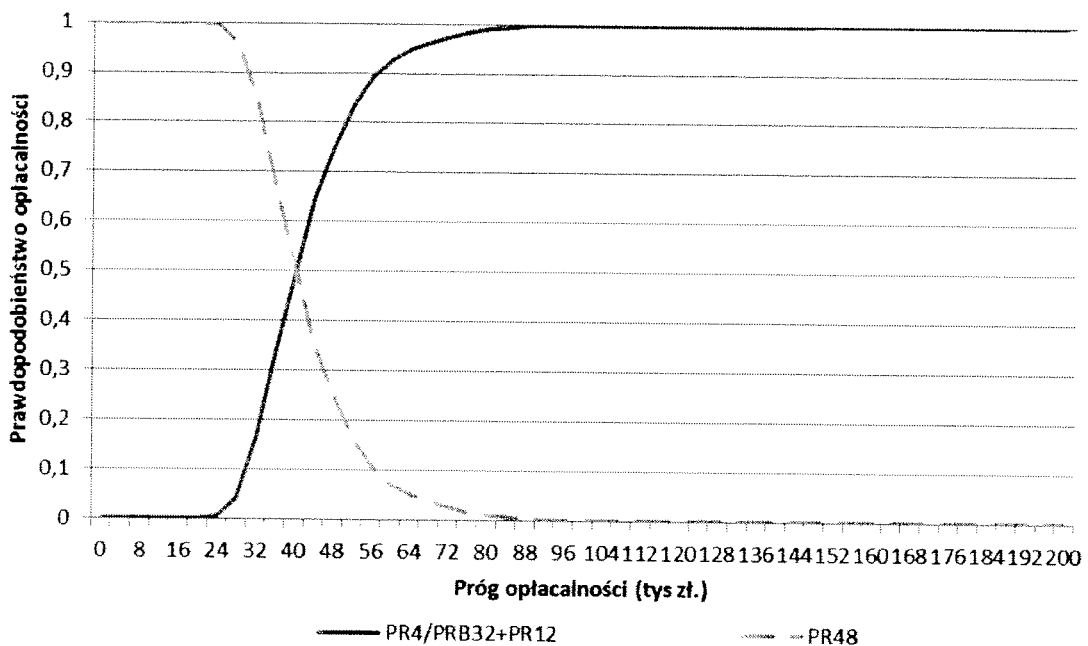
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 76.
Wyniki PSA – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

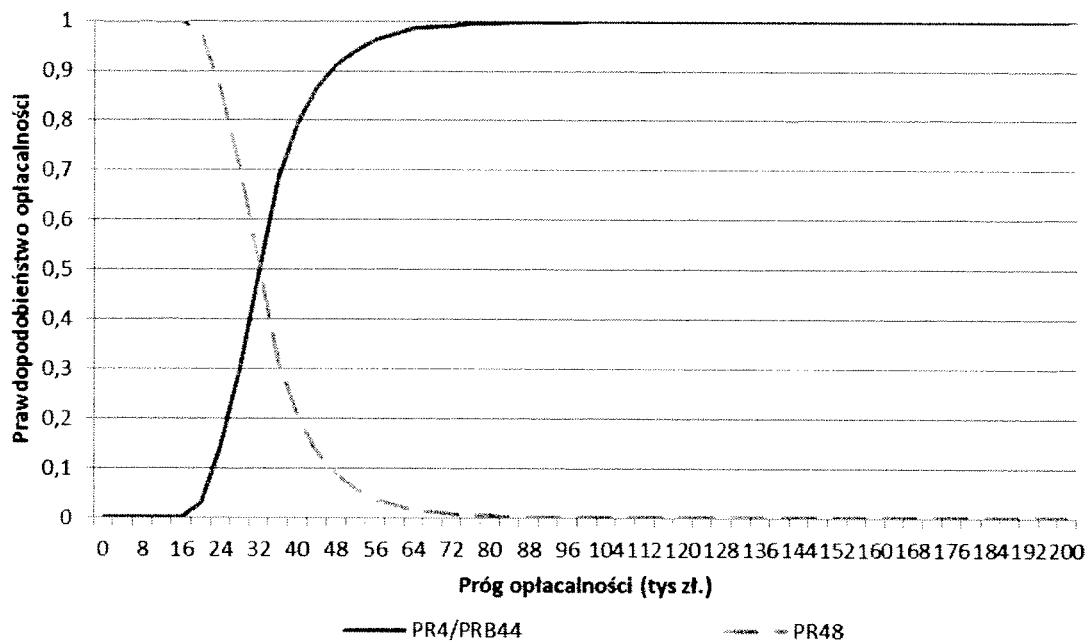
Wynik	PR48 [Cl _{max}]	PR4/PRB24+PR20 [Cl _{max}]	PR4/PRB44 [Cl _{max}]	Różnica PR4/PRB24+PR20 vs PR48 [Cl _{max}]	Różnica PR4/PRB44 vs PR48 [Cl _{max}]
QALY	9,79 [8,89;10,71]	11,91 [10,62;13,11]	12,34 [10,89;13,59]	2,12 [1,21;3,20]	2,55 [1,46;3,74]
LY	16,11 [15,67;16,57]	17,54 [17,19;17,95]	17,83 [17,47;18,26]	1,43 [1,02;1,93]	1,72 [1,29;2,21]
Koszty całkowite					
ICUR	-	-	-	32 018 [19 594;60 104]	40 445 [26 719;72 545]
ICER	-	-	-	47 453 [31 908;72 280]	59 898 [44 023;83 587]

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TN przedstawiono na poniższych wykresach. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 99 543 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB32+PR12 względem PR48 wynosi 100% dla QALY (Wykres 7), zaś prawdopodobieństwo opłacalności terapii PR4/PRB44 względem PR48 wynosi 99,9% dla QALY (Wykres 8).

Wykres 25.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera



Wykres 26.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera



9. WYNIKI ANALIZY Z PERSPEKTYWY PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Dostępne źródła danych kosztowych nie umożliwiły oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z perspektywy płatnika publicznego. Analizę z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzono w sposób szacunkowy, przedstawiając prawdopodobne zakresy dla ICUR. Przeanalizowano w tym celu wyniki uzyskane z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz przeprowadzono dodatkowe obliczenia. Oszacowań dokonano wyłącznie dla populacji zgodnych z projektem programu lekowego.

Spośród uwzględnionych zasobów, zarówno leki jak i monitorowanie terapii finansowane są w całości z perspektywy płatnika publicznego. Udział pacjentów w kosztach dotyczy wyłącznie leczenia powikłań. Koszty te z perspektywy płatnika publicznego będą niższe niż z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, brak jest jednak danych o ile. W poniższej tabeli (Tabela 77) zestawiono współczynniki ICUR przy założeniu proporcjonalnego zmniejszania/zwiększania kosztów wszystkich stanów zdrowia w zakresie od -50% do +50%. Skrajne warianty są bardzo mało prawdopodobne jednak pozwalają zobrazować graniczne poziomy ICUR.

Gdyby udział pacjentów w kosztach leczenia powikłań wynosił 10% (dla każdego stanu), ICUR zmieniłby się o 2–3%. Gdyby udział pacjentów wynosił 20% – zmiana względem wyników z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów wyniosłaby 3–6%. Skrajne i z dużym prawdopodobieństwem nierealne wartości ICUR – biorąc pod uwagę ocenę wpływu przyjętej perspektywy na wyniki analizy – różnią się od wyników z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów o 8–15%, cały czas nie przekraczając 2-krotności PKB per capita, czyli znajdując się znacznie poniżej progu opłacalności.

W rzeczywistości udział pacjenta w kosztach uwzględnionych stanów nie będzie proporcjonalny, tzn. prawdopodobnie większy będzie ich udział w kosztach leczenia łagodnych stanów (zwłóknienie wątroby), a mniejszy w kosztach leczenia stanów ciężkich (przeszczep wątroby, rak wątrobowokomórkowy) – co wynika z tego, że w bardziej zaawansowanych stanach przeważać będą koszty hospitalizacji, a w mniej zaawansowanych – koszty porad i farmakoterapii. Niemniej jednak wydaje się, że wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego powinny mieścić się w przedstawionych zakresach ICUR.

Tabela 77.
Wyniki analizy ekonomicznej w zależności od udziału pacjentów w kosztach leczenia powikłań

Pacjenci wcześniej nieleczeni (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T			Pacjenci wcześniej leczeni (TE) ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 stopnia w skali Scheuera		
Zmiana kosztów powikłań / udział pacjenta w kosztach stanów zdrowia	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	Zmiana kosztów powikłań / udział pacjenta w kosztach stanów zdrowia	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
0%	34 680	58 916	0%	32 018	40 445
-10%	35 632	59 875	-10%	32 992	41 421
-20%	36 585	60 835	-20%	33 965	42 397
-30%	37 538	61 795	-30%	34 939	43 373
-40%	38 491	62 755	-40%	35 912	44 348
-50%	39 443	63 714	-50%	36 886	45 324

10. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stopy dyskontowe:
 - 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1a),
 - 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1b),
 - 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (scenariusz 1c);
- koszty stanów zdrowia:
 - zmniejszone o 20% względem analizy podstawowej (scenariusz 2a),
 - zwiększone o 20% względem analizy podstawowej (scenariusz 2b),
 - koszty stanów zdrowia z badania Simon 2006 (scenariusz 2c),
 - koszt stanu CC zwiększony o 100% (scenariusz 2d),
 - koszty stanów F0–F4 identyczne dla pacjentów z SVR i bez SVR (scenariusz 2e).
- koszty terapii:
 - uwzględnione koszty leczenia anemii z użyciem EPO (scenariusz 3a),
 - uwzględnienie kosztów PegIFN α 2a (scenariusz 3b),
- użyteczności stanów zdrowia:
 - na podstawie badania Chong 2003 (scenariusz 4a),
 - maksymalna użyteczność SVR (scenariusz 4b),
 - minimalna użyteczność SVR (scenariusz 4c).
- dawkowanie BOC (scenariusz 5):
 - dawkowanie BOC zgodne z ChPL.

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 78). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości jak w analizie deterministycznej.

