

Incivo[®] (telaprewir)

*w leczeniu przewlekłego WZW typu C,
u chorych wcześniej nieleczonych*

Analiza ekonomiczna

Wersja 2.0

Kraków 2012

Wykonawca:

Aestimo s.c.

Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 0 12 430 08 73

Tel. kom. 0 608 392 029, 0 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.com.pl>

E-mail: biuro@aestimo.com.pl

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

[Redacted]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	7
1. Analiza ekonomiczna	13
1.1 Wprowadzenie	14
1.2 Cel analizy	15
1.3 Metodyka	15
1.3.1 Populacja	16
1.3.1.1 Populacja refundacyjna (docelowa)	16
1.3.2 Porównywane interwencje.....	17
1.3.3 Perspektywa analizy	19
1.3.4 Horyzont czasowy.....	19
1.3.5 Technika analityczna	19
1.3.6 Miara efektów zdrowotnych w modelu	20
1.3.7 Kategorie kosztów	21
1.3.8 Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).....	21
1.3.9 Próg opłacalności.....	21
1.3.10 Dyskontowanie	22
1.4 Charakterystyka modelu farmakoeconomicznego.....	22
1.4.1 Publikowane modele ekonomiczne dla rozważanego problemu zdrowotnego	22
1.4.2 Model ekonomiczny telaprewiru	25
1.5 Założenia i parametry modelu.....	32
1.5.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu.....	33
1.5.1.1 Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT	33
1.5.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	34
1.5.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT.....	34
1.5.1.4 Badanie ankietowe dotyczące kosztów leczenia w Polsce chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.....	35
1.5.1.5 Badanie ankietowe dotyczące epidemiologii i istniejącej praktyki leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce	35
1.5.1.6 Opinie ekspertów (model centralny).....	35
1.5.2 Oszacowania parametrów wejściowych modelu	36
1.5.2.1 Charakterystyka wejściowa kohorty.....	36
1.5.2.2 Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna).....	38

1.5.2.3	Czas trwania leczenia przeciwwirusowego	43
1.5.2.4	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	47
1.5.2.5	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)	48
1.5.2.6	Użyteczności stanów zdrowia.....	67
1.5.2.6.1	Przegląd systematyczny	68
1.5.2.6.2	Wartości przyjęte w modelu	84
1.5.2.7	Umieralność z dowolnej przyczyny	89
1.5.2.8	Parametry kosztowe	90
1.5.2.8.1	Koszty leków.....	92
1.5.2.8.1.1	Inhibitory proteazy	92
1.5.2.8.1.2	Standardowe leki przeciwwirusowe.....	93
1.5.2.8.2	Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie	95
1.5.2.8.3	Koszty działań niepożądanych.....	96
1.5.2.8.4	Koszty stanów zdrowotnych.....	97
1.5.3	Populacja refundacyjna – założenia analizy	100
1.5.3.1	Charakterystyka wejściowa kohorty.....	101
1.5.3.2	Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna).....	102
1.5.3.3	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)	104
1.5.3.4	Zestawienie zmodyfikowanych parametrów modelu w analizie dodatkowej dla populacji refundacyjnej	105
1.5.4	Walidacja modelu.....	105
1.5.5	Jednokierunkowa (deterministyczna) analiza wrażliwości.....	106
1.5.6	Wielokierunkowa analiza scenariuszy – optymistycznego i pesymistycznego	111
1.5.7	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	111
1.6	Wyniki analizy kosztów-konsekwencji	116
1.7	Wyniki analizy ekonomicznej	123
1.7.1	Telaprewir/PR vs standardowa terapia przeciwwirusowa (PR) - populacja całkowita pacjentów wcześniej nieleczonych.....	123
1.7.1.1	Analiza kosztów-użyteczności – wariant podstawowy.....	123
1.7.1.1.1	Perspektywa wspólna płatników (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)	123
1.7.1.1.2	Perspektywa płatnika publicznego.....	124
1.7.1.2	Analiza kosztów-użyteczności – warianty dodatkowe	125
1.7.1.2.1	Perspektywa wspólna płatników (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)	125
1.7.1.2.2	Perspektywa płatnika publicznego.....	126

1.7.1.3	Analiza kosztów-efektywności.....	126
1.7.1.4	Analiza progowa ceny leku Incivo®	127
1.7.1.5	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	127
1.7.1.6	Analiza scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego	138
1.7.1.7	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	139
1.7.1.8	Analiza z uwzględnieniem proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka.....	141
1.7.1.8.1	Analiza kosztów użyteczności - perspektywa wspólna płatników (płatnik publiczny i świadczeniobiorca).....	141
1.7.1.8.2	Analiza kosztów użyteczności - perspektywa płatnika publicznego	142
1.7.1.8.3	Analiza progowa ceny leku Incivo®	143
1.7.1.8.4	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	143
1.7.2	Telaprewir/PR vs standardowa terapia przeciwwirusowa (PR) - populacja refunacyjna (ograniczenie do genotypu rs12979860 IL28B T/T i st. zwłóknienia ≥ 2 wg Scheuera)	152
1.7.2.1	Wariant 1 – skuteczność w podgrupie chorych z genotypem T/T (bez ograniczenia na st. zaawansowania włóknienia).....	152
1.7.2.1.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	152
1.7.2.1.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	154
1.7.2.2	Wariant 2 – skuteczność w podgrupie chorych w st. zwłóknienia $\geq F2$ (bez ograniczenia na genotyp T/T).....	155
1.7.2.2.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	155
1.7.2.2.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	157
		
1.8	Dyskusja.....	173
1.9	Ograniczenia analizy	180
1.10	Wnioski końcowe	182

Piśmiennictwo	183
1.11 Wykaz skrótów	193
2. Załączniki.....	195
2.1 Prawdopodobieństwa przejść w modelu	196
2.2 Szczegółowa kalkulacja częstości działań niepożądanych st. 3/4	199
2.3 Analiza kosztów-konsekwencji – perspektywa płatnika publicznego	201
2.4 Przegląd badań ekonomicznych	202
2.4.1 Metodyka	202
2.4.1.1 Cel	202
2.4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	202
2.4.1.3 Źródła danych wtórnych.....	202
2.4.1.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych	203
2.4.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	203
2.5 Spis tabel	240
2.6 Spis wykresów	245
2.7 Wkład autorów w opracowanie raportu	246

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z interferonem pegylowanym (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną w terapii trójlekowej dotychczas nieleczonych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 HCV), w porównaniu ze:

- standardowym dwulekowym schematem terapii przeciwwirusowej z udziałem interferonu pegylowanego (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryny;
- boceprewirem, innym inhibitorem proteazy dopuszczonym do obrotu na terenie UE, stosowanym w skojarzeniu z peginterferonem (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną,

w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Metodyka

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA), w oparciu o model farmakoeconomiczny udostępniony przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując oryginalną strukturę oraz niektóre założenia modelu centralnego, w ramach adaptacji najważniejsze parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeglądach systematycznych literatury, opiniach ekspertów i trzech badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej rozważano następujące schematy leczenia przeciwwirusowego wcześniej nieleczonych chorych z genotypem 1 HCV:

[REDACTED]

Podstawową populację rozważaną w analizie ekonomicznej stanowili chorzy na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, bez dodatkowych ograniczeń ze względu na stopień zaawansowania włóknienia oraz genotyp IL28B (populacja łączna).

[REDACTED]

W związku z zawężeniem populacji programu w stosunku do populacji łącznej wcześniej nieleczonych, ocenę ekonomiczną telaprewiru w porównaniu z terapią standardową uzupełniono o dodatkową analizę dla populacji refundacyjnej,

odpowiadającej ostatecznie uzgodnionym kryteriom kwalifikacji do programu. Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących skuteczności (odsetków SVR) w populacji ściśle odpowiadającej kryteriom programu (tj. z jednoczesnym występowaniem włóknienia w stopniu ≥ 2 wg Scheuera i genotypu T/T), analizę dla populacji refundacyjnej przeprowadzono w dwóch wariantach

- Wariant 1: w oparciu o wyniki skuteczności dla podgrupy chorych z genotypem IL28B T/T (bez ograniczenia ze względu na stadium zaawansowania włóknienia)
- Wariant 2: w oparciu o wyniki skuteczności dla podgrupy chorych w stadium zaawansowania włóknienia $\geq F2$ (bez ograniczenia ze względu na genotyp interleukiny IL28B).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona równolegle w dwóch perspektywach – we wspólnej perspektywie płatników za usługi zdrowotne w Polsce (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy) oraz wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych (płatnika publicznego).

W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywności, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkową jednostką efektu w ramach analizy kosztów-efektywności były zyskane lata życia (LYG).

Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) w przypadku zastosowania terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru zamiast porównywanego komparatora (leczenie standardowe lub terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru).

W ramach oddzielnego wariantu przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez podmiot odpowiedzialny, zgodnie z którym

Podobnie jak inne publikowane modele ekonomiczne leczenia przeciwwirusowego WZW, skonstruowany model kosztów-użyteczności telaprewiru ma strukturę modelu Markowa z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi

Cenę *ex-factory* produktu leczniczego Incivo® (opakowanie

otrzymano od producenta leku Incivo®. Kalkulację pozostałych kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych. W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości – jednokierunkową i probabilistyczną oraz analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego).

Wyniki

Telaprewir/PR vs terapia standardowa (PR) – populacja łączna wcześniej nieleczonych

Wariant podstawowy

Średni efekt zdrowotny w postaci zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywotnym, przypadający na jednego chorego otrzymującego terapię przeciwwirusową, wynosi

Całkowite koszty w horyzoncie życia chorego są wyższe o [redacted] dla strategii trójlekowej i wyższą odpowiednio [redacted] w ramieniu telaprewiru oraz [redacted] w grupie leczenia standardowego.

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru zamiast standardu leczenia przeciwwirusowego interferonem pegylowanym i rybawiryną wynosi [redacted] zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Patrząc z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, koszt dodatkowego QALY dla telaprewiru wynosi [redacted] zł. [redacted]

Warianty dodatkowe

W przeprowadzonej dodatkowo analizie kosztów-efektywności, uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku zastosowania terapii trójlekowej z wykorzystaniem telaprewiru, interferonu pegylowanego (alfa-2a lub alfa-2b) oraz rybawiryny zamiast standardowego schematu leczenia przeciwwirusowego kosztuje [redacted] perspektywy wspólnej płatników.

Koszt dodatkowego QALY dla telaprewiru z perspektywy wspólnej płatników jest zbliżony bez względu na rodzaj zastosowanego peginterferonu alfa [redacted]

Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości leczenie telaprewirem pozostawało bardziej skuteczne i bardziej kosztowne od standardowej terapii dwulekowej. Najbardziej wrażliwymi parametrami modelu są [redacted]

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku dodania telaprewiru do standardowej terapii chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo waha się [redacted] w scenariuszu optymistycznym do [redacted] w scenariuszu najbardziej pesymistycznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii trójlekowej względem dotychczasowego standardu leczenia przeciwwirusowego wynosi [REDACTED] przy założeniu gotowości płatników do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce (3×PKB *per capita*, tj. 99,5 tys. zł/QALY).

Analiza progowa ceny leku Incivo®

Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Incivo® ([REDACTED] przy której koszt uzyskania QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce (99 543 zł/QALY), wynosi [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED]

Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwzględniając proponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument dzielenia ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla telaprewiru wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Telaprewir/PR(2a) vs terapia standardowa (PR(2a)) – populacja refundacyjna (ograniczenie do genotypu rs12979860 IL28B T/T i st. zwłóknienia ≥2 wg Scheuera)

Wariant 1 (skuteczność w podgrupie chorych z genotypem IL28B T/T, bez ograniczenia ze względu na stadium włóknienia)

Średni efekt zdrowotny w postaci zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywo-tnym, przypadający na jednego chorego otrzymującego terapię przeciwwirusową, wynosi [REDACTED] w ramieniu telaprewiru oraz [REDACTED] QALY dla standardowego schematu dwulekowego (efekt inkrementalny telaprewiru [REDACTED])

Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w wyniku zastosowania terapii trójlekowej

z udziałem telaprewiru zamiast standardu leczenia przeciwwirusowego interferonem pegylowanym alfa-2a i rybawiryną wynosi [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Progowa cena zbytu netto leku Incivo® wynosi [REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego i pacjenta) [REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego).

W wariacie uwzględniającym RSS, wartość ICUR wyniosła odpowiednio [REDACTED] (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta) oraz [REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego).

Wariant 2 (skuteczność w podgrupie chorych w stadium zaawansowania włóknienia ≥ F2, bez ograniczenia ze względu na genotyp IL28B)

Średni efekt zdrowotny w postaci zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywo-tnym, przypadający na jednego chorego otrzymującego terapię przeciwwirusową, wynosi [REDACTED] w ramieniu telaprewiru oraz [REDACTED] QALY dla standardowego schematu dwulekowego (efekt inkrementalny telaprewiru: [REDACTED])

Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w wyniku zastosowania terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru zamiast standardu leczenia przeciwwirusowego interferonem pegylowanym alfa-2a i rybawiryną wynosi [REDACTED] zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz [REDACTED] zł z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Progowa cena zbytu netto leku Incivo® wynosi [REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego i pacjenta) oraz [REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego).

W wariacie uwzględniającym RSS, wartość ICUR wyniosła odpowiednio [REDACTED] (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta) oraz [REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego).

Ze względu na brak możliwości obliczenia dokładnej wartości współczynnika kosztowej efektywności dla populacji refundacyjnej, zgodnej z doprecyzowanymi kryteriami włączenia do programu, zdecydowano się przedstawić oddzielne oszacowania dla dwóch populacji odpowiadającym poszczególnym kryteriom kwalifikacji do programu. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, iż wartości współczynnika kosztowej efektywności osobno dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczonej do genotypu rs12979860 IL28B T/T oraz osobno dla pacjentów z stopniem zwłóknienia \geq wg skali Scheuera, [redacted]

[redacted]

Jednocześnie biorąc pod uwagę, że genotyp IL28B stanowi jeden z najistotniejszych markerów skuteczności terapii standardowej, wariant analizy uzupełniającej przedstawiającej wyniki dla populacji z genotypem IL 28B T/T wydaje się w najlepszym stopniu odzwierciedlać populację refundacyjną.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] QALY dla telaprewiru wynosi [redacted]

Wnioski

Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru, peginterferonu alfa-2a/2b i rybawiryny jest bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od dotychczasowego standardu terapii przeciwwirusowej (peginterferon alfa-2a/2b + rybawiryna) w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa HCV, przy czym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi [redacted] z perspektywy płatników za usługi zdrowotne i [redacted]

[redacted] ustalonego na poziomie trzykrotności PKB *per capita* (99,5 tys. zł). [redacted]

[REDACTED]

Uzupełniająca analiza, wykonana w zaktualizowanej wersji raportu w związku z wprowadzeniem dodatkowych kryteriów kwalifikacji do ostatecznie uzgodnionego programu lekowego, wskazuje, że współczynnik kosztów-użyteczności oszacowany dla populacji refundacyjnej będzie przyjmował

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Wprowadzenie

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) to przewlekła, trwająca ponad 6 miesięcy choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). WZW typu C przebiega z natury bezobjawowo, a większość chorych przez wiele lat nie ma świadomości nabytego zakażenia. U około 40-85% zakażonych HCV rozwija się zakażenie przewlekłe, w przebiegu którego dochodzi – pomimo powolnej progresji choroby – do uszkodzenia wątroby oraz innych układów i narządów. Do niekorzystnych zejść zakażenia należy marskość wątroby, często z towarzyszącymi ciężkimi powikłaniami w postaci encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza i krwawień z żyłaków przełyku, oraz rak wątrobowokomórkowy. Zaawansowana choroba wątroby wiąże się z upośledzeniem jakości życia chorych oraz zwiększeniem ryzyka zgonu. Prognozy epidemiologiczne wskazują na znaczący wzrost śmiertelności związanej z zakażeniami HCV w okresie najbliższych dwudziestu lat.

Obowiązującym dotychczas w Polsce i na świecie standardem leczenia przewlekłego WZW typu C jest terapia skojarzona interferonem pegylowanym i rybawiryną, stosowana zwykle przez 24 tygodnie u chorych uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 2 i 3 oraz 48 tygodni u zakażonych pozostałymi genotypami. W wybranych sytuacjach klinicznych możliwe jest zastosowanie innych preparatów interferonu lub monoterapia interferonem alfa. Cele aktualnie realizowanego programu leczenia przewlekłego WZW typu C preparatami interferonu alfa i rybawiryny, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, stanowią: wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłe WZW typu C, zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw zakażenia HCV, w tym raka pierwotnego wątroby, uzyskanie remisji choroby oraz poprawa jakości życia. Standardowe leczenie interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną jest skuteczne (tj. prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR, definiowanej jako uzyskanie ujemnego wyniku oznaczenia HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) u 80-95% zakażonych genotypami 2 i 3, lecz jedynie u maksymalnie 50% uprzednio nieleczonych chorych zakażonych genotypem 1 (*Juszczak 2011*). Biorąc pod uwagę częstsze występowania zakażeń genotypem 1 w Polsce ocenia się, że nieskuteczność leczenia przeciwwirusowego dotyczy około połowy wszystkich zakażonych HCV (*Parfieniuk 2009*). Skuteczność powtórnego leczenia u zakażonych HCV, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowana terapia interferonem alfa, jest jeszcze niższa.

Celem obecnie prowadzonych badań nad nowymi lekami przeciwwirusowymi jest opracowanie związków, które działałyby bezpośrednio na HCV RNA lub enzymy cyklu replikacyjnego HCV. W 2011 roku dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskały dwa leki z grupy inhibitorów proteazy, nowej klasy leków ograniczających namnażanie się enzymów wirusów: telaprewir (Incivo®)

i boceprewir (VICTRELIS®). Ukończone niedawno badania III fazy wykazały istotną poprawę skuteczności leczenia przeciwwirusowego w wyniku dodania telaprewiru (badania *ADVANCE*, *ILLUMINATE*, *REALIZE*) lub boceprewiru (*SPRINT-2*, *RESPOND-2*) do terapii standardowej w populacji chorych zakażonych genotypem 1, zarówno dotychczas nieleczonych jak i ponownie poddanych terapii po uprzednio nieskutecznym leczeniu standardowym.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna telaprewiru stanowi jeden z elementów dokumentacji złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych w związku z wnioskiem dotyczącym objęcia refundacją leku Incivo® w ramach programu lekowego. Główna analiza obejmuje ocenę efektywności kosztów telaprewiru w odniesieniu do dotychczasowego standardu leczenia, tj. terapii skojarzonej interferonem pegylowanym-alfa (2a/2b) i rybawiryną. Biorąc pod uwagę zbliżony czas oczekiwanego wprowadzenia na rynek telaprewiru i boceprewiru, w analizie ujęto także porównanie obu inhibitorów proteazy.

1.2 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z interferonem pegylowanym (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną w terapii trójlekowej dotychczas nieleczonych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 HCV), w porównaniu ze:

- standardowym schematem terapii przeciwwirusowej z udziałem interferonu pegylowanego (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryny;
- boceprewirem, innym inhibitorem proteazy dopuszczonym do obrotu na terenie UE, stosowanym w skojarzeniu z peginterferonem (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną,

w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

1.3 Metodyka

Analizę kosztów-użyteczności wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny przygotowany przez ██████████, udostępniony przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując oryginalną strukturę oraz niektóre założenia modelu centralnego, najważniejsze parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeglądach systematycznych literatury i badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV.

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010). W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości – jednokierunkową i probabilistyczną oraz analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego).

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano założenia schematu PICO. Przyjęte w modelu parametry skuteczności klinicznej pochodzą z badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (Aestimo 2012). Dobór elementów systemu PICO oparto na Analizie Problemu Decyzyjnego (Aestimo 2012).

1.3.1 Populacja

Populację chorych ze wskazaniami do zastosowania telaprewiru stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 HCV) i wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo;
- wcześniej leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

Niniejszy raport obejmuje ocenę telaprewiru w populacji chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwwirusowo. Analiza ekonomiczna telaprewiru w populacji chorych uprzednio leczonych nieskutecznie (reterapia) stanowi przedmiot oddzielnego raportu.

1.3.1.1 Populacja refundacyjna (docelowa)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3.2 Porównywane interwencje

Na podstawie wykonanej Analizy Problemu Decyzyjnego (*Aestimo 2012*) zidentyfikowano następujące schematy leczenia przeciwwirusowego, porównywane w ramach analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności:

[Redacted text block]

Szczegóły dotyczące czasu trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi przedstawiono w Rozdziale 1.5.2.3 (*Tabela 8*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), podstawowym komparatorem dla rozważanej technologii powinna być istniejąca praktyka, tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Aktualnie terapię standardową przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C stanowi schemat dwulekowy z udziałem interferonu pegylowanego i rybawiryny, refundowany z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Wprowadzenie telaprewiru do programu spowodowałoby zastępowanie istniejącej praktyki przez bardziej skuteczną terapię trójlekową z udziałem telaprewiru i standardowego schematu dwulekowego.

[Redacted content]

Tabela 1. Porównania w analizie podstawowej i dodatkowej CUA.

Analiza	Przeprowadzone porównania
Podstawowa	[Redacted]
Dodatkowa	[Redacted]

Analiza	Przeprowadzone porównania

* – strategię obejmującą stosowanie zarówno pegIFN α -2a jak i pegIFN α -2b, zgodnie z ich udziałami w leczeniu pierwszorazowym chorych z WZW C w Polsce (58% - pegIFN α -2a i 42% - pegIFN α -2b; *Aestimo 2012a*).

1.3.3 Perspektywa analizy

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ze wspólnej perspektywy płatników za usługi zdrowotne w Polsce (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy);
- wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych (płatnika publicznego).

1.3.4 Horyzont czasowy

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są z reguły odległe. W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywności, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTM 2010*).

Horyzont dożywności oznacza, że obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do zgonu lub osiągnięcia przez chorych wieku 100 lat. W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo pośredni horyzont czasowy: 10, 20, 30 i 40 lat.

1.3.5 Technika analityczna

Porównawczą analizę telaprewiru z terapią standardową oraz z boceprewirem przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Wybór analizy kosztów-użyteczności uzasadniają istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej między schematami z udziałem inhibitorów proteazy a terapią standardową oraz wpływ leczenia przeciwwirusowego na jakość i długość życia chorych.

Jako że dodatkową miarę wyniku zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia, wykonano także analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA). W ramach analizy kosztów konsekwencji zestawiono szczegółowo elementy kosztów, zużycia zasobów oraz konsekwencje zdrowotne uzyskanych na drodze modelowania.

1.3.6 Miara efektów zdrowotnych w modelu

Główną miarą skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w analizie efektywności klinicznej stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (Aestimo 2012).

Podstawową jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY), miara efektu rekomendowana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010). Wybór QALY jako miary wyników w modelu jest uzasadniony wpływem rozważanej technologii zarówno na jakość, jak i długość życia chorego.

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

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

Jako dodatkowe miary wyników zdrowotnych rozważano także:

- zyskane lata życia (ang. *life-years gained*, LYG) w przeliczeniu na jednego chorego: wystąpienie poważnych komplikacji w zaawansowanych stadiach marskości prowadzi do zwiększenia ryzyka zgonu. Opóźnienie progresji choroby wątroby wskutek zwiększenia szansy uzyskania SVR w ramieniu telaprewiru prowadzi zatem do wydłużenia średniej długości życia chorego w stosunku do terapii standardowej;
- uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR);
- liczba unikniętych przypadków marskości wątroby w przeliczeniu na 1000 leczonych;
- liczba unikniętych przeszczepów wątroby w przeliczeniu na 1000 leczonych.

Analogicznie jak w analizie kosztów-użyteczności, wyniki analizy, w której miarę efektu zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia (LYG), przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER), obliczanego jako iloraz różnicy kosztów oraz zyskanych lat życia między porównywanymi strategiami w przeliczeniu na jednego chorego. Pozostałe dodatkowe miary efektu zdrowotnego przedstawiono w ramach analizy kosztów-konsekwencji bez kalkulacji inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

1.3.7 Kategorie kosztów

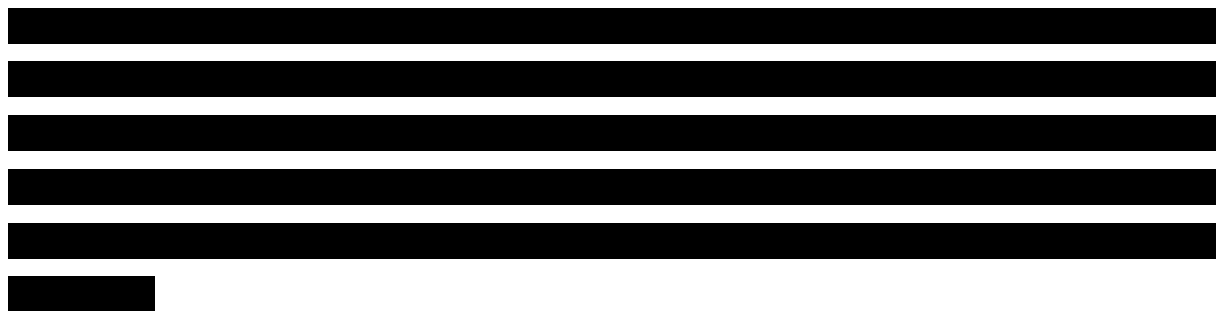
W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV 1.

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- koszty analizowanych interwencji (leków przeciwwirusowych);
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Szczegółowe dane dotyczące zużycia zasobów i kalkulacji jednostkowych kosztów przedstawiono w Rozdziale 1.5.2.8.

1.3.8 Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)



1.3.9 Próg opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Najbardziej aktualne szacunki wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, opublikowane w drodze obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej "Monitor Polski", wynoszą 33 181 zł w skali Polski w latach 2007-2009. Obliczona na tej podstawie ($3 \times \text{PKB}$) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 zł/QALY. Wartość tą przyjęto jako próg kosztowej efektywności terapii trójlekowej w analizie ekonomicznej telaprewiru.

1.3.10 Dyskontowanie

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

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

1.4 Charakterystyka modelu farmakoekonomicznego

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o strukturę modelu kosztów-żyteczności telaprewiru, skonstruowanego w programie Microsoft Excel®. Model centralny został przygotowany przez [REDAKTOWANE], z dodatkowym przeznaczeniem do adaptacji w innych krajach. Modele dla populacji chorych dotychczas nieleczonych oraz leczonych powtórnie po niepowodzeniu pierwotnej terapii przeciwwirusowej zostały wykonane oddzielnie, jednak ich struktura (zdefiniowane stany zdrowotne i możliwe przejścia między nimi) i większość parametrów wejściowych (w tym prawdopodobieństwa przejść w naturalnym przebiegu WZW C, żyteczności w okresie po zakończeniu leczenia i koszty stanów zdrowotnych) są wspólne.

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

1.4.1 Publikowane modele ekonomiczne dla rozważanego problemu zdrowotnego

W celu odnalezienia publikowanych modeli farmakoekonomicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego w przebiegu zakażenia HCV. Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania przedsta-

wiono w załączniku (zob. Rozdział 2.4). Zidentyfikowano trzy pierwotne, oryginalne struktury modeli kosztów-użyteczności terapii przeciwwirusowej WZW typu C, opisane w analizach ekonomicznych *Dusheiko 1995*, *Bennett 1997* oraz *Kim 1997*.

Pierwszy opublikowany model użyteczności kosztów leczenia WZW C interferonem przedstawiono w badaniu *Dusheiko 1995*. Celem analizy była długookresowa ocena wpływu leczenia interferonem alfa w populacji chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV). Analizę przeprowadzono oddzielnie w kohortach HBV i HCV, przy czym struktura modelu dla obu kohort była jednakowa i obejmowała następujące stany zdrowotne: przewlekłe WZW, marskość, istotne kliniczne powikłanie marskości (marskość niewyrównana) obejmujące raka wątrobowokomórkowego, zgon z powodu powikłań marskości, oraz przeszczep wątroby jako opcja leczenia u części chorych z marskością niewyrównaną. Model obejmował horyzont 30 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. Roczne prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów progresji choroby obliczono w oparciu o publikowane prospektywne badania kliniczne oraz informacje uzyskane od międzynarodowego panelu hepatologów uczestniczących w konferencji w Londynie w kwietniu 1993 roku. W modelu założono, że uzyskanie odpowiedzi na leczenie (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) zapobiegnie wystąpieniu marskości wątroby w przyszłości. Dla każdego stanu przyporządkowano użyteczności stanów zdrowia, jednak z uwagi na brak danych eksperymentalnych dotyczących jakości życia chorych z WZW typu C, przyjęto w znacznej mierze arbitralne oszacowania. Pierwotny model *Dusheiko 1995* został rozwinięty i uzupełniony o bardziej aktualne oszacowania parametrów wejściowych m.in. w analizie *Grieve 2002*.

W analizie *Kim 1997* porównano koszty i efekty zastosowania 6 lub 12 miesięcznej terapii interferonem alfa w oparciu o skonstruowany model Markowa naturalnej progresji przewlekłego WZW typu C. W modelu wyróżniono siedem stanów zdrowotnych: przewlekłe WZW C (stan wyjściowy), wyleczenie, wyrównana marskość, niewyrównana marskość, rak wątrobowokomórkowy, przeszczepienie wątroby i zgon. Podobnie jak w innych publikowanych modelach, w rocznym cyklu możliwe były przejścia ze stanu WZW C do wyleczenia (w ramionach aktywnego leczenia) oraz do marskości wyrównanej, ze stanu marskości wyrównanej do marskości niewyrównanej oraz z marskości niewyrównanej do przeszczepu wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. W każdym stanie istniało prawdopodobieństwo zgonu, przy czym stany marskości niewyrównanej, raka wątrobowokomórkowego oraz przeszczepienia wątroby wiązały się z dodatkowym ryzykiem zgonu w stosunku do poziomu umieralności w populacji ogólnej. Wykonanie przeszczepu wątroby było możliwe u chorych z marskością niewyrównaną, lecz nie u chorych na raka wątrobowokomórkowego. Model zakładał, że w przypadku wyleczenia (uzyskania trwałej odpowiedzi) po terapii przeciwwirusowej, u chorych nie rozwi-

nie się marskość wątroby ani HCC, a dalsze przeżycie nie będzie się różnić w stosunku do populacji ogólnej. Generalnie struktura modelu zaproponowanego przez *Kim i wsp.* nie odbiegała znacząco od innych zidentyfikowanych modeli progresji zakażenia HCV.