Tabela 78.
Wartości parametrów w jednokierunkowych analizach wrażliwości

Obezar	Opis / wartość		
	Scenariusz	Koszty	Efekty zdrowotne
Stopy dyskontowe	Podstawowy	5%	3,5%
	1a	5%	5%
	1b	0%	0%
	1c	5%	0%

Obszar		Opis / wartość							
Koszty stanów zdrowia	Scenariusz	F1 (SVR) ^a	F2-F3 (SVR) ^a	CC (SVR) ^a	DC (1. rok)	DC (1+ lata ^b)	HCC	LT (1. rok)	LT (1+ lata ^b)
	Podstawowy	262 (0)	392 (0)	2 256 (0)	44 932	28 696	46 466	236 105	39 508
	2a	210 (0)	314 (0)	1 805 (0)	35 946	22 957	37 173	188 884	31 606
	2b	314 (0)	470 (0)	2 707 (0)	53 918	34 435	55 759	283 326	47 410
	2c	767 (0)	1 050 (0)	14 342 (0)	31 882	20 362	18 291	208 089	35 275
	2d	262 (0)	392 (0)	4 512 (0)	44 932	28 696	46 466	236 105	39 508
2e	262 (262)	392 (392)	2 256 (2 256)	44 932	28 696	46 466	236 105	39 508	
Koszty leczenia	Scenariusz	Koszt EPO		Koszt PegIFNα + RBV		Koszt BOC			
	Podstawowy	0		668		■			
	3a	1 543		668		■			
	3b	0		810		■			
Użyteczności stanów zdrowia	Scenariusz	SVR	Łagodne przewlekłe WZW-C	Umiarkowane przewlekłe WZW-C	CC	DC	HCC	LT	
	Podstawowy	0,82	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	
	4a	0,83	0,76	0,76	0,74	0,66	0,65	0,69	
	4b	1,00	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	
	4c	0,72	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	

a) wartość w nawiasie oznacza naliczane koszty w sytuacji osiągnięcia SVR u pacjenta w danym stanie; b) kolejne lata po wystąpieniu zdarzenia

10.1. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TN

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych, dla których wartości ICUR/ICER są mniejsze o 56%–77% (scenariusze 1b i 1c) lub większe o 34%–49% (scenariusz 1a) względem scenariusza podstawowego. Istotny wpływ na uzyskiwane wyniki mają także założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia powodujące 41%–54% wzrost ICUR (scenariusze 4a i 4c) lub około 39% spadek ICUR (scenariusz 4b).

Wyniki dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 nie ulegają zmianie jakościowej w testowanych scenariuszach – stosowanie terapii trójlekowej w takim schemacie w populacji TN jest opłacalne w warunkach polskich.

Wyniki dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 ulegają zmianie jakościowej w scenariuszu zakładającym wyższą stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych (scenariusz 1a), przy założeniu alternatywnego źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia (scenariusz 4a) oraz dla minimalnej użyteczności stanu SVR (scenariusz 4c).

Tabela 79.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN

Scenariusz	PR48			PR4/PRB24+PR20			PR4/PRB44			PR4/PRB24+PR20 vs PR48			PR4/PRB44 vs PR48		
	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	ICUR	ICER	ICUR	ICER	ICUR	ICER
Scenariusz podstawowy	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	44 752	73 725	81 736	133 201	81 736	133 201
Scenariusz 1a	█	9,63	14,59	█	10,59	15,11	█	10,63	15,14	59 778	109 986	109 680	198 822	109 680	198 822
Scenariusz 1b	█	19,64	29,68	█	22,55	31,90	█	22,71	32,03	12 758	16 744	29 316	38 315	29 316	38 315
Scenariusz 1c	█	19,64	29,68	█	22,55	31,90	█	22,71	32,03	19 707	25 864	35 712	46 675	35 712	46 675
Scenariusz 2a	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	46 582	76 740	83 588	136 220	83 588	136 220
Scenariusz 2b	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	42 922	70 710	79 883	130 182	79 883	130 182
Scenariusz 2c	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	38 118	62 796	75 011	122 241	75 011	122 241
Scenariusz 2d	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	43 238	71 232	80 204	130 704	80 204	130 704
Scenariusz 2e	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	46 085	75 921	83 090	135 408	83 090	135 408
Scenariusz 3a	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	46 699	76 932	88 124	143 612	88 124	143 612
Scenariusz 3b	█	11,53	17,46	█	12,81	18,24	█	12,87	18,29	44 144	72 724	82 131	133 845	82 131	133 845
Scenariusz 4a	█	12,63	17,46	█	13,54	18,24	█	13,57	18,29	63 197	73 725	116 374	133 201	116 374	133 201
Scenariusz 4b	█	12,73	17,46	█	14,81	18,24	█	14,92	18,29	27 604	73 725	50 102	133 201	50 102	133 201
Scenariusz 4c	█	10,86	17,46	█	11,70	18,24	█	11,73	18,29	68 337	73 725	125 898	133 201	125 898	133 201
Scenariusz 5 ^a	█	11,35	17,33	Koszty: █	Koszty: █	18,21	█	QALY: 12,79; LY: 18,21	18,29		ICUR: 44 307; ICER: 72 451				

a) wyniki dla schematów zawierających BOC ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje terapię PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC)

10.2. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE

Tabela 80.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE

Scenariusz	PR48			PR4/PRB32+PR12			PR4/PRB44			PR4/PRB32+PR12 vs PR48			PR4/PRB44 vs PR48		
	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	ICUR	ICER	ICUR	ICER	ICUR	ICER
Scenariusz podstawowy	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	39 461	62 996	49 386	78 714	49 386	78 714
Scenariusz 1a	█	8,94	14,18	█	10,29	14,95	█	10,56	15,10	52 866	93 594	66 279	117 029	66 279	117 029
Scenariusz 1b	█	17,52	28,00	█	21,65	31,22	█	22,50	31,87	10 470	13 483	14 948	19 251	14 948	19 251
Scenariusz 1c	█	17,52	28,00	█	21,65	31,22	█	22,50	31,87	17 311	22 294	21 599	27 816	21 599	27 816
Scenariusz 2a	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	41 333	65 984	51 265	81 709	51 265	81 709
Scenariusz 2b	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	37 589	60 007	47 508	75 720	47 508	75 720
Scenariusz 2c	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	32 741	52 268	42 631	67 948	42 631	67 948
Scenariusz 2d	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	37 912	60 523	47 832	76 236	47 832	76 236
Scenariusz 2e	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	40 782	65 106	50 719	80 838	50 719	80 838
Scenariusz 3a	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	44 472	70 996	54 055	86 155	54 055	86 155
Scenariusz 3b	█	10,60	16,86	█	12,42	18,00	█	12,78	18,23	40 074	63 975	50 349	80 248	50 349	80 248
Scenariusz 4a	█	11,98	16,86	█	13,26	18,00	█	13,51	18,23	55 844	62 996	70 135	78 714	70 135	78 714
Scenariusz 4b	█	11,24	16,86	█	14,17	18,00	█	14,77	18,23	24 417	62 996	30 466	78 714	30 466	78 714
Scenariusz 4c	█	10,25	16,86	█	11,44	18,00	█	11,68	18,23	59 997	62 996	75 401	78 714	75 401	78 714
Scenariusz 5 ^a	█	10,67	16,90	█	Koszty: █	18,21	█	12,74	18,21	ICUR: 39 454; ICER: 62 274					

a) wyniki dla schematów zawierających BOC ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje terapię PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC)

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych, dla których wartości ICUR/ICER są mniejsze o 56%-79% (scenariusze 1b i 1c) lub większe o 34%-49% (scenariusz 1a) względem scenariusza podstawowego. Istotny wpływ na uzyskiwane wyniki mają także

założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia powodujące 41%-53% wzrost ICUR (scenariusze 4a i 4c) lub około 38% spadek ICUR (scenariusz 4b). Dla żadnego z analizowanych scenariuszy wyniki nie ulegają zmianie jakościowej – terapia trójlekowa z BOC w populacji TE jest opłacalna w warunkach polskich.

10.3. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwióknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych, dla których wartości ICUR/ICER są mniejsze o 55%–74% (scenariusze 1b i 1c) lub większe o 33% (scenariusz 1a) względem scenariusza podstawowego. Istotny wpływ na uzyskiwane wyniki mają także założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia powodujące 41%–42% wzrost ICUR (scenariusze 4a i 4c) lub około 34% spadek ICUR (scenariusz 4b).

Wyniki dla porównań PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i PR4/PRB44 vs PR48 ulegają zmianie jakościowej w scenariuszu 1a dla drugiego z porównań w zakresie parametru ICER. W pozostałych przypadkach stosowanie terapii trójlekowej w populacji TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T jest opłacalne w warunkach polskich.

Tabela 81.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwióknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Scenariusz	PR48			PR4/PRB24+PR20			PR4/PRB44			PR4/PRB24+PR20 vs PR48			PR4/PRB44 vs PR48		
	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	ICUR	ICER	ICUR	ICER	ICUR	ICER
Scenariusz podstawowy	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	34 680	52 946	58 916	89 431	58 916	89 431
Scenariusz 1a	█	8,56	13,84	█	9,74	14,53	█	9,90	14,64	45 951	77 954	78 316	131 778	78 316	131 778
Scenariusz 1b	█	16,73	26,90	█	20,19	29,73	█	20,71	30,15	8 967	11 019	20 120	24 681	20 120	24 681
Scenariusz 1c	█	16,73	26,90	█	20,19	29,73	█	20,71	30,15	15 605	19 176	26 360	32 335	26 360	32 335
Scenariusz 2a	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	36 585	55 855	60 835	92 344	60 835	92 344
Scenariusz 2b	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	32 774	50 037	56 996	86 517	56 996	86 517
Scenariusz 2c	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	27 943	42 661	52 114	79 106	52 114	79 106
Scenariusz 2d	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	33 063	50 478	57 287	86 958	57 287	86 958
Scenariusz 2e	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	36 056	55 047	60 310	91 547	60 310	91 547
Scenariusz 3a	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	36 276	55 384	63 726	96 732	63 726	96 732
Scenariusz 3b	█	10,15	16,39	█	11,71	17,41	█	11,93	17,56	34 181	52 185	59 213	89 882	59 213	89 882
Scenariusz 4a	█	11,66	16,39	█	12,76	17,41	█	12,91	17,56	49 098	52 946	84 070	89 431	84 070	89 431
Scenariusz 4b	█	10,95	16,39	█	13,33	17,41	█	13,68	17,56	22 727	52 946	38 433	89 431	38 433	89 431
Scenariusz 4c	█	9,70	16,39	█	10,81	17,41	█	10,96	17,56	48 996	52 946	83 695	89 431	83 695	89 431
Scenariusz 5 ^a	█	10,66	16,69	█	Koszty: █	QALY: █	█	12,30	LY: 17,78	ICUR: 37 973; ICER: 57 323			57 323	89 431	89 431

a) wyniki dla schematów zawierających BOC ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje terapię PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC)

10.4. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE ze zwiększeniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Tabela 82.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE ze zwiększeniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