Najczęściej cytowany i używany w literaturze model kosztów-użyteczności leczenia przeciwwirusowego HCV pochodzi z analizy kosztów-użyteczności 6-miesięcznego leczenia rekombinowanym interferonem alfa-2b u chorych z histologicznie łagodnym przewlekłym WZW C (*Bennett 1997*). Model został walidowany i następnie adaptowany na potrzeby lokalnych raportów HTA m.in. przez agencje NICE, SHPIC i CADTH. Struktura modelu *Bennett 1997* stanowiła podstawę wielu późniejszych modeli farmakoekonomicznych, wykorzystanych m.in. w analizach *Wong 1999*, *Buti 2005*, *Gerken 2007* i *Sullivan 2004*, przy czym wraz z pojawieniem się bardziej wiarygodnych oszacowań związanych z historią choroby, zużyciem zasobów i użytecznością stanów zdrowia, pierwotne parametry przyjęte w modelu *Bennett 1997* były aktualizowane lub adaptowane do lokalnych warunków. Naturalną historię przewlekłego WZW typu C modelowano w oparciu o symulację Markowa, w której homogeniczna kohorta pacjentów przechodziła w rocznych cyklach pomiędzy stanami zdrowotnymi, zdefiniowanymi na podstawie charakterystyki klinicznej i histologicznej. Wyróżniono następujące stany: łagodne przewlekłe WZW C (stan wyjściowy), trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), umiarkowana WZW C, marskość wyrównana, wodobrzusze wrażliwe na diuretyki, wodobrzusze odporne na leczenie diuretykami, krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia wątrobowa, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, zgon. W odróżnieniu od modeli *Dusheiko 1995* i *Kim 1997*, marskość niewyrównaną podzielono na rozłączne stany najczęściej występujących powikłań (wodobrzusze, żyłaki przełyku, encefalopatia), uzasadniając to różnicami w śmiertelności w zależności od objawów dekompensacji czynności wątroby. W modelu założono także możliwość spontanicznego wyleczenia (pomimo braku aktywnej terapii) u niewielkiego odsetka chorych. U osób uzyskujących SVR nie występuje dalsze ryzyko rozwinięcia marskości wątroby ani raka wątrobowokomórkowego, nie rozważano także możliwości wykonania przeszczepienia wątroby u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym. Dane dotyczące naturalnego przebiegu przewlekłego WZW typu C oszacowano na podstawie trzech obserwacyjnych retrospektywnych badań ze średnim czasem obserwacji 6,6 lat, obejmujących 47 chorych z łagodnym oraz 79 z umiarkowanym WZW C. Prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanych stadiach choroby (marskość, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) oraz ryzyka zgonów w tych stanach pochodziły z publikowanych badań (m.in. *Fattovich 1997*). Z uwagi na brak danych eksperymentalnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych z przewlekłym WZW C, wartości te pochodziły z oszacowań panelu hepatologów uzyskanych metodą handlowania czasem.

Tabelaryczne zestawienie podstawowych założeń oraz metodyki odnalezionych badań ekonomicznych przedstawiono w załączniku (Rozdział 2.4.2, *Tabela 86*). Jako że w ramach przeglądu nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla telaprewiru (ani boceprewiru), a wszystkie zidentyfikowane badania dotyczyły oceny opłacalności standardowej terapii przeciwwirusowej, w przeglądzie badań ekonomicznych ograniczono się do prezentacji metodyki badań, bez przedstawienia wyników kosztów-efektywności. Dodatkowo wykonano krytyczną ocenę badań opisujących pierwotne modele farmakoekonomiczne WZW C (*Dusheiko 1995, Bennett 1997 oraz Kim 1997*), wykorzystując formularz oceny zaproponowany przez Drummonda (*Drummond 2003; Rozdział 2.4.2*).

1.4.2 Model ekonomiczny telaprewiru

Podobnie jak inne publikowane modele ekonomiczne leczenia przeciwwirusowego WZW C, skonstruowany model kosztów-użyteczności telaprewiru ma strukturę procesu Markowa, narzędzia często wykorzystywanego w opisie przebiegu chorób przewlekłych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

1.5 Założenia i parametry modelu

Parametry wejściowe modelu ekonomicznego telaprewiru można podzielić na następujące kategorie:

[Redacted text block]

W podrozdziale wprowadzającym 1.5.1 przedstawiono w skrócie główne źródła oszacowań parametrów modelu, a szczegółowe omówienie źródeł danych i metod kalkulacji poszczególnych parametrów kosztowych przedstawiono w kolejnych rozdziałach raportu.

1.5.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu

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

1.5.1.1 Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT

Dane dotyczące skuteczności klinicznej telaprewiru oraz porównywanych komparatorów w zakresie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) pochodzą z metaanalizy sieciowej (MTC, z ang. *Mixed-Treatment Comparison*) badań klinicznych z randomizacją zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonej przy użyciu bayesowskiego modelu regresji logistycznej. Obliczone w modelu wartości ilorazu szans uzyskania SVR względem ramienia leczenia standardowego posłużyły do obliczenia prawdopodobieństwa uzyskania wyleczenia dla każdej z porównywanych w modelu strategii leczenia przeciwwirusowego. Szczegóły związane z metodyką i wynikami metaanalizy przedstawiono w Rozdziale 1.5.2.2 oraz w analizie efektywności klinicznej, stanowiącej oddzielną część raportu HTA dla telaprewiru (*Aestimo 2012*).

Charakterystykę kohorty modelu ze względu na wiek oraz wyjściowe zaawansowanie WZW C w wariacie analizie wrażliwości oraz średni czas trwania leczenia przeciwwirusowego w ramieniu telaprewiru zaczerpnięto z dużego, wielośrodkowego badania III fazy z randomizacją *ADVANCE*, porównującego skuteczność terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru, interferonu pegylowanego i rybawiry-

ny z terapią standardową. *ADVANCE* jest jedynym badaniem RCT przeprowadzonym na populacji chorych dotychczas nieleczonych, w którym dotychczasowy standard leczenia przeciwwirusowego porównano z terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, stosowaną zgodnie z zarejestrowanym schematem zależnym od odpowiedzi (RGT).

1.5.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Wykonany na potrzeby raportu przegląd systematyczny badań ekonomicznych miał na celu przede wszystkim ocenę struktury, założeń i źródeł danych wejściowych w publikowanych modelach farmakoekonomicznych leczenia przeciwwirusowego WZW C. Zidentyfikowano trzy pierwotne, oryginalne struktury modeli opisane w publikacjach *Bennett 1997*, *Dusheiko 1995* i *Kim 1997* (zob. także Rozdział 1.4.1).

1.5.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT

Celem określenia standardów leczenia przeciwwirusowego WZW C oraz cech demograficzno-klinicznych polskich chorych zakażonych genotypem 1 HCV, na potrzeby analizy zebrano dane dotyczące 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych. Opracowane dane statystyczne z rejestru zostały wykorzystane do oszacowania następujących parametrów modelu:

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

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

Ankietę przeprowadzono celem uzyskania danych o zasobach systemu ochrony zdrowia zużywanych w procesie leczenia chorych z WZW C w różnych stadiach zaawansowania choroby, mogących posłużyć do oszacowania rocznego kosztu leczenia przeciętnego chorego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. W badaniu wzięło udział siedmioro polskich ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a zestawienie wartości przyjętych w modelu zamieszczono w Rozdziale 1.5.2.8.4.

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

Celem badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych – specjalistów w zakresie chorób zakaźnych, było określenie epidemiologii, istniejącej praktyki w leczeniu chorych z przewlekłym WZW typu C (genotyp 1 HCV) w Polsce oraz przewidywanych zmian po wprowadzeniu programów lekowych dla leków z grupy inhibitorów proteazy: telaprewiru (Incivo®) i boceprewiru (VICTRELIS®). Ankietę przeprowadzono przede wszystkim na potrzeby analizy wpływu na budżet wprowadzenia inhibitorów proteazy w Polsce. Dodatkowo w ramach badania zebrano oszacowania eksperckie dotyczące specyficznych dla polskich warunków prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowotnymi oraz zasięgnięto opinii ekspertów odnośnie ryzyka wystąpienia w przyszłości niewyrównanej marskości u pacjentów z marskością wyrównaną po osiągnięciu SVR. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przedstawiono w oddzielnym załączniku do raportu (*Aestimo 2012c*).

1.5.1.6 Opinie ekspertów (model centralny)

W procesie przygotowywania centralnego modelu kosztów-użyteczności telaprewiru uczestniczyło dwóch ekspertów klinicznych [REDACTED]. Konsultacja z ekspertami miała na celu pełne zrozumienie aspektów klinicznych przewlekłego WZW C oraz walidację parametrów wejściowych i założeń modelu. W szczególności eksperci potwierdzili poprawność struktury modelu ekonomicznego oraz dostarczyli oszacowań utraty użyteczności podczas leczenia przeciwwirusowego.

1.5.2 Oszacowania parametrów wejściowych modelu

1.5.2.1 Charakterystyka wejściowa kohorty

W analizie ekonomicznej rozważono dwa alternatywne warianty ze względu na charakterystykę kliniczno-demograficzną chorych, odzwierciedlające:



Celem uwzględnienia zróżnicowania kohorty modelu pod względem wieku wyjściowego, w modelu rozważono trzy kategorie wiekowe: ≤ 35 lat, 36-45 lat oraz >45 lat. Z uwagi na dodatnią korelację między wiekiem chorego a zaawansowaniem choroby, odsetki chorych w każdym stopniu zaawansowania (łagodne WZW C, umiarkowane WZW C, marskość) wyznaczono oddzielnie dla każdej kategorii wiekowej.

Szczegółowe wyniki analizy danych pochodzących z rejestru SMPT chorych z WZW C, leczonych przeciwwirusowo w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w trzech ośrodkach, przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012a*).

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

Wśród chorych uprzednio nieleczonych, pacjenci w kategorii wiekowej do 35 lat stanowili 24,1% badanej grupy, a osoby w wieku powyżej 45 lat – 60,4% badanych. Zaawansowanie choroby było dodatnio skorelowane z wiekiem (zob. *Tabela 4*).

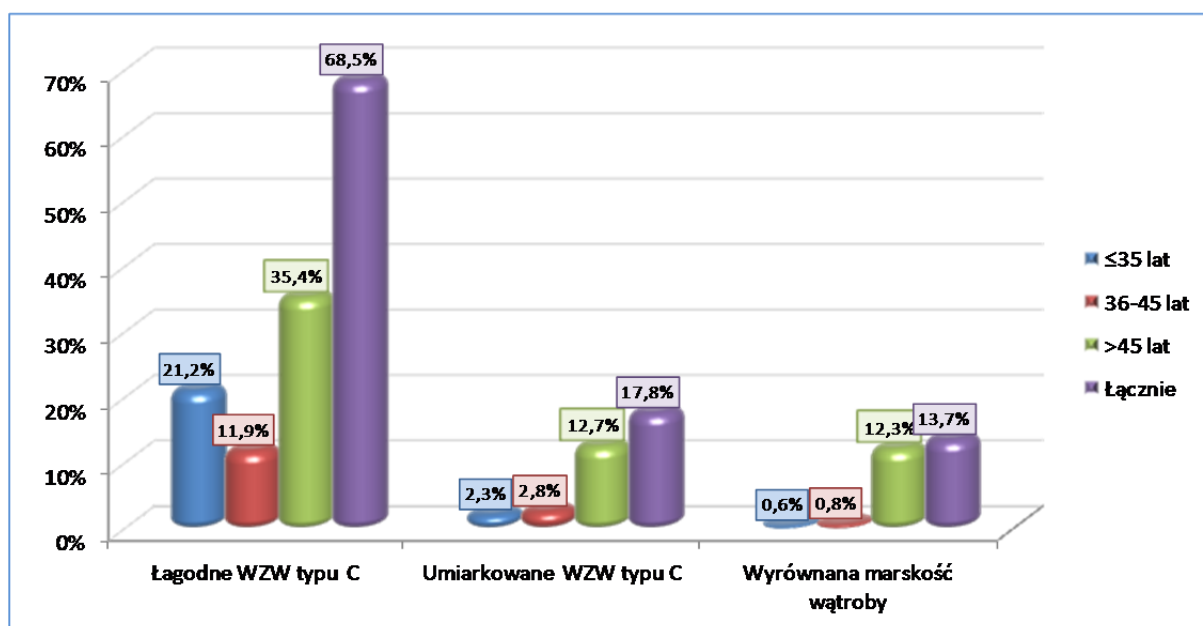
Tabela 4. Charakterystyka populacji modelu ze względu na wiek i zaawansowanie choroby (na podstawie danych z rejestru SMPT).

Kategoria wieku / zaawansowania choroby	≤ 35 lat	36-45 lat	>45 lat
Średni wiek wyjściowy w danej kategorii wiekowej	28 lat	41 lat	55 lat
Rozkład wyjściowego zaawansowania WZW C w poszczególnych kategoriach wiekowych	Łagodne: 87,9% Umiarkowane: 9,5% Marskość: 2,6%	Łagodne: 76,9% Umiarkowane: 17,9% Marskość: 5,1%	Łagodne: 58,6% Umiarkowane: 21,0% Marskość: 20,3%

Kategoria wieku / zaawansowania choroby	≤35 lat	36-45 lat	>45 lat
Odsetek chorych w danej kategorii wiekowej	24,1%	15,5%	60,4%

Uwzględniając wszystkie grupy wiekowe, łącznie 69% kohorty chorych w modelu znajduje się wyjściowo w stadium łagodnego WZW typu C, 18% – w stadium umiarkowanym, a u 14% chorych występuje wyrównana marskość wątroby (zob. *Wykres 2*).

Wykres 2. Rozkład wyjściowej kohorty chorych ze względu na wiek i zaawansowanie choroby (rejestr SMPT).



Średni wyjściowy wiek chorych w obrębie wyróżnionych kategorii wiekowych, obliczony w oparciu o dane z trzech ośrodków objętych rejestrem SMPT, wyniósł odpowiednio 28 lat (chorzy do 35 r.ż.), 41 lat (kategoria 36-45 lat) i 55 lat (chorzy powyżej 45 r.ż.).

W wariantcie analizy wrażliwości wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną zaczerpnięto z kluczowego badania klinicznego *ADVANCE*, biorąc pod uwagę połączone grupy T12PR oraz PR. Proporcje chorych w poszczególnych kategoriach wiekowych oraz rozkład wyjściowego zaawansowania choroby w każdej kategorii wiekowej przedstawiono w poniższej tabeli. Zgodnie z definicją histologiczną stanów zdrowotnych w modelu (zob. *Tabela 2*) do stanu łagodnego WZW typu C zakwalifikowano chorych bez lub z minimalnym włóknieniem lub włóknieniem wrotnym (wg klasyfikacji włóknienia w badaniu *ADVANCE*), do stanu umiarkowanego przyporządkowano pacjentów z włóknieniem przeszłowym.

Tabela 5. Charakterystyka populacji modelu ze względu na wiek i zaawansowanie choroby (na podstawie ADVANCE).

Kategoria wieku / zaawansowania choroby	≤35 lat	36-45 lat	>45 lat
Średni wiek wyjściowy w danej kategorii wiekowej	30 lat	40 lat	50 lat
Rozkład wyjściowego zaawansowania WZW C w poszczególnych kategoriach wiekowych	Łagodne: 96,3% Umiarkowane: 2,6% Marskość: 1,1%	Łagodne: 84,0% Umiarkowane: 11,4% Marskość: 4,6%	Łagodne: 74,1% Umiarkowane: 18,4% Marskość: 7,5%
Odsetek chorych w danej kategorii wiekowej	15,2%	24,2%	60,6%

Chorzy w wieku powyżej 45 lat stanowili 61% badanej grupy. Częstość występowania marskości wzrastała wraz z kategorią wiekową. Zgodnie z założeniami modelu centralnego dla telaprewiru, w obrębie każdej z trzech kategorii wiekowych, ustalono średni wiek wyjściowy na odpowiednio 30, 40 i 50 lat.

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

[Redacted content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.2.3 Czas trwania leczenia przeciwwirusowego

Średni czas trwania leczenia przeciwwirusowego dla poszczególnych schematów terapii zaczerpnięto z kluczowych badań klinicznych *ADVANCE* (Telaprewir/PR(2a) i PR(2a))

Tabela 7. Długość leczenia w porównywanych ramionach terapii przeciwwirusowej u chorych dotychczas nieleczonych.

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Odpowiedź i tolerancja leczenia	Oczekiwana długość leczenia (tygodnie)	Odsetek chorych (%)	Źródło danych
Telaprewir/PR	Pacjenci, którzy ukończyli terapię 24-tygodniową (eRVR+)	Telaprewir = 12 PEG+RBV = 24	53,7%	<i>ADVANCE</i>
	Pacjenci, którzy ukończyli terapię 48-tygodniową (eRVR-)	Telaprewir = 12 PEG+RBV = 48	20,1%	<i>ADVANCE</i>
	Pacjenci spełniający kryteria przerwania leczenia w 4. tygodniu (HCV RNA > 1000 IU/ml)	Telaprewir = 4 PEG+RBV = 4	1,7%	<i>ADVANCE</i>
	Pacjenci spełniający kryteria przerwania leczenia w 12. tygodniu (HCV RNA > 1000 IU/ml)	Telaprewir = 12 PEG+RBV = 12	1,9%	<i>ADVANCE</i>
	Pacjenci przerywający leczenie z innych przyczyn	Telaprewir = 7 PEG+RBV = 18	22,6%	<i>ADVANCE</i>
Peg-2a+RBV	Pacjenci, którzy ukończyli terapię 48-tygodniową	48	56,0%	<i>ADVANCE</i>
	Pacjenci przerywający terapię przed 48. tygodniem z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub z innych przyczyn	28	25,2%	<i>ADVANCE</i>
	Pacjenci przerywający terapię przed lub w 12. tygodniu bądź w tyg. 12.-24.	12	18,8%	<i>ADVANCE</i>
Peg-2b+RBV	Pacjenci, którzy ukończyli terapię 48-tygodniową	48	47,9%	Kalkulacja (dopełnienie do 1)
	Pacjenci przerywający terapię z powodu nieskuteczności leczenia	24	29,8%	<i>SPRINT-2</i>
	Pacjenci przerywający terapię z innych przyczyn	24	22,3%	Założenie (taki sam odsetek jak w ramieniu boceprewiru)

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Odpowiedź i tolerancja leczenia	Oczekiwana długość leczenia (tygodnie)	Odsetek chorych (%)	Źródło danych

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Jacobsen 2011* oraz raporcie z badania *ADVANCE* (z ang. *Clinical Study Report, CSR*) przyjęto, że 53,7% chorych z ramienia telaprewiru ukończyło 24-tygodniową terapię, na którą składało się 12 tygodni stosowania telaprewiru wraz z leczeniem standardowym PR (pegylowany interferon α -2a oraz rybawiryna) oraz 12 tygodni wyłącznie dwulekowej terapii w schemacie PR. Grupa ta obejmowała chorych, u których wystąpiła przedłużona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR+). Podobnie, 20,1% chorych (pacjenci bez wczesnej odpowiedzi wirusologicznej; grupa eRVR-) ukończyło pełną terapię 48-tygodniową, złożoną z 12 tygodni leczenia w schemacie trójlekowym oraz 36 tygodni standardowej terapii dwulekowej. Oznacza to, że pozostałe 26,2% chorych przerwało przedwcześnie leczenie przeciwwirusowe z powodu wystąpienia kryteriów wirusologicznych przerwania leczenia lub innych przyczyn. Na podstawie raportu CSR z badania *ADVANCE* obliczono, że 1,7% i 1,9% pacjentów spełniło kryteria przerwania leczenia odpowiednio w 4. i 12. tygodniu, w związku z czym odsetek przerywających leczenie z innych przyczyn wyniósł 22,6%. Chorzy w ramieniu T12PR w badaniu *ADVANCE* otrzymali średnio 74,9 dnia (10,7 tyg.) terapii telaprewirem oraz 186,0-188,3 dnia (26,9 tyg.) leczenia standardowego. W oparciu o te dane oraz odsetki chorych w poszczególnych kategoriach obliczono średni czas trwania terapii u chorych przerywających leczenie z przyczyn innych niż określone kryteria wirusologiczne w 4. i 12. tygodniu. Czas ten wyniósł odpowiednio 7 tygodni (telaprewir) i 18 tygodni (PR). W analizie założono, że średnia długość terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru jest jednakowa niezależnie od zastosowanego rodzaju interferonu pegylowanego (2a lub 2b).

W analogiczny sposób, na podstawie danych z raportu badania *ADVANCE*, wyznaczono średnią długość terapii standardowej Peg-2a+RBV. Pełną 48-tygodniową terapię standardową ukończyło 56% chorych, 25,2% pacjentów przerwało leczenie po 24 tygodniach (w tym 20,8% z powodu niepowodzenia wirusologicznego i 4,4% z innych przyczyn), a 18,8% chorych przerwało terapię przed 24. tygodniem (w tym 11,9% z powodu braku wczesnej odpowiedzi wirusologicznej [EVR, z ang. *early virological response*] w 12. tygodniu, 5,5% – przed oceną EVR, a 1,4% – przed oceną eRVR). Średni czas stosowania terapii standardowej w badaniu *ADVANCE* wynosił 254 dni, tj. 36,2 tygodnia. W celu uzyskania zbliżonego oszacowania długości leczenia w modelu założono, że chorzy przerywający terapię przed 24. tygodniem są leczeni średnio przez 12 tygodni, a pacjenci przerywający leczenie między 24. a 48. tygodniem otrzymują schemat PR przeciętnie przez 28 tygodni. Przy tych założeniach średni czas leczenia w łącznej grupie terapii standardowej Peg-2a+RBV, obliczony jako średnia z długości

leczenia w poszczególnych kategoriach odpowiedzi/tolerancji leczenia ważona odsetkami pacjentów w danej kategorii, odpowiada w przybliżeniu wartości z badania *ADVANCE* (36,2 tyg.).

Tabela 8

Tabela 8. Czas trwania terapii trójlekowej wg schematu RGT w badaniach RCT oraz zgodny z ChPL i polskimi rekomendacjami (pacjenci wcześniej nieleczeni).

Podgrupa	Czas trwania leczenia w RCT	Zalecany czas trwania leczenia *
Telaprewir		
Niewykrywalne HCV RNA w 4. i 12. tyg. (eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie	Telaprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie
Wykrywalne HCV RNA w 4. lub 12. tyg. (brak eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
Marskość wątroby	Jak wyżej (zależnie od eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1.5.2.4 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

[Redacted content]

Z uwagi na brak danych dotyczących większości rozpatrywanych działań niepożądanych stopnia 3/4 w ramieniu PegIFN α -2b+RBV założono, że częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w obu schematach standardowej terapii dwulekowej (Peg-2a+RBV i Peg-2b+RBV) jest jednakowa.

Obliczone prawdopodobieństwa wystąpienia pięciu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia – anemii, wysypki, świądu, nudności i biegunki, zestawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowe dane dla pojedynczych badań i ramion leczenia przedstawiono w załączniku (*Tabela 82*).

Tabela 9. Odsetki chorych ze zdarzeniami niepożądanymi st. 3-4 w porównywanych ramionach leczenia przeciwwirusowego.

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Wysypka	Świąd	Nudności	Biegunka	Anemia	Źródło danych
Peg-2a+RBV, Peg-2b+RBV	5/518 = 1,0%	0/82 = 0%	0/82 = 0%	0/82 = 0%	83/3438 = 2,4%	Badania RCT: IDEAL, Rumi 2010, SPRINT-1, SPRINT-2, PROVE1, PROVE2, ADVANCE, Kumada 2012
Telaprewir/PR	78/1402 = 5,6%	3/163 = 1,8%	1/163 = 0,6%	0/163 = 0%	104/1353 = 7,7%	Badania RCT: ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1, PROVE2, Marcellin 2011, ILLUMINATE

[Redacted content]

* – założono częstość jak dla schematu terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru.

Częstości uwzględnionych zdarzeń, wraz z oszacowanymi kosztami jednostkowymi ich leczenia (zob. Rozdział 1.5.2.8.4), posłużyły do obliczenia średnich kosztów leczenia działań niepożądanych w każdym z ramion modelu.

[Redacted table content]

1.5.2.5 Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)

[Redacted text content]

[Redacted text content]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść użyte w badaniach ekonomicznych terapii przeciwwirusowej w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C.

Badanie:	Ze stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia											
		Łagodne WZW C	Umiarkowane WZWC	Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość			HCC		Przeszczep (I rok)	Prze- szczep (2+ rok)	
				Umiarkowane WZWC	Wyrównana marskość	Niewyrównana marskość	HCC	HCC	Prze- szczep	Zgon			Prze- szczep
	Do stanu:												
<i>Bernfort 2006</i>													60%
<i>Bennett 1997</i>								3,1%					
<i>Buti 2000</i>													
<i>Sennfält 2001</i>													
<i>Buti 2005</i>		4,1%							2%				
<i>Siebert 2003a</i>					0,4%	1,5%	b.d.			68% 40%	40% 13%	21%	5,7%
<i>Siebert 2005a</i>			7,3%		1,1% 2,5%	*			2,2%	33% 11%	#	86%	
<i>Siebert 2009</i>											b.d.		
<i>Fonseca 2009</i>									1,023%				
<i>Garcia-Contreras 2006</i>		b.d.											
<i>Lin 2006</i>		b.d.							3,1%				10%
<i>Ishida 2004</i>		4,1%				7,9%	7,9%	b.d.				30%	b.d.
<i>Gerkens 2007a</i>		6,6%	6,6%		3,9%	1,4%	1,4%		3,1%	12,9%		42,7%	21%
<i>Grieve 2006</i>		2,5%	3,7%						b.d.	13%		43%	b.d.

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

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

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

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

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

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

§ – statystyki *UK Government Actuaries Department*;

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

^ – prawdopodobieństwo dla okresu 20 lat;

b.d. – brak danych;

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

K / M – kobiety / mężczyźni.

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

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

1.5.2.6 *Użyteczności stanów zdrowia*

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym telaprewiru, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cy-

klach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:



1.5.2.6.1 Przegląd systematyczny

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

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

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE przez PubMed.

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

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Embase.

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

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	"liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis":ti,ab,kw
2	"utility" OR "cost effective"
3	"Quality of life"
4	(#1 AND #2 AND #3)

Nr	Zapytania (kwerendy)
5	"Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utility Index"
6	liver
7	(#5 AND #6)
8	(#4 OR #7)

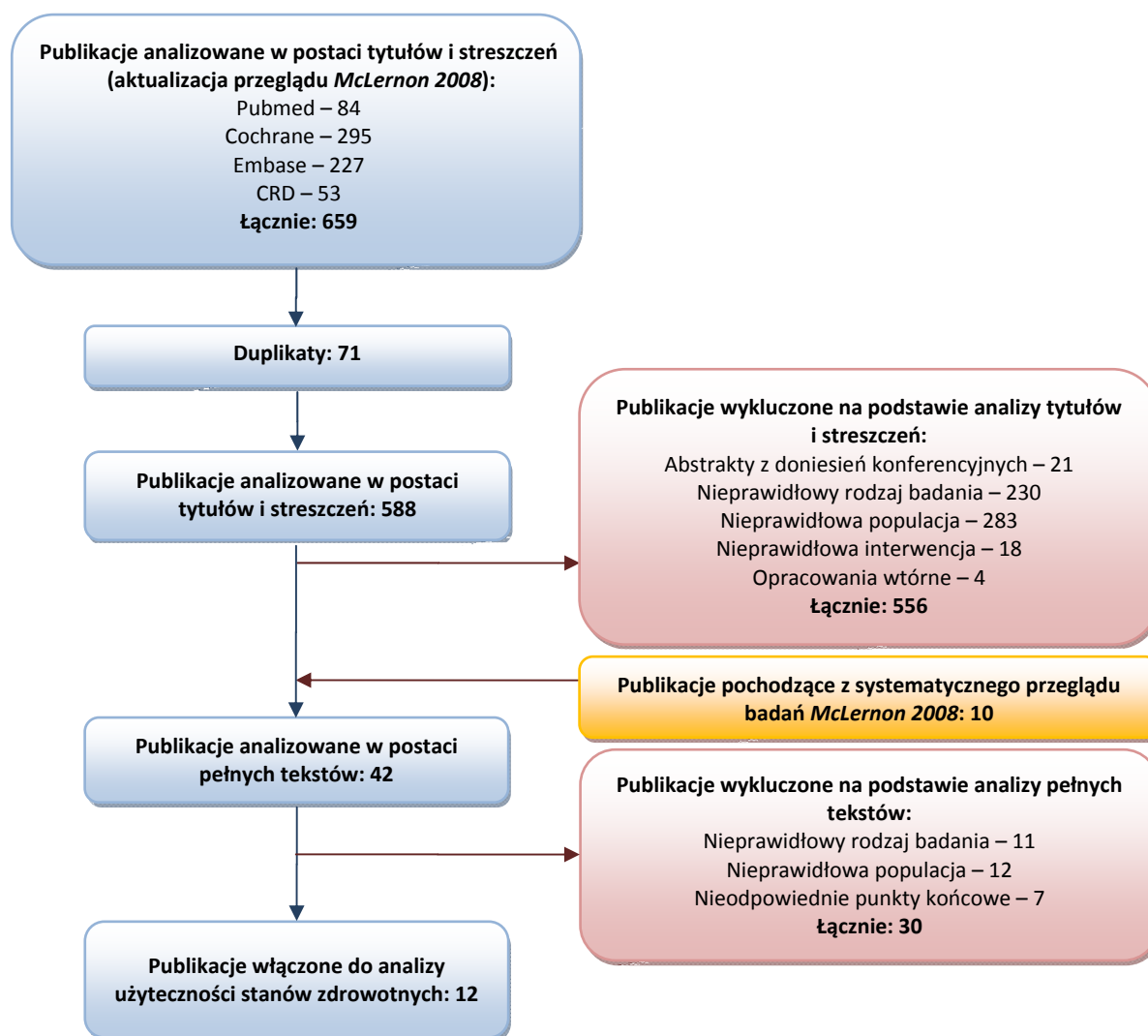
Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.