Scenariusz	PR48				PR4/PRB32+PR12				PR4/PRB44				PR4/PRB32+PR12 vs PR48				PR4/PRB44 vs PR48			
	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	ICUR	ICER	ICUR	ICER	ICUR	ICER		
Scenariusz podstawowy	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	32 018	47 453	40 445	59 898	40 445	59 898		
Scenariusz 1a	█	8,29	13,64	█	9,89	14,62	█	10,21	14,81	█	10,21	14,81	42 520	69 570	53 783	87 874	53 783	87 874		
Scenariusz 1b	█	15,92	26,16	█	20,65	30,08	█	21,62	30,88	█	21,62	30,88	7 862	9 490	11 764	14 204	11 764	14 204		
Scenariusz 1c	█	15,92	26,16	█	20,65	30,08	█	21,62	30,88	█	21,62	30,88	14 370	17 344	18 107	21 862	18 107	21 862		
Scenariusz 2a	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	33 965	50 338	42 397	62 788	42 397	62 788		
Scenariusz 2b	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	30 071	44 568	38 494	57 007	38 494	57 007		
Scenariusz 2c	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	25 200	37 348	33 599	49 759	33 599	49 759		
Scenariusz 2d	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	30 367	45 005	38 789	57 445	38 789	57 445		
Scenariusz 2e	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	33 382	49 474	41 818	61 931	41 818	61 931		
Scenariusz 3a	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	36 304	53 805	44 433	65 803	44 433	65 803		
Scenariusz 3b	█	9,79	16,11	█	11,91	17,54	█	12,34	17,83	█	12,34	17,83	32 543	48 230	41 267	61 115	41 267	61 115		
Scenariusz 4a	█	11,40	16,11	█	12,90	17,54	█	13,20	17,83	█	13,20	17,83	45 270	47 453	57 398	59 898	47 453	59 898		
Scenariusz 4b	█	10,42	16,11	█	13,65	17,54	█	14,30	17,83	█	14,30	17,83	21 047	47 453	26 526	59 898	47 453	59 898		
Scenariusz 4c	█	9,44	16,11	█	10,95	17,54	█	11,24	17,83	█	11,24	17,83	45 070	47 453	57 087	59 898	47 453	59 898		
Scenariusz 5 ^a	█	9,83	16,13	█	Koszty: █	QALY: █	█	12,30	17,81	█	12,30	17,81	ICUR: 31 870	ICER: 46 888	46 888	46 888	46 888	46 888		

a) wyniki dla schematów zawierających BOC ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje terapię PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów stosuje schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC)

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych, dla których wartości ICUR/ICER są mniejsze o 55%-75% (scenariusze 1b i 1c) lub większe o 33% (scenariusz 1a) względem scenariusza podstawowego. Istotny wpływ na uzyskiwane wyniki mają także założenia dotyczące użyteczności stanów zdrowia powodujące 41% wzrost ICUR (scenariusze 4a i 4c) lub około 34% spadek ICUR (scenariusz 4b). Dla żadnego z

analizowanych scenariuszy wyniki nie ulegają zmianie jakościowej – terapia trójlekowa z BOC w populacji TE ze zwiększeniem wątroby o co najmniej 2 stopniach w skali Scheuera jest opłacalna w warunkach polskich.

10.5. Analiza progowa

W poniższej tabeli wskazano ceny zbytu netto BOC, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 83.
Wyniki analizy progowej [zł]

Scenariusz	Populacja TN		Populacja TE		Populacja TN (rs 12979860 IL 28 T/T, ≥2 st. Skali Scheuera)		Populacja TE (≥2 st. Skali Scheuera)	
	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
Scenariusz podstawowy	26 335,35	16 123,41	26 643,85	16 304,08	32 056,91	21 583,59	36 672,95	30 714,22
Scenariusz 1a	20 443,63	12 293,08	23 688,69	19 623,97	25 046,38	16 637,27	28 211,83	23 495,95
Scenariusz 1b	59 155,19	37 160,04	72 127,31	60 631,79	70 375,30	48 236,94	82 483,57	69 449,91
Scenariusz 1c	56 122,57	35 497,93	68 604,40	57 942,57	66 990,34	46 244,78	78 748,65	66 623,18
Scenariusz 2a	25 904,37	15 843,63	30 566,88	25 490,67	31 509,81	21 198,54	36 002,91	30 143,57
Scenariusz 2b	26 766,33	16 403,18	31 668,93	26 429,04	32 604,00	21 968,63	37 343,00	31 284,87
Scenariusz 2c	27 897,40	17 139,11	33 095,72	27 646,81	33 991,14	22 948,04	39 019,43	32 716,04
Scenariusz 2d	26 691,71	16 354,78	31 573,81	26 348,10	32 520,94	21 910,28	37 241,31	31 198,39
Scenariusz 2e	26 026,94	15 913,98	30 804,93	25 656,70	31 661,78	21 303,86	36 203,53	30 312,73
Scenariusz 3a	25 876,95	15 158,56	29 642,83	24 793,96	31 598,50	20 618,74	35 197,88	29 548,33
Scenariusz 3b	26 478,44	16 063,73	30 937,41	25 719,56	32 199,99	21 523,90	36 492,45	30 473,93
Scenariusz 4a	19 494,28	11 648,68	22 522,59	18 605,57	23 664,22	15 609,19	26 644,93	22 117,40

Scenariusz	Populacja TN		Populacja TE		Populacja TN (rs 12979860 IL 28 T/I, 22 st. Skali Scheuera)		Populacja TE (22 st. Skali Scheuera)	
	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
Scenariusz 4b	40 896,46	25 615,81	49 168,86	41 398,40	47 088,42	32 224,88	54 530,61	45 987,44
Scenariusz 4c	18 245,85	10 849,85	21 089,60	17 382,88	23 706,06	15 671,76	26 752,03	22 229,09
Scenariusz 5^a	27 318,48		31 572,35		30 870,38 zł			37 463,09

Ceny progowe niższe od proponowanej ceny zbytu netto BOC wyróżniono poprzez pogrubienie czcionki.

a) ceny progowe ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje schemat PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC)

11. PODSUMOWANIE

Analizę opłacalności boceprewiru w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce przeprowadzono dla czterech subpopulacji: pacjentów wcześniej nieleczonych (TN), pacjentów wcześniej leczonych (TE), a także – na podstawie projektu programu lekowego – dla pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera: pacjentów wcześniej leczonych (TE) i pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T. Porównania alternatywnych opcji dokonano przy założeniu stosowania schematów terapeutycznych z badań randomizowanych dla boceprewiru. W przypadku pacjentów TN bez marskości wątroby, schematem zbliżonym do schematu rejestracyjnego jest PR4/PRB24+PR20, w przypadku pacjentów TN z marskością wątroby, schematem zbliżonym do rejestracyjnego jest PR4/PRB44. Schematy terapeutyczne z badań przeprowadzonych w populacji TE odpowiadające schematom z ChPL to odpowiednio PR4/PRB32+PR12 oraz PR4/PRB44 dla pacjentów bez marskości wątroby i z marskością wątroby.

Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (TN)

W dożywnym horyzoncie czasowym koszty terapii nieleczonego wcześniej pacjenta z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla schematu PR4/PRB24+PR20 i ██████ zł dla schematu PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł i ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 12,81 QALY (18,24 LY) i 12,87 QALY (18,29 LY), czyli o 1,28 QALY (0,78 LY) i 1,34 QALY (0,82 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (11,53 QALY, 17,46 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB24+PR20 zamiast PR48 wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 44 752 zł (73 725 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 81 736 zł (133 201 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,5% (PR4/PRB24+PR20) lub 78,0% (PR4/PRB44) dla QALY oraz 94,3% (PR4/PRB24+PR20) lub 2,8% (PR4/PRB44) dla LY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Wyniki dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 nie ulegają zmianie jakościowej w testowanych scenariuszach – stosowanie terapii trójlekowej w takim schemacie w populacji TN jest opłacalne w warunkach polskich. Wyniki dla porównania PR4/PRB44 vs PR48

ulegają zmianie jakościowej w scenariuszu zakładającym wyższą stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych, przy założeniu alternatywnego źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz dla minimalnej użyteczności stanu SVR.

Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE)

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przewlekłego WZW-C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla terapii PR4/PRB32+PR12 i ██████ zł dla terapii PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie wyżej wymienionych terapii zawierających BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł lub ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy analizowanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 12,42 QALY (18,00 LY) i 12,78 QALY (18,23 LY), czyli o 1,82 QALY (1,14 LY) i 2,18 QALY (1,37 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (10,60 QALY, 16,86 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB32+PR12 zamiast PR48 wiąże się z poniesieniem kosztu w wysokości 39 461 zł (62 996 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 49 386 zł (78 714 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,8% (PR4/PRB32+PR12) lub 99,4% (PR4/PRB44) dla QALY oraz 98,3% (PR4/PRB32+PR12) lub 93,9% dla LY (PR4/PRB44).

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Dla żadnego ze scenariuszy analiz wrażliwości wyniki nie ulegają zmianie jakościowej – terapia trójlekowa z BOC w populacji TE jest opłacalna w warunkach polskich.

Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty terapii nieleczonego wcześniej pacjenta z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla schematu PR4/PRB24+PR20 i ██████ zł dla schematu PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł i ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB24+PR20 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 11,71 QALY (17,41

LY) i 11,93 QALY (17,56 LY), czyli o 1,56 QALY (1,02 LY) i 1,78 QALY (1,17 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (10,15 QALY, 16,39 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB24+PR20 zamiast PR48 wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 34 680 zł (52 946 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 58 916 zł (89 431 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 94% (PR4/PRB24+PR20) lub 86% (PR4/PRB44) dla QALY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Wyniki dla porównań PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i PR4/PRB44 vs PR48 ulegają zmianie jakościowej w scenariuszu 1a dla drugiego z porównań w zakresie parametru ICER. W pozostałych przypadkach stosowanie terapii trójlekowej w populacji TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T jest opłacalne w warunkach polskich.

Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE) i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

W dożywnym horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta ze zwłóknieniem wątroby o co najmniej 2 stopniach w skali Scheuera po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przewlekłego WZW-C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą ██████ zł dla terapii PR4/PRB32+PR12 i ██████ zł dla terapii PR4/PRB44. W porównaniu z leczeniem standardowym (PR48), dla którego koszty wyniosły ██████ zł, stosowanie wyżej wymienionych terapii zawierających BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami w wysokości odpowiednio ██████ zł lub ██████ zł.

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy analizowanymi schematami leczenia. W przypadku terapii PR4/PRB32+PR12 i PR4/PRB44 pacjent uzyskuje 11,91 QALY (17,54 LY) i 12,34 QALY (17,83 LY), czyli o 2,12 QALY (1,43 LY) i 2,55 QALY (1,72 LY) więcej, niż w przypadku zastosowania PR48 (9,79 QALY, 16,11 LY).