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

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

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

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



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

Ostatecznie do analizy włączono 12 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C (*Björnsson 2009, Chong 2003, Dusheiko 1995, Hsu 2009, Hsu*

2012, John-Baptiste 2009, Lidgren 2007, Sherman 2004, Siebert 2001, Siebert 2003a, Wong 1998a, Wright 2006).

Publikacja *Wright 2006*, będąca raportem HTA dotyczącym leczenia przeciwwirusowego w warunkach brytyjskich, zawiera ocenę ekonomiczną terapii interferonem α w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z brakiem leczenia u chorych z łagodnym WZW C. Na potrzeby analizy kosztów-żyteczności wśród pacjentów będących na różnych etapach zaawansowania WZW typu C przeprowadzono ocenę, opartą na preferencjach, jakości życia związanej ze zdrowiem, stosując do tego celu kwestionariusz *EuroQol 5 dimension* (EQ-5D). Dla stanu łagodnego WZW C badanie użyteczności przeprowadzono równoległe z badaniem RCT (*UK Mild HCV trial*) na grupie 182 pacjentów (130 wypełniło kwestionariusze na wszystkich etapach badania). Dla stanu umiarkowanego WZW C i marskości przeprowadzono oddzielne badanie obserwacyjne w grupie 302 pacjentów; ze względu na zbyt małą próbę pacjentów reprezentujących stany niewyrównanej marskości i raka wątrobowokomórkowego, wartości użyteczności dla tych stanów zaczerpnięto z badania *Ratcliffe 2002*, z którego pochodzą również wartości użyteczności dla stanu po przeszczepieniu wątroby.

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

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

W badaniu *Sherman 2004* ocenę użyteczności stanów zdrowotnych przeprowadzono przy pomocy bezpośrednich metod pomiaru: skalowania (RS), handlowania czasem (TTO) i loterii (SG). 124 pacjen-

tów z HCV zostało przebadanych przez jednego doświadczonych badacza. Dane pacjentów z koinfekcją HIV oraz chorych po przeszczepie wątroby analizowano oddzielnie. Użyteczności oszacowano dla następujących stanów zdrowotnych: 1) biopsja wątroby bez oznak marskości, 2) biopsja wątroby potwierdzająca marskość, 3) wyrównana marskość z normalnym lub zbliżonym do normalnego stężeniem ALT, 4) wyrównana marskość z podwyższonym stężeniem ALT, 5) niewyrównana marskość, 6) wyrównana marskość, w trakcie leczenia IFN α \pm RBV, 7) wyrównana marskość, wcześniej leczenia IFN α \pm RBV, 8) po przeszczepie wątroby oraz 9) HCV z koinfekcją HIV.

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

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

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

W publikacji *Björnsson 2009* przedstawiono ocenę jakości życia chorych w różnych stadiach zaawansowania przewlekłego WZW typu C. Analizę przeprowadzono w grupie 472 chorych, w tym 339 z zakażeniem HCV (w tym 158 z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby, 76 z wyrównaną marskością wątroby, 53 z marskością niewyrównaną, 52 bez marskości po uzyskaniu SVR) oraz 133 osób z grup kontrolnych bez infekcji HCV (32 z marskością wyrównaną i 101 z marskością niewyrównaną). Badani z przewlekłym WZW typu C wypełniali dwa kwestionariusze oceny jakości życia: SF-36 oraz EQ-5D.

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

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

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

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

Ostatnie z włączonych do przeglądu badań, *Lidgren 2007*, jest analizą farmakoekonomiczną kosztów-żyteczności zastosowania różnych strategii terapii WZW C opartych na pegylowanym interferonie oraz rybawirynie, w zależności od genotypu wirusa. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżnio-

no następujące stany zdrowotne: 1) przewlekłe WZW typu C, 2) wyrównana marskość wątroby, 3) marskość niewyrównana, 4) rak wątrobowokomórkowy, 5) pierwszy rok po przeszczepie wątroby, 6) kolejne lata po przeszczepie wątroby. Wykorzystane w modelu użyteczności dla stanu przewlekłego WZW typu C pochodziły z ankietowego badania, przeprowadzonego przy użyciu kwestionariusza SF-36 wśród 147 chorych z populacji szwedzkiej, przy czym wyniki na skali SF-36 przekształcono na miarę użyteczności w oparciu o uprzednio publikowany model (*Lundberg 1999*). Dane dotyczące pozostałych stanów zdrowotnych występujących w modelu zostały odnalezione w ramach przeglądu literatury.

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

Tabela 21. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.

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

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności*	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu												
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Rak wątrobowo-komórkowy (HCC)	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Marskość
												Podczas terapii przeciwwirusowej		
<i>Hsu 2009</i>	TTO,				0,82		0,84	0,76						
	HUI 2,	-	-	-	0,76		0,71	0,72				-	-	-
	HUI 3,				0,62		0,56	0,55						
	SF-6D				0,67		0,61	0,63						
<i>John-Baptiste 2009</i>	HUI 2,		0,8			0,74								
	HUI 3,		0,7			0,58								
	SF-6D,		0,71			0,65		-						
	TTO		0,89			0,84								
<i>Lidgren 2007</i>	SF-12	-	-	-	0,87									

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

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

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

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

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

Pomiaru użyteczności u chorych wyleczonych, z podziałem na stadia włóknienia wątroby (łagodne vs umiarkowane), dokonano w publikacjach *Wright 2006* i *Wong 1998a*, a zakres podanych wartości był

szeroki (0,82-0,98 dla łagodnego WZW C, 0,72-0,92 dla umiarkowanego WZW C). Dodatkowe ograniczenia oszacowań u chorych z SVR wynikają z metody pomiaru (panel ekspertów; *Wong 1998a*) lub krótkiego horyzontu obserwacji i bardzo nielicznej próby badanych (*Wright 2006*). W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono oddzielnego oszacowania użyteczności u chorych wyleczonych z marskością wątroby.

W ramach wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano ponadto wcześniejszy przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przebiegu WZW C (*Thein 2005*). Autorzy przedstawili własne oszacowania użyteczności obliczone poprzez przekształcenie (z użyciem trzech alternatywnych metod mapowania) wyników jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej na skali SF-36 oraz średnie oszacowania użyteczności z badań klinicznych pochodzące od ekspertów. Przedstawione w *Thein 2005* użyteczności uzyskane z SF-36 (wyznaczone metodą Nichola) oraz oszacowania ekspertów rozważono w wariantach analizy wrażliwości niniejszej analizy ekonomicznej. Przyjęte wartości wyniosły odpowiednio:

- SF-36, metoda Nichola: 0,87 (SVR), 0,82 (łagodne WZW C), 0,81 (umiarkowane WZW C), 0,76 (marskość wyrównana), 0,69 (marskość niewyrównana), 0,67 (rak wątrobowokomórkowy), 0,77 (przeszczep wątroby);
- Średnia z oszacowań ekspertów: 0,96 (SVR), 0,87 (łagodne/umiarkowane WZW C), 0,75 (marskość wyrównana), 0,49 (marskość niewyrównana), 0,26 (rak wątrobowokomórkowy), 0,72 (przeszczep wątroby).

W uzupełnieniu przeglądu badań pierwotnych zebrano również użyteczności stanów zdrowotnych występujących w WZW typu C, pochodzące z badań ekonomicznych, odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (patrz: Rozdział 2.2). Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych obecnych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach ekonomicznych.

Badanie	Źródło użyteczności	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu													
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	HCC	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C Podczas terapii przeciwwirusowej	Umiarkowa- ne WZW C	Mar- skość	
<i>Annemans 2004</i>	Wtórne		1			0,82	0,78	0,65		0,25	0,5	0,7		-	
<i>Buti 2000</i>	Wtórne		1		0,82	0,78	0,7	0,35 0,3 0,28	A HE VH	\$	0,1	0,5	0,7	-	
<i>Bernfort 2006</i>	Wtórne		0,98		0,95	0,92	0,89	0,81	DSA DRA HE VH	\$	0,81	0,8	0,86	0,9* 0,87**	0,86* 0,83**
<i>Fonseca 2009</i>	Wtórne		1		0,98	0,92	0,82	0,75 0,52 0,53 0,55	A RA HE VH	\$	0,55	0,5	0,7	-	
<i>Garcia-Contreras 2006</i>	Pierwotne (panel ekspertów)		-			0,87	0,77	0,48 0,34 0,3 0,28	A RA HE VH	\$	0,3	0,56	0,75	-	
<i>Gerken 2007</i>	Wtórne		1		0,82	0,78	0,7	0,65			0,25	0,5	0,7	0,9 [#]	
<i>Gerken 2007a</i>	Wtórne		1		0,95	0,92	0,89	0,81			0,81	0,86	0,86	0,9 [#]	
<i>Grieve 2002</i>	Wtórne		1		0,98	0,92	0,82	0,5			0,25	-	-	-	
<i>Grieve 2006</i>	Pierwotne/ wtórne		0,82		0,77	0,66	0,55	0,45			0,45	0,45	-	0,66	-
<i>Hornberger 2006</i>	Wtórne		0,86		0,79	0,79	0,8	0,6			0,72	0,73	0,7	-	

Badanie	Źródło użyteczności	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu											Łagodnie WZW C	Umiarkowa- ne WZW C	Mar- skość	
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	HCC	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Podczas terapii przeciwwirusowej				
<i>Ishida 2004</i>	Pierwotne (panel ekspertów)	0,92	0,84	0,65	0,87	0,8	0,65	0,52 0,4 0,33	A HE VH	\$	0,38	-	-	0,94 ^{##} 0,97 ^{###}		
<i>Lidgren 2007</i>	Pierwotne/ wtórne	Na poziomie populacji ogólnej			0,87	0,78	0,65	0,25	0,5	0,7	-	-	-	-		
<i>Lin 2006</i>	Wtórne	-	-	-	0,92	0,89	0,81	0,81	0,86	0,86	-	-	-	0,95 ^{##} 0,9 [#]		
<i>Sagmeister 2001</i>	Pierwotne (panel ekspertów)	-	-	-	0,9	0,75	0,5 0,2 0,2 0,5; 0,6 [^]	DSA DRA HE VH	\$	0,2	0,7	0,8	-	0,8 0,7		
<i>Salomon 2003</i>	Wtórne	-	-	-	0,98	0,92	0,65 0,53 0,55	A HE VH	\$	0,55	0,86	-	-	-		
<i>San Miguel 2003</i>	Wtórne	0,89	-	-	0,73	0,69	0,31 0,27 0,25	A HE VH	\$	0,09	0,45	0,62	-	-		
<i>Sennfält 2001</i>	Pierwotne (panel ekspertów)	1	-	-	0,82	0,78	0,35 0,3 0,28	A HE VH	\$	0,1	0,5	0,7	-	0,93 ^{###} 0,86 ^{##}		
<i>Shepherd 2004</i>	Pierwotne/ wtórne	1	-	-	0,92	0,82	0,52 0,55 0,5	DRA HE VH	\$	0,55	0,86	-	-	-		
<i>Shepherd 2007</i>	Wtórne	0,82	0,72	-	0,77	0,66	0,45	0,45	0,45	-	0,66	0,55	-	-		
<i>Shiell 1999</i>	Wtórne	1	-	-	0,95	0,75	0,25	0,25	-	-	-	-	-	0,95		

Badanie	Źródło użyteczności	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu										Łagodne WZW C	Umiarkowa- ne WZW C	Mar- skość
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	HCC	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby			
<i>Siebert 2003a</i>	Pierwotne	0,95	0,92	0,89	0,93 ^{&}	0,9 ^{&}	0,87 ^{&}	0,81	0,81	0,86			0,95 ^{##} 0,9 [#]	
<i>Siebert 2005a</i>	Pierwotne	0,95	0,92	0,89	0,93 ^{&}	0,9 ^{&}	0,87 ^{&}	0,81	0,81	0,86			0,96 ^{###} 0,9 ^{##}	
<i>Siebert 2009</i>	Pierwotne	0,95	0,92	0,89	0,93 ^{&}	0,9 ^{&}	0,87 ^{&}	0,81	0,81	0,86			0,9 [#] 0,9 ^{##}	
<i>Stein 2002</i>	Wtórne	0,98	0,92	0,82	0,98 ^{&&}	0,92 ^{&&}	0,82 ^{&&}	0,75 0,52 0,53 0,55	DSA DRA HE VH	§	0,55	-	-	
<i>Sullivan 2004</i> <i>Sullivan 2004a</i>	Wtórne		-			0,82	0,78	0,65		0,25	0,5	0,7	-	
<i>Yeh 2007</i>	Wtórne		0,86		-	0,79	0,8	0,6		0,72	0,73	-	-	
<i>Younossi 1999</i>	Wtórne		-			0,82	0,78	0,65		0,25	0,5	0,7	-	
<i>Bennett 1997</i>	Pierwotne		0,93		0,82	0,78	0,7	0,35 0,3 0,28	A HE VH	§	0,1	0,5	0,7	0,93 ^{###}
<i>Kim 1997</i>	Pierwotne		-			0,95	0,8	0,5		0,25	0,8		-	
<i>Dusheiko 1995</i>	Pierwotne		0,9			0,8	0,5	0,2		-	-		-	
<i>Grishchenko 2009</i>	Pierwotne	0,82	0,71	0,6	0,77	0,66	0,55	0,45		0,45	-	0,66	0,55	0,44

Badanie	Źródło użyteczności	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu											
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	HCC	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C
<i>Wright 2006</i>	Pierwotne	0,82	0,72	-	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	0,65	0,55	-
<i>Orlewska 2003</i>	Wtórne	-	-	-	0,83	0,78	0,65	0,25	0,5	0,7	-	-	-

* – terapia IFN + RBV;

* – terapia pegIFN + RBV;

– mnożnik użyteczności dla terapii pegIFN + RBV;

– mnożnik użyteczności dla terapii IFN + RBV;

– mnożnik użyteczności dla monoterapii IFN;

§ – stan niewyrównanej marskości rozdzielony na szereg stanów zdrowotnych: wodobrzusze (A) – wrażliwe (DSA) oraz odporne na działanie diuretyków (DRA), encefalopatia wątrobowa (HE), krwawienie z żyłaków przełyku (VH);

^ – wartości po średniku: pierwszy rok; kolejne lata;

& – iloczyn wartości użyteczności dla określonych stanów i mnożnika użyteczności dla stanu HCV(+) – 0,98;

&& – iloczyn wartości użyteczności dla określonych stanów i mnożnika użyteczności dla stanu HCV(+) – 0,95.