Uzyskanie dodatkowego QALY (LY) w przypadku zastosowania schematu PR4/PRB32+PR12 zamiast PR48 wiąże się z poniesieniem kosztu w wysokości 32 018 zł (47 453 zł). Dla porównania schematu PR4/PRB44 względem PR48, koszt uzyskania dodatkowego QALY (LY) wynosi 40 445 zł (59 898 zł). Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,9% (PR4/PRB32+PR12) lub 100% (PR4/PRB44) dla QALY.

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia. Dla żadnego z analizowanych scenariuszy wyniki nie ulegają zmianie jakościowej – terapia trójlekowa z BOC w populacji TE ze zwłóknieniem wątroby o co najmniej 2 stopniach w skali Scheuera jest opłacalna w warunkach polskich.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Dla subpopulacji wynikających z projektu programu lekowego ograniczenie się do perspektywy płatnika publicznego spowoduje zmianę współczynników ICUR o nie więcej niż 15%. Terapia trójlekowa z boceprewirem także w tym przypadku będzie opłacalna w warunkach polskich, a współczynniki ICUR z dużym prawdopodobieństwem nie przekroczą 2-krotności PLB per capita.

12. WNIOSKI

Wyniki analizy wskazują, że terapia trójlekowa zawierająca boceprewir jest **droższa** niż terapia standardowa PegIFN α + RBV. Terapia trójlekowa z boceprewirem jest **bardziej skuteczna** zarówno pod względem zyskanych lat życia jak i zyskanych QALY. Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem boceprewiru pozostają w korzystnym stosunku do dodatkowych kosztów wskazując na **opłacalność terapii trójlekowej w warunkach polskich**.

- Boceprewir jest bardziej opłacalny w populacji pacjentów wcześniej leczonych w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi.
- Opłacalność terapii pacjentów wcześniej leczonych wzrasta, gdy kryteria kwalifikacji zawężą się do pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.
- Wyższą opłacalnością cechuje się leczenie przeciwwirusowe pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera w porównaniu ze wszystkimi pacjentami wcześniej nieleczonymi.

Jakościowe wyniki w zakresie opłacalności nie są wrażliwe na przyjęte założenia dotyczące modelowania w populacji TE. W przypadku modelowania obu subpopulacji TN jakościowa interpretacja wyników analizy ulega zmianie przy założeniu wyższej stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, przy założeniu alternatywnego źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i dla minimalnej użyteczności stanu SVR – przy czym dla subpopulacji pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T wszystkie analizy wrażliwości wskazują na opłacalność terapii trójlekowej.

13. WALIDACJA

Niniejsza analiza jest dostosowaniem do warunków polskich modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Struktura modelu i metodyka obliczeń nie zostały poddane modyfikacjom przez autorów niniejszej analizy.

Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego autorów w trzech krokach:

- strukturę modelu i założenia skonsultowano z ekspertami klinicznymi;
- zdolności predykcyjne oceniono przez porównanie wyników modelu z wynikami opublikowanych badań epidemiologicznych (**walidacja zewnętrzna**); uwzględniono następujące parametry: występowanie marskości wątroby (wyrównanej i niewyrównanej), występowanie raka wątrobowokomórkowego oraz zgony z powodu chorób wątroby;
- oceniono zbieżność wyników generowanych przez model z wynikami opublikowanych analiz ekonomicznych (walidacja konwergencji); w tym celu przeprowadzono symulacje dla scenariuszy o zbliżonych założeniach jak w opublikowanych analizach – wyniki w postaci ICER w większości były zgodne.

Walidacja konwergencji polega na porównaniu modelu z innymi opublikowanymi modelami i analizami ekonomicznymi. Walidacja konwergencji została przeprowadzona przez autorów modelu, w ramach niniejszego opracowania porównano wyniki analizy przeprowadzonej w warunkach polskich z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność boceprewiru (Tabela 84).

Tabela 84.
Walidacja konwergencji

Analiza ekonomiczna	Populacja TN		Populacja TE	
	PegIFNa + RBV	BOC + PegIFNa + RBV	PegIFNa + RBV	BOC + PegIFNa + RBV
Nikoglou 2011 ^a	bd	PR4/PRB24+PR20 16,15 PR4/PRB44 16,21	bd	PR4/PRB32+PR12 15,35 PR4/PRB44 15,80
NICE ^b	14,38	15,30 ^b	12,48	14,47 ^b
Analiza w warunkach polskich ^a	11,53	PR4/PRB24+PR20 12,81 PR4/PRB44 12,87	10,60	PR4/PRB32+PR12 12,42 PR4/PRB44 12,78

W analizie złożonej do NICE oraz tej przeprowadzonej w warunkach polskich przyjęto takie same założenia w zakresie stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych oraz użyteczności stanów zdrowia.

W niniejszej analizie tempo progresji

choroby jest szybsze niż w analizie brytyjskiej, np. wystąpienie HCC u pacjentów z CC wynosi 3,4% rocznie w porównaniu z 1,4% w analizie brytyjskiej, wystąpienie DC u pacjentów z CC: 4,3% w porównaniu z 3,9%. Wyższe jest także ryzyko zgonu, u pacjentów z DC wynosi ono w niniejszej analizie 18% w pierwszym roku i 11% w kolejnych latach, a w analizie brytyjskiej wynosi odpowiednio 14% i 10%. Różnica w QALY między terapią trójlekową a dwulekową w populacji TN jest mniejsza w analizie brytyjskiej niż polskiej: 0,9 w porównaniu z 1,3. W populacji TE wyniki analiz wydają się być zgodne, różnica w QALY w brytyjskiej analizie wynosi 2,0 podczas gdy w polskiej w zależności od porównania wynosi 1,8–2,2.

W analizie Nikoglou 2011 również wykorzystano taki sam zestaw użyteczności stanów zdrowia jak w niniejszym opracowaniu i analizie złożonej do NICE. Ponieważ jednak praca Nikoglou 2011 opublikowana została jedynie w formie posteru, brak jest szczegółowych informacji umożliwiających wytłumaczenie rozbieżności w wynikach omawianych analiz.

14. OGRANICZENIA

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
3. W analizach przeprowadzonych dla populacji pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera nie uzależniono skuteczności terapii od zaawansowania włóknienia – cecha ta nie była brana pod uwagę podczas randomizacji pacjentów w badaniach SPRINT-2 i RESPOND-2 stanowiących źródło danych o efektywności terapii trójlekowej z boceprewirem w niniejszej analizie.
 4. Nie uwzględniono możliwości wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego po niepowodzeniu porównywanych interwencji. Biorąc pod uwagę skuteczność porównywanych opcji, nieuwzględnienie kolejnych linii przyczynia się najprawdopodobniej do przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora, co przekłada się na zmniejszone wartości współczynników ICUR.
 5. Koszty związane ze stanami zdrowia uzyskano z polskich analiz opublikowanych w 2003 i 2006 roku. Koszty zostały zaktualizowane do oczekiwanej wartości bieżącej za pomocą wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia, jednak nie uwzględniono potencjalnego wpływu zmian systemowych jakie wystąpiły w ostatnich latach – m.in. wprowadzenia systemu Jednorodnych Grup Pacjentów. W analizach wrażliwości wykazano ponadto, że proporcjonalne zmiany w zakresie uwzględnionych kosztów nie zmieniają wnioskowania o opłacalności terapii trójlekowej z boceprewirem.
 6. W analizie podstawowej założono, że pacjenci u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem ich stanu zdrowia. Założenie to nie wpływa na jakościowe wyniki analizy, co przetestowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

15. DYSKUSJA

Efektywne leczenie pacjentów z przewlekłym WZW-C bez dekompensacji czynności wątroby jest istotne z perspektywy systemu ochrony zdrowia w szczególności ze względu na zakaźny charakter tego schorzenia i brak szczepionek. Analiza meldunków epidemiologicznych publikowanych corocznie przez Państwowy Zakład Higieny wskazuje, że na przestrzeni ostatnich lat współczynnik zapadalności na przewlekłe WZW-C w Polsce wykazywał tendencję wzrostową. [117] W obliczu tych danych należy zaznaczyć, że skuteczne leczenie pacjentów z przewlekłym WZW-C przyjmuje wymiar przeciwepidemiczny, zwłaszcza w kontekście często bezobjawowego przebiegu choroby oraz braku profilaktyki pierwotnej w postaci szczepionki.

Decyzja o finansowaniu dowolnego leku ze środków publicznych powinna jednak zostać podjęta nie tylko w oparciu o wartość terapeutyczną, ale także o jej stosunek do kosztów leczenia. Potencjalne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania BOC to przede wszystkim wyższa skuteczność terapii mierzona odsetkiem pacjentów z SVR oraz zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem standardowym. [7] Po stronie kosztów ujawniają się wydatki na leczenie przeciwwirusowe oraz koszty leczenia ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C, które rozwijają się u nieskutecznie leczonych chorych. Przeprowadzona analiza odpowiada na pytanie czy dodatkowe koszty jakie należy ponieść z tytułu stosowania boceprewiru w leczeniu przeciwwirusowym są adekwatne do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych.