1.5.2.6.2 Wartości przyjęte w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

1.5.2.7 Umieralność z dowolnej przyczyny

Jak wspomniano w poprzednich podrozdziałach, oprócz zwiększonego ryzyka zgonu związanego z powikłaniami zaawansowanego WZW C (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy, stan po przeszczepieniu wątroby; zob. [redacted]), w każdym stanie zdrowotnym modelu istniało ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. Prawdopodobieństwo to założono na poziomie ryzyka zgonu w populacji ogólnej (Wright 2006, Harris 2002) i zaczerpnięto z zależnych od wieku i płci tablic trwania życia ludności w Polsce w 2010 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2011). Przyjęte w modelu ryzyka dla poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli.

Tabela 27. Zależne od wieku roczne prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny.

Grupa wiekowa [lata]	Roczne prawdopodobieństwo zgonu skorygowane o wiek i płeć	Źródło
15-24	0,000551	Tablice trwania życia w 2010 roku (GUS 2011)
25-34	0,000824	
35-44	0,001982	

Grupa wiekowa [lata]	Roczne prawdopodobieństwo zgonu skorygowane o wiek i płeć	Źródło
45-54	0,005674	
55-64	0,012101	
65-74	0,024682	
75-84	0,057924	
85 i więcej	0,151780	

Umieralność z dowolnej przyczyny, przyjęta na poziomie populacji ogólnej, była jednakowa dla wszystkich stanów modelu i zależała jedynie od aktualnego wieku pacjentów w symulowanej kohorcie.

1.5.2.8 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV 1.

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- koszty analizowanych interwencji (leków przeciwwirusowych);
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Zgodnie z przyjętą perspektywą płatnika ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących na chwilę przygotowania raportu:

- 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 (NFZ 29/2011);
- Zarządzenie Nr 55/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 55/2011);

- 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 (NFZ 59/2011);
- Zarządzenie Nr 66/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju lecznictwo uzdrowiskowe (NFZ 66/2011);
- Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 67/2011);
- Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (NFZ 68/2011);
- Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 72/2011);
- Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (NFZ 79/2011);
- Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 81/2011);
- Zarządzenie Nr 83/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej (NFZ 83/2011).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2011 roku wycena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych wynosi 51 zł, a przy wycenie substancji stosowanych w programach terapeutycznych oraz chemioterapii – 10 zł. W przypadku pozostałych świadczeń średnią cenę punktu rozliczeniowego obliczono na podstawie informatora NFZ o zawartych umowach za rok 2011.

Z uwagi na wprowadzoną w 2012 roku zmianę wyceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego z 51 na 52 zł, nieujęta w analizie podstawowej z powodu obowiązywania dotychczasowej wyceny w chwili opracowywania ostatecznych wyników, wykonano dodatkowy wariant analizy wrażliwości z zastosowaniem nowej ceny punktu.

1.5.2.8.1 Koszty leków

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analizę podstawową, dodatkową i analizę wrażliwości (Rozdziały 1.7.1.1-1.7.1.7 oraz 1.7.3.1-1.7.3.3) wykonano dla wariantu nie uwzględniającego instrumentów dzielenia ryzyka, tj. przy założeniu stałej ceny produktu Incivo® dla wszystkich pacjentów, [REDACTED]

Dodatkowo, w ramach oddzielnego wariantu przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności (przy innych założeniach zgodnych z analizą podstawową) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.2.8.1.2 Standardowe leki przeciwwirusowe

Preparaty wchodzące w skład dotychczasowego standardu leczenia przeciwwirusowego (interferon alfa w różnych postaciach oraz rybawiryna) są aktualnie finansowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Zestawienie wyceny różnych postaci interferonu alfa oraz rybawiryny, umieszczonych w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (NFZ 59/2011), znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wycena jednostkowa preparatów interferonu stosowanych w programie leczenia przewlekłego WZW typu C.

Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt.]	Cena punktu rozlicz. [zł]	Koszt jednostki leku [zł]
5.08.04.0000191	Peginterferonum alfa-2a	inj	1 mcg	0,4500	10,00	4,50
5.08.04.0000192	Peginterferonum alfa-2b	inj	1 mcg	0,5940	10,00	5,94
5.08.04.0000167	Interferonum alfa	inj	1 mln	4,0000	10,00	40,00
5.08.04.0000168	Interferonum alfa-2a	inj	1 mln	1,6783	10,00	16,783
5.08.04.0000169	Interferonum alfa-2b	inj	1 mln	1,6783	10,00	16,783
5.08.04.0000176	Ribavirinum	p.o.	1 mg	w cenie interferonu		

W analizie założono, że w przypadku realizacji programów lekowych z udziałem inhibitorów proteazy, ceny jednostkowe preparatów interferonu alfa oraz rybawiryny nie zmieniają się w stosunku do aktualnie obowiązującej wyceny katalogowej.

Schemat standardowej terapii przeciwwirusowej rozważany w niniejszym modelu obejmuje stosowanie pegylowanych postaci rekombinowanego interferonu alfa (Peg-2a lub Peg-2b) w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych zawierających pegylowane postaci interferonu alfa (*ChPL Pegasys*, *ChPL PegIntron*) oraz schematem podawania leków w TPZ, standardowe dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a wynosi 180 µg raz w tygodniu. Zalecana dawka pegylowanego interferonu alfa-2b u dorosłych wynosi 1,5 µg/kg masy ciała/tydzień, przy czym moc wstrzykiwaczy lub fiolek stosowanych w zależności od kategorii masy ciała przedstawia *Tabela 31*.

Średnią dawkę pegylowanego interferonu alfa-2b w analizie obliczono w oparciu o rozkład masy ciała polskich pacjentów leczonych w ramach programu w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*). Kalkulację przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego oraz kalkulacja średniej dawki.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka pegIFN α -2b (<i>ChPL PegIntron</i>)
	n	%	
<40	0	0%	50 mcg
40-50	16	2%	64 mcg
51-64	155	19%	80 mcg
65-75	257	32%	100 mcg
76-80	106	13%	120 mcg
81-85	94	12%	120 mcg
86-105	161	20%	150 mcg
>105	24	3%	150 mcg
Suma / średnia	813	100%	112 mcg

Obliczona średnia dawka pegylowanego interferonu α -2b wśród polskich pacjentów wynosi 112 µg/tydzień.

Kalkulację kosztów standardowego leczenia przeciwwirusowego w przeliczeniu na terapię tygodniową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Koszt standardowego leczenia przeciwwirusowego pegylowanym interferonem i rybawiryną w przeliczeniu na terapię tygodniową.

Schemat leczenia standardowego	Średnia jednorazowa dawka interferonu	Liczba podań / tydzień	Cena / µg [zł]	Koszt / tydz. leczenia [zł]
Peg-2a+RBV	180 µg	1	4,50 zł	810,00 zł
Peg-2b+RBV	112 µg	1	5,94 zł	665,28 zł

Koszt stosowania rybawiryny jest wliczany w cenę interferonu, zatem wielkość dawki rybawiryny podanej choremu nie jest istotna z punktu widzenia analizy kosztów.

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

1.5.2.8.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie

Poza kosztami leczenia przeciwwirusowego, w analizie uwzględniono wydatki płatnika związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w programie. Na podstawie opisu ostatecznie uzgodnionego programu lekowego, określającego wykaz badań diagnostycznych wykonywanych celu kwalifikacji do programu i następnie monitorowania leczenia założono, że leczenie inhibitorem proteazy w ramach nowo utworzonego programu lekowego nie będzie wiązać się z dodatkową diagnostyką w stosunku do warunków realizowania obecnego programu terapeutycznego z udziałem standardowego schematu leczenia przewlekłego WZW typu C interferonem pegylowanym i rybawiryną. W związku z powyższym przyjęto, że roczny koszt diagnostyki w programie z udziałem telaprewiru będzie odpowiadał kwocie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym, wynoszącej 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 519 zł (NFZ 59/2011). Taki sam koszt diagnostyki założono dla pozostałych strategii leczenia przeciwwirusowego – terapii trójlekowej z udziałem boceprewiru oraz standardowych schematów obejmujących pegylowany interferon alfa (2a lub 2b) i rybawirynę. Monitorowanie leczenia w programie, zarówno dla terapii dwu- jak i trójlekowej, obejmuje wykonanie badań diagnostycznych w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12, i następnie co 4 tygodnie aż do ukończenia terapii, oraz dodatkowo po 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W analizie przyjęto, że koszt wizyty związanej z monitorowaniem leczenia w programie będzie odpowiadał wycenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia

czenia 5.08.06.0000004) z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 59/2011), wynoszącej 2 punkty tj. 102 zł/wizytę.

Łączny koszt monitorowania i badań diagnostycznych, obliczony na podstawie średniego czasu trwania poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego rozważanych w modelu (zob. Rozdział 1.5.2.3) oraz jednostkowych wycen wizyty ambulatoryjnej i ryczałtu za diagnostykę, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie dla poszczególnych strategii terapii przeciwwirusowej.

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Średnia długość leczenia [tyg.]	Średnia liczba wizyt monitorujących	Liczba rocznych ryczałtów za diagnostykę	Łączny koszt monitorowania i diagnostyki
Peg-2a+RBV	36,2	13,0	1	4 850 zł
Peg-2b+RBV	35,5	12,9	1	4 832 zł
Telaprewir/PR	26,9	10,7	1	4 613 zł
Boceprewir/PR	31,1	11,8	1	4 720 zł

Koszt monitorowania leczenia dla strategii trójlekowych jest nieco niższy niż w przypadku schematów standardowych, co wynika z możliwości skrócenia terapii przeciwwirusowej u części chorych z wcześniejszą odpowiedzią wirusologiczną.

1.5.2.8.3 Koszty działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia ciężkich lub zagrażających życiu epizodów zdarzeń niepożądanych (stopień 3/4) – wysypki, świądu, biegunki, nudności i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o obowiązujące katalogi świadczeń i wykazy leków. Metodykę i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a oszacowania średnich kosztów z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 uwzględnionych w modelu ekonomicznym telaprewiru.

Zdarzenie niepożądane st. 3/4	Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)	Perspektywa płatnika publicznego
Wysypka	2 548,95 zł	2 485,26 zł

Zdarzenie niepożądane st. 3/4	Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)	Perspektywa płatnika publicznego
Świąd	1 865,20 zł	1 638,81 zł
Nudności	1 001,97 zł	986,27 zł
Biegunka	2 315,90 zł	2 222,77 zł
Anemia	3 078,21 zł	3 045,05 zł

Na podstawie przedstawionych kosztów jednostkowych oraz oszacowanych częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (zob. Rozdział 1.5.2.4) wyznaczono średnie koszty leczenia działań niepożądanych w każdym z ramion modelu. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Łączne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 dla poszczególnych strategii leczenia przeciwwirusowego.

	Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)	Perspektywa płatnika publicznego
Telaprewir/PR	418,90 zł	408,54 zł
Boceprewir/PR	273,98 zł	265,18 zł
Leczenie standardowe (SOC)	98,92 zł	97,50 zł

Najwyższe koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano dla strategii terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru (średnio 419 zł/pacjenta z perspektywy wspólnej płatników), co wynika przede wszystkim z wyższej częstości anemii stopnia 3/4 w stosunku do pozostałych ramion leczenia. Koszty w ramieniu boceprewiru wynoszą 274 zł ze wspólnej perspektywy. Standardowa terapia dwulekowa wiąże się z najniższymi kosztami leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (średnio 99 zł w przeliczeniu na jednostkową terapię).

W analizie wrażliwości rozważano minimalne i maksymalne koszty jednostkowe przyjmując skrajne oszacowania zużytych zasobów przedstawionych przez ankietowanych ekspertów (zob. *Tabela 42*).

1.5.2.8.4 Koszty stanów zdrowotnych

Roczne koszty leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu (z wyjątkiem kosztów procedury przeszczepienia wątroby) oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych.

Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych przeliczono na koszty w oparciu o obowiązujące katalogi świadczeń i wykazy leków. Szczegółowy opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a oszacowania średnich kosztów z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych modelu ekonomicznego telaprewiru (Aestimo 2012b).

Stan zdrowotny modelu	Perspektywa wspólna (płatnik publiczny i pacjent)	Perspektywa płatnika publicznego
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 384,46 zł	1 699,86 zł
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 096,85 zł	2 245,33 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	4 995,07 zł	3 229,47 zł
Łagodne WZW C (SVR)	422,15 zł	352,56 zł
Umiarkowane WZW C (SVR)	800,24 zł	458,84 zł
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	2 017,60 zł	1 632,82 zł
Niewyrównana marskość wątroby	14 859,58 zł	10 772,82 zł
Rak wątrobowokomórkowy	38 926,89 zł	37 497,92 zł
Przeszczep wątroby (1 rok)	204 437 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 30 626,37 zł (> 30 dni po zabiegu)	204 437 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 28 350,44 zł (> 30 dni po zabiegu)
Przeszczep wątroby (2 rok)	19 972,78 zł	18 956,41 zł

Obliczone oddzielnie koszty związane z przeszczepieniem wątroby zaczerpnięto z biuletynu informacyjnego Centrum Organizacyjnego-Koordinacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” (*Poltransplant 2011*) oraz katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia (kwalifikacja do przeszczepu). Finansowanie wysokospecjalistycznych procedur przeszczepowych wątroby realizowane jest przez Ministerstwo Zdrowia. Procedura obejmuje przeszczepienie narządu i 30 dni leczenia po przeszczepieniu. Według najbardziej aktualnych danych Poltransplantu, koszt jednostkowy wysokospecjalistycznych procedur przeszczepowych wątroby zakontraktowanych w 2010 roku wyniósł 200 000 zł. Z kolei kwalifikacja do przeszczepu wątroby jest rozliczana z Narodowym Funduszem Zdrowia w ramach świadczeń z zakresu leczenia szpitalne (*NFZ 72/2011*). Wycena punktowa „hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca” (kod świadczenia 5.52.01.0001398) z katalogu świadczeń odrębnych wynosi 87 punktów, tj. 4 437 zł. Przyjęty w analizie

łączny koszt związany transplantacją wątroby, obejmujący kwalifikację do przeszczepu, zabieg przeszczepienia wątroby i leczenie okołoperacyjne, wyniósł zatem 204 437 zł (*Tabela 36*).

Zgodnie z założeniem modelu centralnego, opartym na opinii eksperta klinicznego, monitorowanie pacjentów uzyskujących SVR trwa przez 1 rok u osób z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem do 10 lat u osób z marskością. Okresy te zawierają się w oszacowaniach polskich ekspertów klinicznych przedstawionych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (*Aestimo 2012c*).

W ramach dodatkowych wariantów analizy wrażliwości rozważono koszty stanów zdrowotnych przyjęte w innych polskich badaniach farmakoekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego chorych na pWZW typu C – *Orlewska 2003* i *Simon 2006*, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu badań ekonomicznych (zob. Rozdział 2.2).

W publikacji *Orlewska 2003* w obliczeniach kosztów stanów zdrowotnych występujących w WZW C uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne – koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Roczne koszty oszacowano na podstawie ankiet przeprowadzonych w 5 specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z WZW typu C. Koszt wyrównanej marskości wątroby oszacowano na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób 23 chorych leczonych w 1 ośrodku; koszt niewyrównanej marskości wątroby oszacowano na podstawie retrospektywnej analizy danych dotyczących leczenia 117 chorych z 2 ośrodków; koszt prowadzenia chorego po przeszczepieniu wątroby i leczenia raka wątrobowokomórkowego oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Ceny leków zaczerpnięto z cenników hurtowni farmaceutycznych, a ceny jednostkowe świadczeń medycznych z listy standardowych kosztów oraz lokalnych taryfikatorów płatnika za świadczenia zdrowotne.

W publikacji *Simon 2006* koszty stanów zdrowotnych występujących w WZW C obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z Dolnośląskiego NFZ, Kliniki Chorób Zakaźnych we Wrocławiu oraz bezpośrednio od pacjentów poddanych leczeniu. W obliczeniu kosztów uwzględniono bezpośrednie koszty leczenia farmakologicznego, diagnostyki, hospitalizacji oraz konsultacji lekarskich podczas przyjęć ambulatoryjnych, jak również koszty leczenia powikłań związanych z przebiegiem choroby.

Koszty przedstawione w wymienionych publikacjach zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price*

Index). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2012*). Biorąc pod uwagę daty złożenia publikacji przyjęto, że koszty przedstawiane w badaniach *Orlewska 2003* i *Simon 2006* odzwierciedlały stan odpowiednio na 2003 i 2005 rok. Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2003-2011 wyniósł 27,3%, a w latach 2005-2011 – 22,0%.

Wartości kosztów uwzględnionych w publikacjach *Orlewska 2003* i *Simon 2006*, wraz z wartościami skorygowanymi na rok 2012, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Roczne koszty stanów zdrowotnych pochodzących z polskich analiz farmakoekonomicznych: Orlewska 2003 i Simon 2006.

Stan zdrowotny modelu	Koszt [zł]			
	Wartość oryginalna (<i>Orlewska 2003</i>)	Wartość skorygowana współczynnikiem CPI na 2012 r.	Wartość oryginalna (<i>Simon 2006</i>)	Wartość skorygowana współczynnikiem CPI na 2012 r.
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	4 153 zł	5 285,35 zł	651,98 zł	795,33 zł
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)			896,76 zł	1 093,92 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	1 919 zł	2 442,23 zł	12 197,80 zł	14 879,63 zł
Niewyrównana marskość wątroby	38 213 zł	48 632,07 zł	27 115 zł *	33 076,56 zł
Rak wątrobowokomórkowy	39 518 zł	50 292,89 zł	15 556,34 zł	18 976,59 zł
Przeszczep wątroby (1 rok, z kosztem zabiegu)	200 800 zł	255 549,66 zł	176 973,80 zł	215 883,62 zł
Przeszczep wątroby (kolejne lata)	33 600 zł	42 761,30 zł	30 000 zł	36 595,86 zł

* – średnia ważona; koszty leczenia niewyrównanej marskości w rozbiu na stany: wodobrzusze wrażliwe na diuretyki – 8 620,18 zł, wodobrzusze odporne na leczenie diuretykami – 17 615,27 zł, encefalopatia wątrobowa – 22 195,48 zł, encefalopatia wątrobowa (II rok) – 25 341,44 zł, krwawienie z żyłaków przełyku – 60 032,56 zł, krwawienie z żyłaków przełyku (II rok) – 17,693,1 zł.

Jako że w wymienionych analizach nie przedstawiono kosztów związanych z monitorowaniem osób wyleczonych (bez obecnej wiremii), koszty te w analizie wrażliwości pozostawiono na poziomie z analizy podstawowej.

1.5.3 Populacja refundacyjna – założenia analizy

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.5.3.1 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.5.3.2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.3.3 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.3.4 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.4 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających

efektywność kosztów telaprewiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

1.5.5 Jednokierunkowa (deterministyczna) analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono celem oceny wpływu zmian wartości pojedynczych kluczowych parametrów wyjściowych modelu na podstawowy wynik analizy kosztów-żyteczności. Warianty analizy wrażliwości dla porównania telaprewiru ze standardem terapii przeciwwirusowej oraz z boceprewirem w populacji chorych wcześniej nieleczonych przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania telaprewiru ze standardem leczenia przeciwwirusowego oraz z boceprewirem w populacji chorych uprzednio nieleczonych.

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)
Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1.5.6 Wielokierunkowa analiza scenariuszy – optymistycznego i pesymistycznego

W związku z koniecznością ekstrapolowania danych poza horyzont badań klinicznych, w analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę scenariuszy optymistycznego i pesymistycznego, oceniającą wpływ przyjęcia wartości skrajnych przez kilka istotnych zmiennych modelu. Analizę wykonano dla porównania strategii telaprewir/PR(2a/2b) i terapii standardowej PR(2a/2b). Założenia scenariuszy skrajnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Założenia scenariuszy skrajnych analizy kosztów-użyteczności.

Parametr	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.5.7 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu. W ramach analizy PSA wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmienne ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;

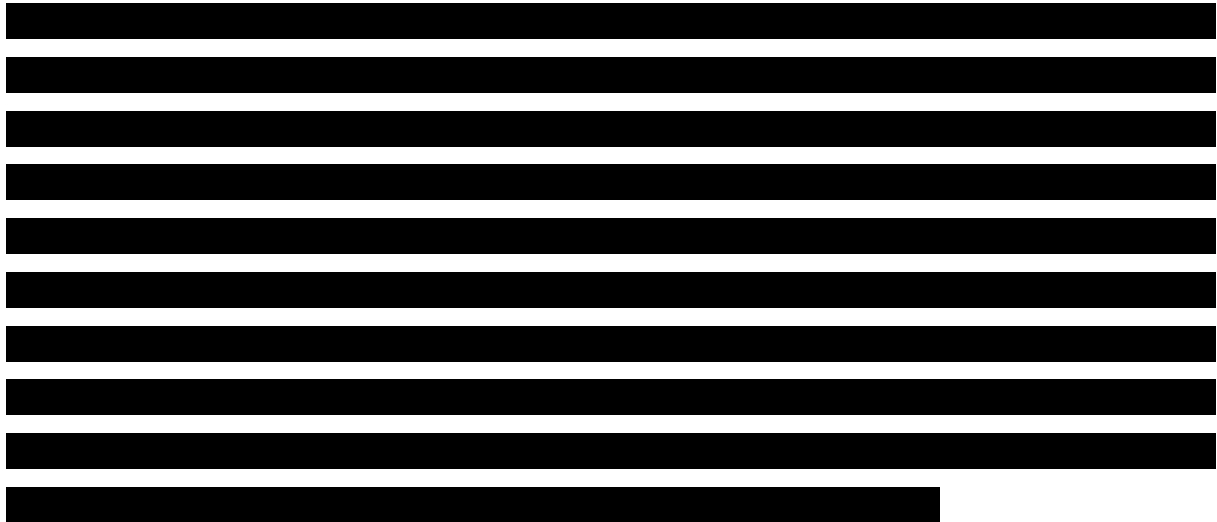
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptacji efektywności kosztowej (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora, przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że rozkład normalny przyjmuje nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym zawsze istnieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości nieujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, użyteczności i prawdopodobieństwa. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym $[0; 1]$ i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Dla parametrów względnych skuteczności, takich jak ryzyko względne (RR) czy iloraz szans (OR), obliczanych standardowo przy użyciu metod statystycznych zakładających rozkład normalny na skali logarytmicznej, racjonalnym wyborem jest rozkład logarytmiczno-normalny. Z kolei parametry o znacznym stopniu niepewności (np. oparte na opinii ekspertów), dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, są często opisywane rozkładem trójkątnym.

W modelu kosztów-użyteczności telaprewiru wyróżniono następujące niepewne parametry, dla których określono rozkłady prawdopodobieństwa:

[Redacted text]

Przejście w modelu	Założony rozkład	Parametry rozkładu	Wartość w analizie podstawowej (SD)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Analizę probabilistyczną wykonano przy użyciu makra skonstruowanego w programie Microsoft Excel, obrazując wyniki w postaci wykresu rozrzutu („scatterplot”) oraz krzywej akceptacji efektywności kosztowej dla porównania telaprewiru z leczeniem standardowym. Obliczono także granice 95% przedziału ufności dla współczynnika ICUR, przy czym granice 95% CI wyznaczono metodą nieparametryczną na podstawie 2,5 i 97,5 percentyli z serii 1 000 prób symulacji Monte Carlo. Wyniki przedstawiono w Rozdziale 1.7.1.7.

1.6 Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

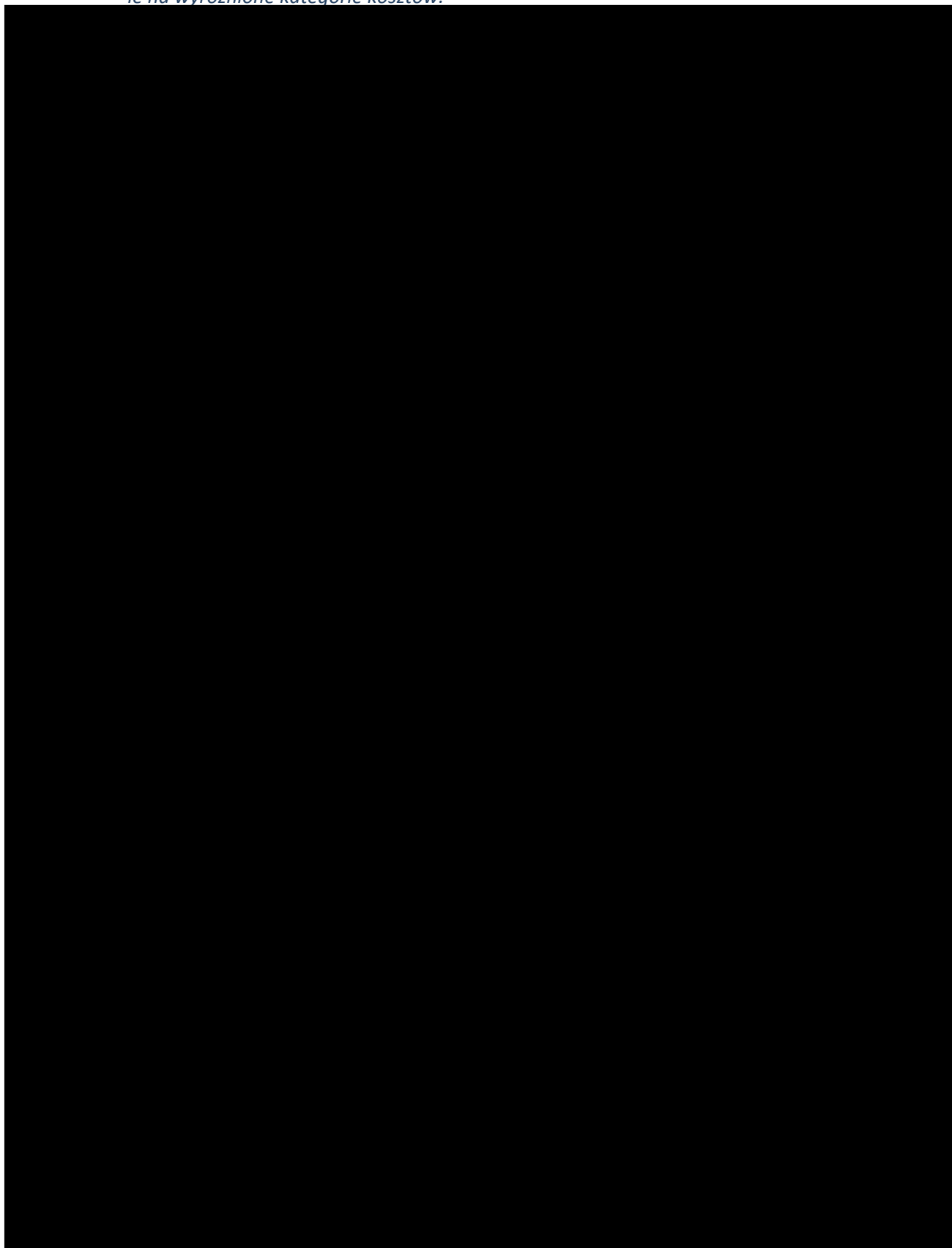
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

Wykres 5. Średnie dożywotnie (dyskontowane) koszty dla porównywanych strategii leczenia w podziale na wyróżnione kategorie kosztów.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

1.7 Wyniki analizy ekonomicznej

1.7.1 Telaprewir/PR vs standardowa terapia przeciwwirusowa (PR) - populacja całkowita pacjentów wcześniej nieleczonych

1.7.1.1 Analiza kosztów-użyteczności – wariant podstawowy

Ocenę opłacalności dodania telaprewiru do terapii standardowej z zastosowaniem poszczególnych interferonów przeprowadzono w ramach analizy dodatkowej (zob. *Tabela 1* oraz Rozdział 1.7.1.2).

Analizę ekonomiczną wykonano w dwóch wariantach: z perspektywy wspólnej płatników (świadczeniobiorcy i podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

1.7.1.1.1 Perspektywa wspólna płatników (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

W poniższej tabeli przedstawiono dyskontowane koszty oraz efekty zgromadzone w horyzoncie dożywnym w porównywanych strategiach terapii przeciwwirusowej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia leczenia standardowego terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oraz koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla terapii telaprewirem.

Tabela 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza podstawowa, perspektywa wspólna płatników).

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

1.7.1.1.2 Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.7.1.2 Analiza kosztów-użyteczności – warianty dodatkowe

[Redacted text block]

Analogicznie, analizę wykonano w dwóch wariantach: z perspektywy wspólnej płatników (świadczeniobiorcy i podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

1.7.1.2.1 Perspektywa wspólna płatników (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

W poniższej tabeli przedstawiono dyskontowane koszty oraz efekty zgromadzone w horyzoncie dożywnym w porównywanych strategiach terapii przeciwwirusowej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia leczenia standardowego terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oraz koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla terapii telaprewirem.