Spośród czterech badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie wyników dwóch z nich: badań III fazy SPRINT-2 oraz RESPOND-2. Nie uwzględniono wyników pozostałych dwóch prac: SPRINT-1 oraz P05685. Badania SPRINT-2 oraz RESPOND-2 cechowały się dobrą wiarygodnością (4/5 w skali Jadad), badanie SPRINT-1 średnią wiarygodnością (3/5), a dla pracy P05685 nie oceniono wiarygodności ze względu na brak publikacji w formie pełnotekstowej. W SPRINT-1 oraz P05685 oceniano inne schematy leczenia niż w SPRINT-2 oraz RESPOND-2, wspólnym ramieniem był schemat PR4/PRB44, dla którego we wszystkich uwzględnionych badaniach uzyskano zbliżone wyniki w zakresie SVR (wyniki meta analiz: RB = 1,81 [1,58; 2,06] dla TN oraz RB = 3,10 [2,24; 4,29] dla TE). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

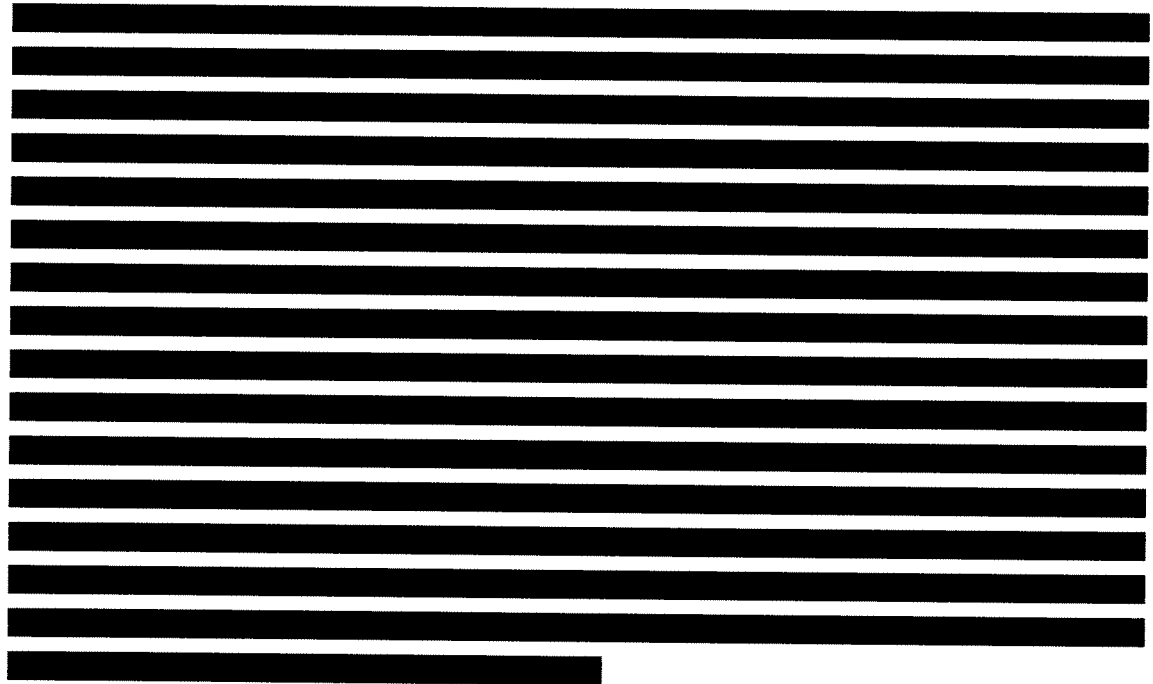
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Niniejsza analiza została przeprowadzona na podstawie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, dostosowanego do warunków polskich. Na podstawie tego samego modelu przeprowadzono analizę ekonomiczną w warunkach brytyjskich. Analiza ta została poddana krytycznej ocenie przez NICE i uznana za wiarygodną, a boceprewir uzyskał pozytywną rekomendację do stosowania w terapii przewlekłego WZW-C. Różnica w QALY między terapią trójlekową a dwulekową w populacji TN jest mniejsza w analizie brytyjskiej niż polskiej: 0,9 w porównaniu z 1,3 – różnice wynikają najprawdopodobniej z odmiennych założeń w zakresie tempa progresji choroby. W populacji TE wyniki analiz wydają się być zgodne, różnica w QALY w brytyjskiej analizie wynosi 2,0 podczas gdy w polskiej, w zależności od porównania, wynosi 1,8–2,2. Zarówno w polskiej jak i brytyjskiej analizie terapia trójlekowa z boceprewirem została uznana za opłacalną względem standardu postępowania.

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest kwestia wyceny kosztów stanów zdrowia, którą to uzyskano z analiz przeprowadzonych w 2003 i 2006 roku. Koszty zostały zaktualizowane do wartości bieżących zgodnie z indeksami cen towarów i usług konsumpcyjnych, jednak mało prawdopodobne jest, aby inflacja była jedynym czynnikiem, który miał wpływ na koszty leczenia wybranych stanów zdrowia w kolejnych latach. Innymi przyczynami mogły być przykładowo pojawienie się nowych możliwości leczenia (program terapeutyczny leczenia HCC za pomocą sorafenibu) i – przede wszystkim – zmiana systemu rozliczania świadczeń szpitalnych w 2008 roku na system Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Ze względu na znaczną niepewność związaną z tym aspektem oceny opłacalności przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano wpływ założeń dotyczących kosztów na wyniki. W rozważanych scenariuszach wyniki nie uległy zmianie w sposób jakościowy.

Wyniki analizy opłacalności świadczące o korzystnym stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych są pochodną wyników randomizowanych badań klinicznych. W badaniach dla boceprewiru odsetek uzyskiwanych odpowiedzi SVR w ramionach stosujących terapię trójlekową był porównywalny zarówno u osób dotychczas nieleczonych (54%-75%), jak również u pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego leczenia opartego na interferonach (59%-66%). Wyniki takie w połączeniu z niższą skutecznością terapii standardowej w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi przekładają się na wyższą korzyść względną ze stosowania terapii trójlekowej u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W analizie ekonomicznej wykazano wyższą opłacalność boceprewiru w terapii pacjentów wcześniej leczonych w porównaniu z populacją pacjentów wcześniej nieleczonych.

Zgodnie z uzgodnioną treścią programu lekowego obejmującego boceprewir, terapia trójlekowa z BOC ma być finansowana dla pacjentów wcześniej leczonych ze zwióknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, którzy: uprzednio byli leczeni nieskutecznie PegIFN α +RBV (przerwanie terapii po 12 tygodniach), nie mieli odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN α +RBV (stężenie HCV RNA nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne, z nawrotem zakażenia lub z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie. [REDACTED]

[REDACTED]

Przy opisanych powyżej korzyściach zdrowotnych wynikających ze stosowania BOC i ograniczeniach niniejszej analizy, uzyskane wyniki wskazują, że z perspektywy zyskanych QALY BOC jest lekiem opłacalnym w warunkach polskich w obu badanych subpopulacjach pacjentów – przyczynia się on do poprawy jakości życia pacjentów przy akceptowalnym koszcie uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Widoczne jest to szczególnie w przypadku schematów leczenia PR4/PRB24+PR20

u pacjentów TN i PR4/PRB32+PR12 u pacjentów TE, które charakteryzują się niższymi współczynnikami ICUR niż w schemacie PR4/PRB44.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Ferrante S, Elbasha E. A Markov Model of Disease Progression and Cost-Effectiveness for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1: Technical Report for Boceprevir Use in Poland. Health Economic Statistics Merck Research Laboratories Merck & Co., Inc.
2. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2012.
3. Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 23(12):1213–1217.
4. Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
5. Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; (64):245–250.
6. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (21.12.2011).
7. ██████████. Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii standardowej w porównaniu z terapią standardową w leczeniu przewlekłego WZW C. HTA Consulting.
8. Charakterystyka produktu leczniczego - Victrelis (boceprewir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
9. Charakterystyka produktu leczniczego - Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
10. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120326120749/anx_120749_pl.pdf (12.4.2012).
11. Charakterystyka produktu leczniczego - ViraferonPeg (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000329/WC500050892.pdf.
12. Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (rybawiryna). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120330121010/anx_121010_pl.pdf (12.4.2012).
13. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).
14. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1195–1206.
15. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1207–1217.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (10.4.2012).
17. Vierling JM, Flamm S, Gordon S, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study*. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease; 4 listopad 2011; San Francisco, CA.
18. Adamek A, Adamek J, Juszczak J, et al. Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; (61):765–770.
19. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, et al. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007; 46 (Suppl 1):S217–S218.

20. Horban A, Wasilewski M, Berak H, et al. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; (60):563–569.
21. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, et al. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2004; XVI(94):353.
22. Juszczyk J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). 2005; (59):651–660.
23. Kołakowska-Rządźka A, Berak H, et al. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. randomized open label study. AASLD.
24. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, et al. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(12):434–440.
25. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, et al. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32(3):344–355.
26. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004; 40(5):823–830.
27. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
28. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425–432.
29. Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9(11):923–930.
30. GUS. Baza Demografia - Trwanie życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (17.2.2012).
31. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, et al. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011;
32. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/> (6.7.2011).
33. Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(21):1–113, iii.
34. Chong C. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98(3):630–638.
35. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44(6):1598–1606.
36. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011. <http://www.nfz-krakow.pl/UserFiles/katalog%20substancji%20czynnych%20stosowanych%20w%20chemioterapii.xls>.
37. Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2003; (4):
38. Simon K, Gładysz A, Rotter K, et al. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006; 15(3):453–462.
39. Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560> (30.3.2012).
40. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
41. Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. <http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num3/37-3n05.htm> (28.9.2012).
42. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012; 143(3):608–618.e5.
43. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Mouchari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008; 135(3):821–829.
44. George SL, Bacon BR, Brunt EM, et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(3):729–738.
45. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 34(4 Pt 1):809–816.

46. Hepatitis C (genotype 1) - boceprevir: ERG response to queries raised at pre-meeting teleconference. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58373/58373.pdf> (13.3.2012).
47. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(5):1147–1158.
48. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997; 112(2):463–472.
49. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 1999; 29(4):1311–1316.
50. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 1998; 27(5):1435–1440.
51. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009; 24(7):1276–1283.
52. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004; 53(5):744–749.
53. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut.* 2000; 47(1):131–136.
54. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(11):2886–2895.
55. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut.* 2001; 48(6):843–848.
56. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 1996; 24(2):141–147.
57. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *Journal of Hepatology.* 1999; 30(4):653–659.
58. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006; 43(6):1303–1310.
59. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Annals of Internal Medicine.* 2005; 142(2):105–114.
60. Poltransplant. Biuletyn informacyjny nr 1(19), marzec 2011. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2011/biuletyn_2011_s.pdf (3.6.2011).
61. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine.* 1997; 127(10):855–865.
62. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2010; 10(4 Pt 2):1003–1019.
63. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010; 138(2):513–521.
64. Asthana S, Toso C, Meeberg G, et al. The impact of sirolimus on hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie.* 2011; 25(1):28–34.
65. Smallwood GA, Devine R, Fasola C, et al. Does interferon use prior to liver transplant influence hepatitis C outcomes following transplantation? *Transplantation.* 2008; 86(12):1795–1798.
66. Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, et al. Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. *Internal Medicine (Tokyo, Japan).* 2008; 47(19):1637–1643.
67. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2008; 149(6):399–403.
68. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology.* 2010; 52(5):652–657.
69. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2001; 34(5):748–755.
70. Trapero-Marugán M, Mendoza J, Chaparro M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2011; 17(4):493–498.

71. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *Journal of Hepatology*. 2007; 46(2):206–212.
72. Tablice trwania życia 2010. Główny Urząd Statystyczny http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/POZ_tablice_trwanie_zycia_2010.xls.
73. Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, et al. Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990-2002. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*. 2010; 34(4-5):288–296.
74. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, et al. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *Journal of Surgical Oncology*. 2008; 98(7):505–509.
75. Poltransplant. <http://www.poltransplant.org.pl/> (12.7.2011).
76. Zarządzenie Nr 15/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4428&b=1&szukana=15/2011/dgl> (30.6.2011).
77. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (4.7.2011).
78. PubMed. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2011).
79. Siebert U, Sroczyński G. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2005; 21(1):55–65.
80. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, et al. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003; 290(2):228–237.
81. Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 38(6-7):497–505.
82. Shepherd J, Brodin H, Cave C, et al. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(39):iii–iv, 1–125.
83. Gerkens S, Nechelpu M, Annemans L, et al. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14(8):523–536.
84. Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, et al. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(6):813–824.
85. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, et al. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009; 25(2):171–180.
86. Gheorghe L, Baculea S. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b combination regimens in genotype-1 naive patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology*. 2010; 57(101):939–944.
87. Zarządzenie Nr 29/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 czerwca 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4482&b=1> (21.2.2012).
88. Thein H-H, Krahn M, Kaldor JM, et al. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100(3):643–651.
89. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2008; 28(4):582–592.
90. Embase. Biomedical Answers. <http://www.embase.com/> (1.7.2011).
91. CINAHL Databases. <http://www.ebscohost.com/cinahl/> (1.7.2011).
92. The Cochrane Library. <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (1.7.2011).
93. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, et al. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96(2):579–583.
94. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, et al. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C (abstrakt). *Hepatology*. 2001;
95. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, et al. Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(21):2377–2382.

96. Patil R, Cotler SJ, Banaad-Omiotek G, et al. Physicians' preference values for hepatitis C health states and antiviral therapy: a survey. *BMC Gastroenterology*. 2001; 1:6.
97. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, et al. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1998; 280(24):2088–2093.
98. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1995; 22(6):1863–1873.
99. Gutteling JJ, De Man RA, Van Der Plas SM, et al. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 23(11):1629–1635.
100. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2011).
101. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annual Review of Public Health*. 2000; 21:587–611.
102. Weyler E-J, Gandjour A. Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Services Research*. 2011;
103. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count? *Health Economics*. 2000; 9(2):109–126.
104. Guide to the methods of technology appraisal. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/guidetothemet hodsoftotechnologyappraisal.jsp> (14.7.2011).
105. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(7):878–887.
106. García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, et al. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Archives of Medical Research*. 2006; 37(5):663–673.
107. Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, et al. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009; 29(3):449–458.
108. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, et al. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;
109. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, et al. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004; 28(3):125–136.
110. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):866–874.
111. Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *The Medical Journal of Australia*. 1999; 171(4):189–193.
112. Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, et al. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001; 13(5):483–488.
113. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, et al. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 30(5):1318–1324.
114. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, et al. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002; 8(3):263–270.
115. NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (28.3.2012).
116. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, et al. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120(7-8):276–281.
117. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. Narodowy Instytut Zdrowia - Państwowy Zakład Higieny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 (25.10.2011).
118. Halota W, Pawłowska M. Aktualne standardy leczenia chorób wątroby etiologii HCV. *Med Sci Rev Hepatol*. 2008; (8):12–14.
119. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2011).
120. Muszyńska A, Pokorna-Kalwak D, et al. Zakażenia HCV - narastający problem zdrowia publicznego. *Terapia Medycyna Rodzinna*. 5:55–58.
121. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(4):501–504.
122. Jabłońska J, Ząbek J, Madaliński K. Pozawątrobowe objawy zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. *Reumatologia*. 2009; 47(6):364–367.

123. Łukawska M, Oszczapowicz I. Perspektywy terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C z użyciem nowych inhibitorów HCV. *Farmacja Polska*. 2009; 65(12):
124. Łoś-Rycharska E, Szaflarska-Popławska A, Gronkowska A, et al. Relation between genotype of hepatitis C virus with the course of hepatitis in children and teenagers and treatment efficacy. *Pediatr. Pol.* 2009; 5(84):402–411.
125. Świderek K, Śliwczyńska-Rodziewicz D, Barylski M. Prevalence of hepatitis in district of Zgierz in years 2001–2007. *Clin. Exp. Med. Lett.* 2008; 49(4):235–239.
126. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995–2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):163–169.
127. Nakonieczna J, Bałkowiec-Iskra E, Zaremba M. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby. *Przewodnik Lekarza*. 2007; (10):68–72.
128. Schmitz V, Kiessling A, Bahra M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Annals of Transplantation: Quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2007; 12(3):22–27.
129. Tyczyno M. Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Medical Science Review Hepatologia*. 2007; (7):77–79.
130. Dzierżanowska-Fangraf K. Nowe spojrzenie na patogenezę zakażeń HBV i HCV. *Stand. Med.* 2006; 3(2):200–203.
131. Berak H, Kołakowska-Rządka A, Wasilewski M, et al. Randomizowane, otwarte badanie porównujące skuteczności i bezpieczeństwo leczenia interferonem pegylowanym alfa-2a oraz alfa-2b pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem innym niż 2 i 3. *Zakażenia wirusowe*. 2006; (2/2006):
132. Ołdakowska J, Pawłowska J, Pączek L. Zakażenie wirusem typu C (HCV) po przeszczepieniu wątroby. *Med Sci Rev Hepatol*. 2005; (5):101–105.
133. Simon K, Pazgan-Simon M. Zasady postępowania i leczenia pacjentów zakażonych HCV po przeszczepieniu wątroby. *Pol Arch Med Wewn.* 2005; 114(6):1267–1271.
134. Woźniakowska-Gęsicka T. Epidemiologia, patogenezę i klinika przewlekłych zapalenia wątroby typu C. *Klin. Pediatr.* 2004; 12(5):571–573.
135. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju- badanie wielośrodkowe. *Hepatologia Polska*. 2000; (7):53–55.
136. Nikoglou E, Humphreys S, El Khoury A, et al. The Clinical Efficacy And Cost-Effectiveness Of Boceprevir In Combination With Pegylated Interferon- Alfa And Ribavirin For The Treatment Of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients: A Within Trial Analysis From The Perspective Of The Scottish National Health Service (NHS). *The Clinical Efficacy And Cost-Effectiveness Of Boceprevir In Combination With Pegylated Interferon- Alfa And Ribavirin For The Treatment Of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients: A Within Trial Analysis From The Perspective Of The Scottish National Health Service (NHS). ISPOR 14th Annual European Congress*; 2011; Madryt. .

17. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat PICO analizy ekonomicznej	13
Tabela 2.	Źródła danych – charakterystyka populacji docelowej	24
Tabela 3.	Schematy leczenia boceprewirem zgodne z ChPL BOC	25
Tabela 4.	Dawkowanie PegIFNα2b wg ChPL	26
Tabela 5.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	29
Tabela 6.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	30
Tabela 7.	Odsetek mężczyzn z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej	34
Tabela 8.	Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej	34
Tabela 9.	Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej	35
Tabela 10.	Rozkład pacjentów ze względu na masę ciała	36
Tabela 11.	Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w badaniach polskich	37
Tabela 12.	Charakterystyka początkowa pacjentów	38
Tabela 13.	Porównanie schematów terapii trójlekowej z BOC pomiędzy badaniami randomizowanymi i ChPL	42
Tabela 14.	Efektywność i profil bezpieczeństwa schematów terapeutycznych z badania SPRINT-2	43
Tabela 15.	Efektywność i profil bezpieczeństwa schematów terapeutycznych z badania RESPOND-2	44
Tabela 16.	Wyniki analizy <i>post-hoc</i> dla grupy pacjentów TN bez marskości wątroby	46
Tabela 17.	Częstość występowania anemii oraz dane o zużyciu EPO wśród pacjentów TN, bez marskości wątroby	46
Tabela 18.	Wyniki analizy <i>post-hoc</i> dla grupy pacjentów TN z marskością wątroby	47
Tabela 19.	Częstość występowania anemii oraz dane o zużyciu EPO wśród pacjentów TN z marskością wątroby	47
Tabela 20.	Wyniki analizy <i>post-hoc</i> dla grupy pacjentów TE bez marskości wątroby	49
Tabela 21.	Częstość występowania anemii oraz dane o zużyciu EPO wśród pacjentów TE bez marskości wątroby	49
Tabela 22.	Wyniki analizy <i>post-hoc</i> dla grupy pacjentów TE z marskością wątroby	50
Tabela 23.	Częstość występowania anemii oraz dane o zużyciu EPO wśród pacjentów TE z marskością wątroby	51
Tabela 24.	Skuteczność schematów ocenianych w badaniu SPRINT-2 w podgrupie pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	51
Tabela 25.	Prawdopodobieństwa progresji zwłóknienia wątroby (Thein 2008)	53
Tabela 26.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby	54
Tabela 27.	Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z CC	54
Tabela 28.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC	55
Tabela 29.	Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu	56
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z DC i/lub HCC, u których przeprowadzono przeszczep wątroby	56
Tabela 31.	Prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepu przyjęte w analizie	57
Tabela 32.	Iloraz szans wystąpienia HCC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR	58
Tabela 33.	Iloraz szans wystąpienia DC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR	58
Tabela 34.	Prawdopodobieństwa progresji choroby u pacjentów z CC i SVR	59
Tabela 35.	Śmiertelność z powodu DC w pierwszym i kolejnych latach od pojawienia się objawów	60
Tabela 36.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC	61
Tabela 37.	Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR	61
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR	62
Tabela 39.	Porównanie polskich i europejskich danych dotyczących przeżycia po przeszczepie wątroby	62

Tabela 40.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby	63
Tabela 41.	Koszty BOC uwzględnione w analizie ekonomicznej	63
Tabela 42.	Koszty jednostkowe PegIFN α i RBV	64
Tabela 43.	Koszty terapii PegIFN α i RBV	64
Tabela 44.	Koszty monitorowania	64
Tabela 45.	Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań	66
Tabela 46.	Oszacowanie kosztów stanów F1–F3 uwzględnionych w analizie	67
Tabela 47.	Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej	67
Tabela 48.	Wartości kosztów stanów zdrowia przyjęte w jednokierunkowych analizach wrażliwości	68
Tabela 49.	Koszty leczenia anemii z wykorzystaniem EPO	69
Tabela 50.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW-C	71
Tabela 51.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów	72
Tabela 52.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów	73
Tabela 53.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006	74
Tabela 54.	Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003	76
Tabela 55.	Użyteczność związana z leczeniem przeciwwirusowym	77
Tabela 56.	Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej	78
Tabela 57.	Wyniki kliniczne – populacja TN	82
Tabela 58.	Wyniki ekonomiczne – populacja TN	82
Tabela 59.	Współczynniki ICUR i ICER – populacja TN	83
Tabela 60.	Cena progowa – populacja TN	83
Tabela 61.	Wyniki PSA – populacja TN	86
Tabela 62.	Wyniki kliniczne – populacja TE	88
Tabela 63.	Wyniki ekonomiczne – populacja TE	88
Tabela 64.	Współczynniki ICUR i ICER – populacja TE	89
Tabela 65.	Cena progowa – populacja TE	89
Tabela 66.	Wyniki PSA – populacja TE	92
Tabela 67.	Wyniki kliniczne – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	94
Tabela 68.	Wyniki ekonomiczne – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	95
Tabela 69.	Współczynniki ICUR i ICER – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	95
Tabela 70.	Cena progowa – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	95
Tabela 71.	Wyniki PSA – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T	98
Tabela 72.	Wyniki kliniczne – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	100
Tabela 73.	Wyniki ekonomiczne – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	100
Tabela 74.	Współczynniki ICUR i ICER – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	101
Tabela 75.	Cena progowa – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	101
Tabela 76.	Wyniki PSA – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	104
Tabela 77.	Wyniki analizy ekonomicznej w zależności od udziału pacjentów w kosztach leczenia powikłań	107
Tabela 78.	Wartości parametrów w jednokierunkowych analizach wrażliwości	108
Tabela 79.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN	110
Tabela 80.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE	111
Tabela 81.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	113
Tabela 82.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	114
Tabela 83.	Wyniki analizy progowej [zł]	115
Tabela 84.	Walidacja konwergencji	122
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania badań w języku polskim	139

Tabela 86.	Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie MEDLINE.....	140
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE.....	140
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE.....	141
Tabela 89.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C w bazie MEDLINE.....	141
Tabela 90.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE.....	143
Tabela 91.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD, CEAR i stronie internetowej NICE.....	143
Tabela 92.	Spis parametrów uwzględnionych w modelu.....	144
Tabela 93.	Wyniki analizy ekonomicznej Nikoglou 2011.....	147
Tabela 94.	Wyniki analizy ekonomicznej złożonej do NICE.....	147

Spis wykresów

Wykres 1.	Struktura zwłóknienia wątroby w populacji polskiej i badaniach SPRINT-2 oraz RESPOND-2.....	37
Wykres 2.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku.....	59
Wykres 3.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN.....	84
Wykres 4.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN.....	84
Wykres 5.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN.....	85
Wykres 6.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN.....	85
Wykres 7.	Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB12+PR20 vs PR48 – populacja TN.....	86
Wykres 8.	Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TN.....	87
Wykres 9.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE.....	90
Wykres 10.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE.....	90
Wykres 11.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE.....	91
Wykres 12.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE.....	91
Wykres 13.	Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 – populacja TE.....	92
Wykres 14.	Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TE.....	93
Wykres 15.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.....	96
Wykres 16.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.....	96
Wykres 17.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.....	97
Wykres 18.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.....	97
Wykres 19.	Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB12+PR20 vs PR48 – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.....	98
Wykres 20.	Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TN z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.....	99
Wykres 21.	Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.....	102

Wykres 22. Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	102
Wykres 23. Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	103
Wykres 24. Wykres rozrzutu dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 w zakresie zyskanych LY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	103
Wykres 25. Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	104
Wykres 26. Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.....	105

Spis rysunków

Rysunek 1. Uproszczony schemat struktury modelu	23
Rysunek 2. Schematy leczenia zastosowane w badaniu SPRINT-2.....	39
Rysunek 3. Schematy leczenia zastosowane w badaniu RESPOND-2	40
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne).....	142
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne).....	142
Rysunek 6. Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM.....	143

18. ANEKS

18.1. Strategie wyszukiwania

18.1.1. Badania w języku polskim

Badań opublikowanych w języku polskim poszukiwano w celu scharakteryzowania polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW-C, zidentyfikowania badań kosztowych a także w celu odnalezienia innych danych specyficznych dla warunków polskich. Przeszukano bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej [119] z zastosowaniem zapytania przedstawionego w poniższej tabeli (Tabela 85). Spośród 197 abstraktów, 20 badań przeanalizowano w wersjach pełnotekstowych (Muszyńska 2010 [120], Łapiński 2009 [121], Jabłońska 2009 [122], Łukawska 2009 [123], Łoś-Rycharska 2009 [124], Świderek 2008 [125], Brojer 2008 [126], Nakonieczna 2007 [127], Adamek 2007 [18], Schmitz 2007 [128], Tyczno 2007 [129], Dzierzanowska-Fangrat [130], Horban 2006 [20], Berak 2006 [131], Ołdakowska-Jedynak 2005 [132], Simon 2005 [133], Juszczuk 2004 [21], Juszczuk 2005 [22], Woźniakowska-Gęsicka 2004 [134], Brojer 2000 [135]).

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Wirus C zapalenia wątroby	197

Data przeszukania: 21 lutego 2012

18.1.2. Progresja choroby u pacjentów z CC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych MEDLINE, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 86).

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 107 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 2 publikacje (Alazawi 2010 [25], Ng 2011 [29]), które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie MEDLINE

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	(HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C))	67 615
#2	((Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis)	270 305
#3	(Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression Field : Title/Abstract)	2 580 628
#4	review AND systematic	134 013
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Limits: English, Polish, Publication Date from 1990/01/01 to 2012/02/07	107
Data przeszukania: 7 lutego 2012		

18.1.3. Progresja choroby u pacjentów z DC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych MEDLINE. Zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w kolejnej tabeli (Tabela 87).

W rezultacie odnaleziono 314 publikacji, które poddano selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. 8 publikacji zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej (Gramenzi 2001 [55], Toshikuni 2009 [51], Hu 1999 [49], Sangiovanni 2006 [58], Planas 2004 [26], Fattovich 2002 [54], Fattovich 1997 [48], Benvegna 2004 [52]).

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C) Limits: English, Polish, Publication Date from 1990/01/01 to 2012/02/07	55 978
#2	((Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis) Limits: English, Polish, Publication Date from 1990/01/01 to 2012/02/07	160 362
#3	Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression Field : Title/Abstract Limits: English, Polish, Publication Date from 1990/01/01 to 2012/02/07	1 819 694
#4	#2 AND #3 AND #4 Limits: English, Polish, Publication Date from 1990/01/01 to 2012/02/07	5 989
#5	#5 AND ((ascites AND (pse OR encephalopathy) AND (varic* OR gastrointestinal)) OR decompens*) Limits: English, Polish, Publication Date from 1990/01/01 to 2012/02/07	314
Data przeszukania: 7 lutego 2012		

18.1.4. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych MEDLINE. Zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w kolejnej tabeli (Tabela 88). Ograniczono się do publikacji prezentujących wyniki rejestrów.

Odnaleziono 30 publikacji, które poddano selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. 3 publikacje zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej (El Serag 2011 [31], Olivier 2010 [73], Borie 2008 [74]).

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	hcc OR (hepatocellular carcinoma) AND mortality AND registry AND (hcv OR "hepatitis c")	30

Data przeszukania: 8 lutego 2012

18.1.5. Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C przeszukano bazy danych MEDLINE (przez PubMed [63]) oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [100]). Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 22 czerwca 2011 r.

Szczegółową strategię wyszukiwania publikacji zastosowaną w bazie MEDLINE przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 89).

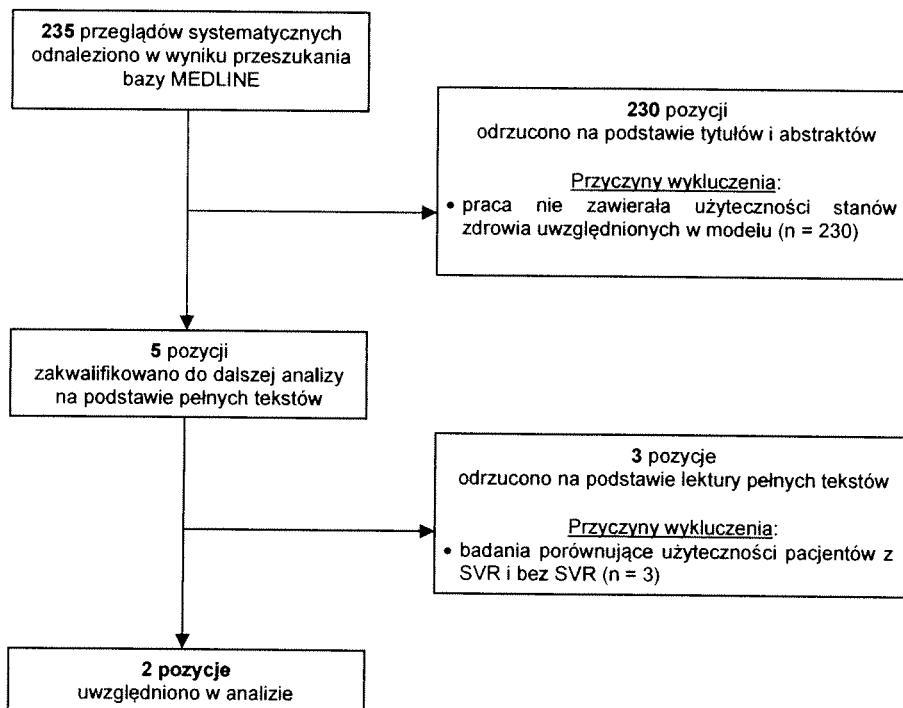
Tabela 89.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	HCV OR (hepatitis AND C AND virus) OR (hepatitis AND C)	64 366
#2	"quality of life" OR qol OR utility OR preference* OR utilities	305 670
#3	#1 AND #2 AND review Limits: English, Polish	235

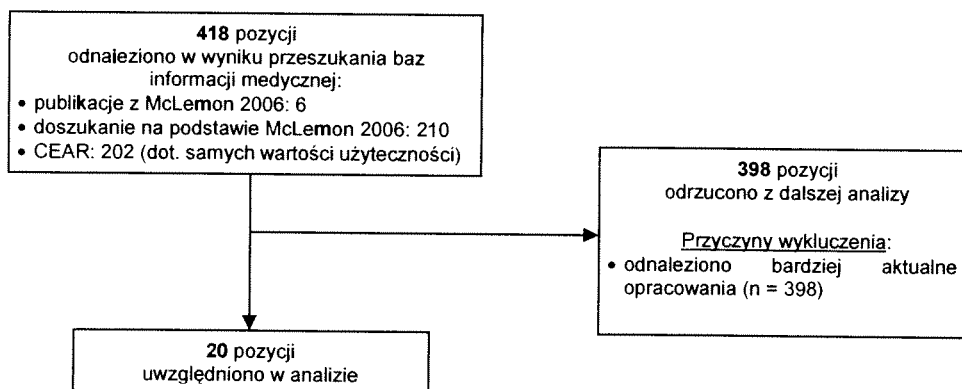
Data przeszukania: 22 czerwca 2011

Po przeszukaniu bazy i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 235 abstraktów do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 5 publikacji, z których w analizie finalnie uwzględniono 2 (Thein 2005 [88], McLernon 2008 [89]).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)



Rysunek 5.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)



18.1.6. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w kolejnych tabelach (Tabela 90, Tabela 91). Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów przedstawiono na kolejnym rysunku (Rysunek 6).

Tabela 90.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimisation OR cost minimization OR cost-minimization cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	673 141
#2	markov OR DES OR "decision tree" OR "discrete event simulation"	121 538
#3	"hepatitis c" OR "Hepatitis C Virus Infection" OR "HCV Infection" OR "Hepatitis C Infection" OR "chronic HCV" OR (chronic AND HCV)	55 983
#4	boceprevir	189
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	10

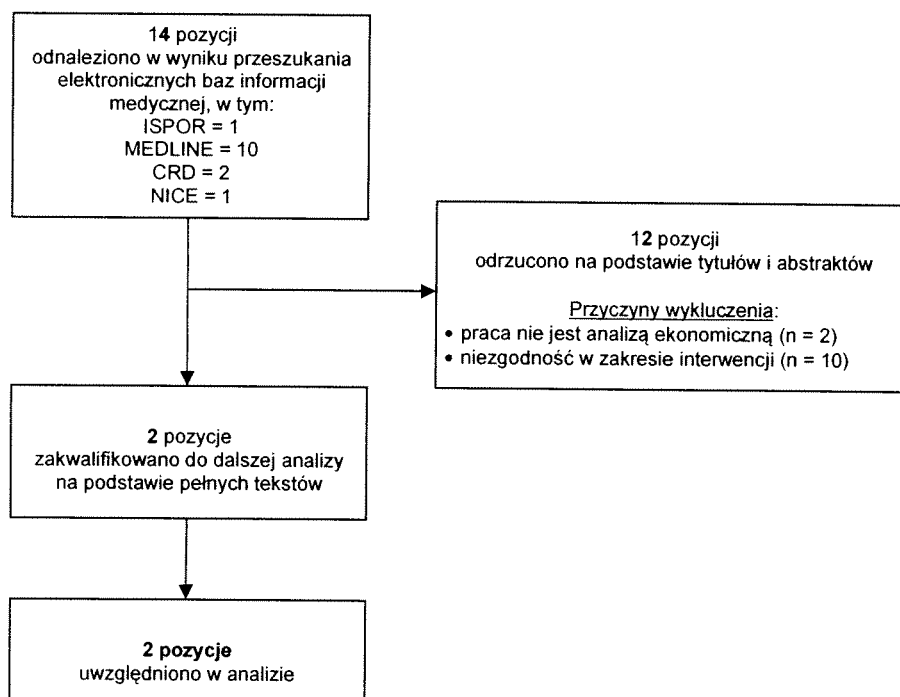
Data przeszukania: 21 lutego 2012

Tabela 91.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD, CEAR i stronie internetowej NICE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	boceprevir	CEAR: 0; CRD: 2; NICE: 1

Data przeszukania: 21 lutego 2012

Rysunek 6.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM



18.2. Spis parametrów uwzględnionych w modelu

Tabela 92.
Spis parametrów uwzględnionych w modelu

Parametr	Wartość deterministyczna	SE	Zakres	Rozkład	P1	P2
Prawdopodobieństwa progresji (roczne)						
F0→F1	0,117	0,007	0,104–0,130	Beta	246,56	1860,79
F1→F2	0,085	0,005	0,075–0,096	Beta	264,35	2845,65
F2→F3	0,120	0,006	0,109–0,133	Beta	351,88	2580,45
F3→CC	0,116	0,006	0,104–0,129	Beta	330,3	2517,11
CC→DC	0,043	0,006	0,032–0,055	Beta	49,11	1092,98
CC→HCC	0,034	0,004	0,027–0,042	Beta	69,76	1982,00
SVR CC→DC	0,015	0,014	0,001–0,052	Beta	1,12	73,55
SVR CC→HCC	0,011	0,005	0,003–0,023	Beta	4,78	429,77
DC→HCC	0,068	0,009	0,051–0,087	Beta	53,14	728,33
DC→LT	0,022	0,004	0,015–0,03	Beta	29,56	1314,08
HCC→LT	0,022	0,004	0,015–0,03	Beta	29,56	1314,08
Śmiertelność związana z chorobą wątroby (DC, HCC, LT; roczna)						
DC (pierwszy rok)	0,182	0,027	0,132–0,238	Beta	36,99	166,25
DC (kolejne lata)	0,112	0,014	0,086–0,141	Beta	56,72	449,71
HCC	0,421	-	-	-	-	-
LT (pierwszy rok)	0,180	0,003	0,174–0,186	Beta	2951,82	13447,18
LT (kolejne lata)	0,042	0,001	0,04–0,044	Beta	1689,87	38545,13
Koszty leczenia przeciwwirusowego (zł; tygodniowe)						
PegIFNα + RB V	668	-	-	-	-	-
BOC		-	-	-	-	-
EPO	0	-	-	-	-	-
Monitorowanie	68	-	-	-	-	-

Koszty stanów zdrowia (zł; roczne)						
F0, F1	262	26,2		Gamma	100	2,62
F2	392	39,2		Gamma	100	3,92
F3	392	39,2		Gamma	100	3,92
CC	2256	225,6		Gamma	100	22,56
DC (pierwszy rok)	44 932	4493,2		Gamma	100	449,32
DC (kolejne lata)	28 696	2869,6		Gamma	100	286,96
HCC (pierwszy rok)	46 466	4646,6		Gamma	100	464,66
HCC (kolejne lata)	46 466	4646,6		Gamma	100	464,66
LT (pierwszy rok)	236 105	23610,5		Gamma	100	2361,05
LT (kolejne lata)	39 508	3950,8		Gamma	100	395,08
Użyteczności stanów zdrowia						
Norma polska	0,93	–	–	–	–	–
Leczenie p-wirusowe (mnożnik)	0,9	0,031	0,84–0,96	Beta	83,39	9,27
Anemia (mnożnik)	0,79	0,125	0,5-0,99	Beta	7,6	2,02
F0, F1	0,77	0,077	0,6-0,9	Beta	22,23	6,64
F2, F3	0,66	0,066	0,53-0,78	Beta	33,34	17,18
CC	0,55	0,055	0,44-0,66	Beta	44,45	36,37
DC	0,45	0,045	0,36-0,54	Beta	54,55	66,67
HCC	0,45	0,045	0,36-0,54	Beta	54,55	66,67
LT	0,67	0,067	0,53-0,79	Beta	32,33	15,92
SVR	0,82	0,082	0,63-0,95	Beta	17,18	3,77
Charakterystyka początkowa kohorty pacjentów						
Odsetek mężczyzn	0,62	–	–	–	–	–
Wiek	42	–	–	–	–	–
Rasa	<i>Non-black</i>	–	–	–	–	–
Stopień zwiłknienia wątroby	F1: 34,2%; F2: 41,3%; F3: 17,5%; F4: 7,0% Dodatkowe analizy: Stopień 1: 0% Stopień 2: 63% Stopień 3: 27% Stopień 4: 11%	–	–	–	–	–

Stopy dyskontowe						
Koszty	5,0%	-	-	-	-	-
Efekty zdrowotne	3,5%	-	-	-	-	-

18.3. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przeszukując bazy MEDLINE, CEAR (*Cost-effectiveness Analysis Registry*), CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), ISPOR *Outcomes Research Digest* oraz NICE. Zastosowane strategie wyszukiwania oraz proces selekcji badań opisano w aneksie (rozdział 18.1.6). Zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii trójlekowej z boceprewirem z kosztami i efektami technologii opcjonalnych: Nikonglou 2011 [136] oraz analizę złożoną do NICE [115].

Nikonglou 2011

Celem badania Nikonglou 2011 była ocena opłacalności BOC stosowanego w skojarzeniu z PegIFN α + RBV wśród pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym wirusem HCV o genotypie 1.

W ramach badania przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu Markowa o półrocznym cyklu i dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono 3 kategorie kosztowe: koszty leczenia (w tym koszty podania leków oraz monitorowania terapii), koszty stanów zdrowia i koszty leczenia działań niepożądanych (leczenie anemii za pomocą EPO). Schematy dawkowania, czas trwania terapii oraz efektywność terapii zostały oparte na randomizowanych badaniach klinicznych SPRINT-2 i RESPOND-2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali SVR. W porównaniu z PegIFN α + RBV, wartości ICUR dla schematów leczenia z zastosowaniem BOC znajdowały się poniżej ustalonego progu opłacalności (£20 000) zarówno w populacji TN, jak i TE (Tabela 93). W porównaniu z PegIFN α + RBV, terapii standardowa z dodaniem BOC wiązała się z istotną redukcją częstości komplikacji wywołanych przewlekłym WZW-C.

Tabela 93.
Wyniki analizy ekonomicznej Nikoglou 2011

Schemat leczenia	Koszty całkowite	QALY	ICUR vs PegIFN α + RBV
Populacja TN			
PR4/PRB24+PR20	£33 653	16,15	£6 462
PR4/PRB44	£44 147	16,21	£13 300
Populacja TE			
PR4/PRB32+PR12	£37 509	15,35	£5 249
PR4/PRB44	£43 864	15,80	£6 684

Analiza ekonomiczna złożona do NICE

Celem analizy złożonej do NICE [115] była ocena opłacalności BOC stosowanego w skojarzeniu z PegIFN α + RBV wśród pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym wirusem HCV o genotypie 1.

Raport przygotowano w oparciu o model na podstawie którego opracowano niniejszą analizę, przy czym wartości parametrów dostosowane były do warunków brytyjskich. Opłacalność interwencji oceniono w oparciu o analizy *post-hoc* (por. rozdział 3.3.2), podczas gdy w niniejszej analizie oceniono schemat leczenia stosowane w badaniach randomizowanych SPRINT-2 i RESPOND-2.

Wyniki analizy przeprowadzonej w warunkach brytyjskich przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 94).

Tabela 94.
Wyniki analizy ekonomicznej złożonej do NICE

Schemat leczenia	Koszty całkowite	QALY	ICUR BOC + PegIFN α + RBV vs PegIFN α + RBV
Populacja TN			
BOC + PegIFN α + RBV	£33 699	15,30	£11 601
PegIFN α + RBV	£22 128	14,38	–
Populacja TE			
BOC + PegIFN α + RBV	£38 339	14,47	£2 744
PegIFN α + RBV	£32 861	12,48	–