Tabela 49. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza dodatkowa, perspektywa wspólna płatników).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR vs PR [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR vs PR [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Uzyskanie roku życia skorygowanego o jakość w wyniku dodania telaprewiru do dotychczasowego standardu leczenia przeciwwirusowego z udziałem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny wynosi, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta:

[Redacted text block]

1.7.1.2.2 Perspektywa płatnika publicznego

Zestawienie wyników analizy z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza dodatkowa, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR vs PR [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR vs PR [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uzyskanie roku życia skorygowanego o jakość w wyniku dodania telaprewiru do dotychczasowego standardu leczenia przeciwwirusowego z udziałem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny wynosi, z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

1.7.1.3 Analiza kosztów-efektywności

[REDACTED]

Tabela 51. Wyniki analizy kosztów-efektywności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza podstawowa, perspektywa wspólna płatników).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [LYG]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [LYG]	ICER [zł/LYG]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7.1.4 Analiza progowa ceny leku Incivo®

Celem analizy progowej było wyznaczenie ceny zbytu netto produktu leczniczego Incivo®, przy której koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (obliczony w analizie podstawowej), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności PKB *per capita* (99 543 zł; zob. Rozdział 1.3.9). Wyniki analizy progowej przedstawiono w poniższej tabeli, biorąc pod uwagę jednostkowe opakowanie zawierające 42 tabletki, odpowiadające jednemu tygodniowi terapii.

Tabela 52. Analiza progowa jednostkowej ceny leku Incivo®.

Perspektywa analizy	Cena progowa Incivo® (<i>ex-factory</i>)	Cena progowa Incivo® dla szpitali (z VAT 8% i marżą 7%)	Cena podstawowa Incivo® w analizie (<i>ex-factory</i>)	Względna różnica między ceną progową a podstawową
płatnika publicznego i pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7.1.5 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 53. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania telaprewiru/PR(2a/2b) z PR(2a/2b) (miara efektu: QALY).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
████████████████████									
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████████████████									
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.1.6 Analiza scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszy: najbardziej optymistycznego i najbardziej pesymistycznego dla porównania terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru, peginterferonu alfa (2a/2b) i rybawiryny z dotychczasowym standardem terapii przeciwwirusowej (peginterferon alfa-2a/2b + rybawiryna) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Założenia przyjęte w scenariuszach omówiono w Rozdziale 1.5.6 (Tabela 43).

Tabela 54. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego (telaprewir vs SOC).

Scenariusz	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	% zmiana ICUR
Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b)				
Podstawowy	████	██	████	█
Optymistyczny	████	██	████	██
Pesymistyczny	████	██	████	██

1.7.1.7 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Ocenę niepewności wyników analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono także w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości metodą symulacji Monte Carlo (1 000 prób symulacji). Założenia dotyczące przyjętych rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów modelu omówiono w Rozdziale 1.5.7. W poniższej tabeli niepewność oceny kosztów i wyników zdrowotnych zobrażowano w postaci 95% przedziałów ufności dla kosztów i efektów inkrementalnych oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Tabela 55. Niepewność wyników CUA w postaci 95%CI dla terapii trójlekowej telaprewir/PR(2a/2b) vs terapia standardowa PR(2a/2b).

Telaprewir/PR vs Peg-2a+RBV	95% CI
Koszt inkrementalny [zł]	████████████████████
Efekt inkrementalny [QALY]	████████████████████
ICUR [zł/QALY]	████████████████████

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.1.8 Analiza z uwzględnieniem proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania i przy założeniach rozważanych w analizie podstawowej (zob. Rozdział 1.7.1.1), z dodatkowym uwzględnieniem proponowanego przez podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka, opisanego szerzej w Rozdziale 1.3.8. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego.

1.7.1.8.1 Analiza kosztów użyteczności - perspektywa wspólna płatników (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

W tabeli przedstawiono dyskontowane koszty oraz efekty zgromadzone w horyzoncie dożywotnim w porównywanych strategiach terapii przeciwwirusowej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia leczenia standardowego terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oraz koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla terapii telaprewirem.

Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza z uwzględnieniem RSS, perspektywa wspólna płatników).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.7.1.8.2 Analiza kosztów użyteczności - perspektywa płatnika publicznego

Wyniki analizy kosztów użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego w populacji dotychczas nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C (analiza z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
PegIFNα-2a/2b+RBV	[REDACTED]	[REDACTED]			
Telaprewir/PR(2a/2b)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.7.1.8.3 Analiza progowa ceny leku Incivo®

Wyniki analizy progowej dla ceny zbytu netto leku Incivo® (w opakowaniu 42 tabletki odpowiadającym tygodniowej terapii) w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Analiza progowa jednostkowej ceny leku Incivo® z uwzględnieniem RSS.

Perspektywa analizy	Cena progowa Incivo® (ex-factory)	Cena progowa Incivo® dla szpitali (z VAT 8% i marżą 7%)	Cena podstawowa Incivo® w analizie (ex-factory)	Względna różnica między ceną progową a podstawową
płatnika publicznego i pacjenta	██████	██████	██████	██████
płatnika publicznego	██████	██████	██████	██████

1.7.1.8.4 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości wykonano dla podstawowego wariantu analizy kosztów-żyteczności (tj. dla porównania: telaprewir/PR(2a/2b) vs PR(2a/2b)) z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Warianty rozważane w analizie omówiono w metodyce analizy i podsumowano w Rozdziale 1.5.5 (Tabela 42), a wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania telaprewiru/PR(2a/2b) z PR(2a/2b) (miara efektu: QALY, uwzględnienie RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł] *
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo [®] [zł] *
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block consisting of four horizontal black bars]

1.7.2 Telaprewir/PR vs standardowa terapia przeciwwirusowa (PR) - populacja refundacyjna (ograniczenie do genotypu rs12979860 IL28B T/T i st. zwłóknienia ≥ 2 wg Scheuera)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzupełniającej analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w porównaniu z terapią standardową w populacji docelowej (refundacyjnej) chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, zgodnej z kryteriami ostatecznie uzgodnionego programu lekowego (zob. także Rozdziały 1.3.1.1 i 1.5.3). Mając na uwadze, że dane dotyczące skuteczności telaprewiru w badaniach klinicznych nie były dostępne dla populacji ściśle odpowiadającej kryteriom programu lekowego (tj. jednocześnie spełniających kryterium genotypu T/T i stadium zaawansowania co najmniej 2 wg Scheuera), w analizie rozpatrywano dwa warianty skuteczności:

- Wariant 1: wyniki dla podgrupy chorych z genotypem *IL28B T/T* (bez ograniczenia ze względu na stadium zaawansowania)
- Wariant 2: wyniki dla podgrupy chorych w stadium zaawansowania włóknienia $\geq F2$ (bez ograniczenia ze względu na genotyp *IL28B*).

Wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego, oddzielnie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz z pominięciem RSS.

1.7.2.1 Wariant 1 – skuteczność w podgrupie chorych z genotypem T/T (bez ograniczenia na st. zaawansowania włóknienia)

1.7.2.1.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli przedstawiono dyskontowane koszty oraz efekty zgromadzone w horyzoncie dożywotnim w porównywanych strategiach terapii przeciwwirusowej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia leczenia standardowego terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oraz koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla terapii telaprewirem, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (wariant skuteczności w podgrupie z genotypem T/T).

Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 1 (perspektywa wspólna płatników, nieuwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
██████████	████	████			
██████████	████	████	████	████	████

[Redacted text]

Tabela 61. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 1 (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 62. Analiza progowa jednostkowej ceny leku Incivo® - populacja refundacyjna, wariant 1 (nieuwzględnienie RSS).

Perspektywa analizy	Cena progowa Incivo® (ex-factory)	Cena progowa Incivo® dla szpitali (z VAT 8% i marżą 7%)	Cena podstawowa Incivo® w analizie (ex-factory)	Względna różnica między ceną progową a podstawową
płatnika publicznego i pacjenta	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
płatnika publicznego	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[REDACTED]

1.7.2.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w populacji refundacyjnej (wariant skuteczności w podgrupie z genotypem T/T) z perspektywy wspólnej i uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 1 (perspektywa wspólna płatników, uwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 1 (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 65. Analiza progowa jednostkowej ceny leku Incivo® - populacja refundacyjna, wariant 1 (uwzględnienie RSS).

Perspektywa analizy	Cena progowa Incivo® (ex-factory)	Cena progowa Incivo® dla szpitali (z VAT 8% i marżą 7%)	Cena podstawowa Incivo® w analizie (ex-factory)	Względna różnica między ceną progową a podstawową
płatnika publicznego i pacjenta	██████	██████	██████	██████
płatnika publicznego	██████	██████	██████	██████

1.7.2.2 Wariant 2 – skuteczność w podgrupie chorych w st. zwłóknienia ≥ F2 (bez ograniczenia na genotyp T/T)

1.7.2.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli przedstawiono dyskontowane koszty oraz efekty zgromadzone w horyzoncie dożywotnim w porównywanych strategiach terapii przeciwwirusowej, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastąpienia leczenia standardowego terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oraz koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla terapii telaprewirem, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (wariant skuteczności w podgrupie w st. włóknienia ≥ F2).

Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 2 (perspektywa wspólna płatników, nieuwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
██████	██████	██████			
██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 67. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 2 (perspektywa płatnika publicznego, nieuwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 68. Analiza progowa jednostkowej ceny leku Incivo® - populacja refundacyjna, wariant 2 (nieuwzględnienie RSS).

Perspektywa analizy	Cena progowa Incivo® (ex-factory)	Cena progowa Incivo® dla szpitali (z VAT 8% i marżą 7%)	Cena podstawowa Incivo® w analizie (ex-factory)	Względna różnica między ceną progową a podstawową
płatnika publicznego i pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.7.2.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru w populacji refundacyjnej (wariant skuteczności w podgrupie w st. włóknienia \geq F2) z perspektywy wspólnej i uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 2 (perspektywa wspólna płatników, uwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 70. Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru – populacja refundacyjna, wariant 2 (perspektywa płatnika publicznego, uwzględnienie RSS).

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [zł]	Różnica efektów: Telaprewir/PR(2a) vs PR(2a) [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 71. Analiza progowa jednostkowej ceny leku Incivo® - populacja refundacyjna, wariant 2 (uwzględnienie RSS).

Perspektywa analizy	Cena progowa Incivo® (ex-factory)	Cena progowa Incivo® dla szpitali (z VAT 8% i marżą 7%)	Cena podstawowa Incivo® w analizie (ex-factory)	Względna różnica między ceną progową a podstawową
płatnika publicznego i pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text]

1.7.3.1

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.7.3.2 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.3.3 [Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.3.4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.8 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena efektywności kosztów telaprewiru (Incivo®), innowacyjnego leku z grupy inhibitorów proteazy stosowanego zgodnie ze schematem zależnym od odpowiedzi (RGT) w skojarzeniu z dotychczasowym standardem leczenia przeciwwirusowego – peginterferonem alfa i rybawiryną w terapii przeciwwirusowej wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp HCV1). Podstawowym komparatorem dla terapii trójlekowej z zastosowaniem telaprewiru stanowił dotychczasowy standard leczenia przeciwwirusowego (skojarzenie peginterferonu alfa i rybawiryny), finansowany aktualnie z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. W ramach terapii standardowej możliwe jest zastosowanie jednego z dwóch rodzajów interferonu pegylowanego: alfa-2a (Pegasys®) lub alfa-2b (PegIntron®), przy czym ani kryteria leczenia w programie ani rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV nie preferują żadnego z typów interferonu. Dostępne dane z badań klinicznych (w tym wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach analizy efektywności klinicznej, stanowiące źródło danych dotyczących skuteczności leczenia przeciwwirusowego w modelu) wskazują, że nieco bardziej kosztowny w warunkach polskich peginterferon alfa-2a może być także bardziej skuteczny w leczeniu HCV, choć faktu tego nie potwierdzono w największym randomizowanym badaniu *head-to-head IDEAL*. W niniejszym modelu dla populacji chorych uprzednio nieleczonych wyróżniono oba rodzaje interferonów jako odrębne ramiona leczenia z różnymi kosztami i parametrami skuteczności,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.9 Ograniczenia analizy

Podsumowując i uzupełniając kwestie poruszone w dyskusji, ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają przede wszystkim z następujących faktów:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1.10 Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Piśmiennictwo

- Aestimo 2012** Kaczor MP, Rolka M, Kowal P, Kaczyński Ł, Niewiara Ł, Pisarczyk K, Łojewski M, Pawlik D, Wójcik R. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C u chorych wcześniej nieleczonych. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012a** Kaczor MP, Wójcik R, Rolka M, Pawlik D. Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012b** Kaczor M, Wójcik R, Pawlik D. Koszty leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C – wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012c** Kaczor M, Wójcik R, Pawlik D. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C – epidemiologia i istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
- Annemans 2004** Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and costeffectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. Acta Gastroenterol Belg 2004; 67(1): 1–8.
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Ascione 2010** Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. peg-interferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peg-interferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010; 138(1):116-22.
- Bacon 2011 (RESPOND-2)** Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1207-17.
- Bennett 1997** Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1997;127(10):855-65.
- Bernfort 2006** Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. Scand J Infect Dis 2006;38(6-7):497-505.
- Björnsson 2009** Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, Dalgård O, Kalaitzakis E. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. Scand J Gastroenterol 2009;44(7):878-87.
- Bonkovsky 1999** Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. Hepatology. 1999 Jan;29(1):264-70.
- Bosch 2004** Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-16.
- Bréchet 1998** Bréchet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K, Papa-konstantinou A, Hadziyannis S, Romeo R, Colombo M, Rodes J, Bruix J, Williams R, Naoumov N. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. J Hepatol. 1998 Aug;29(2):173-83.

- Bruix 1989** Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):1004-6.
- Buti 2000** Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33(4):651-8.
- Buti 2003** Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(5):687-94.
- Buti 2005** Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Angel Casado M, Fosbrook L, Esteban R. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42(5):639-45.
- Chong 2003** Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):630-8.
- ChPL Incivo** Incivo, tabletki powlekane 375 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 22.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL Pegasys** Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL PegIntron** PegIntron, 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL Victrelis** Victrelis, kapsułki twarde 200 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 29.09.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- Cieśła 2012** Cieśła A, Bociąga-Jasik M, Sobczyk-Krupiarz I, Głowacki MK, Owczarek D, Cibor D, Sanak M, Mach T. IL28B polymorphism as a predictor of antiviral response in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012 September 21; 18(35): 4892-4897.
- Colombo 1989** Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, Dioguardi N, Houghton M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):1006-8.
- Davis 1998** Davis GL, Beck JR, Farrell G, Poynard T. Prolonged treatment with interferon in patients with histologically mild chronic hepatitis C: a decision analysis. *J Viral Hepat* 1998;5(5):313-21.
- Domagalski 2010** Domagalski K, Tretyn A, Pawłowska M, Halota W. Badania asocjacyjne całego genomu w poszukiwaniu markerów odpowiedzi na leczenie u pacjentów przewlekłe zakażonych wirusem HCV o genotypie 1. *Medical Science Review - Hepatologia* 2010; 10; 73-76.
- Drummond 2003** Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. *Via Medica*, Gdańsk 2003.
- Dusheiko 1995** Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995;22(6):1863-73.

- El-Refaie 1996** El-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, el-Batanony M, Soliman el-S, Nasr S, Mokhtar N, Amer K, Scheuer PJ, Dhillon AP. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol.* 1996 Mar;24(3):277-85.
- El-Serag 2007** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2557-76.
- Fattovich 1997** Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463-72.
- Fonseca 2009** Fonseca MCM, Araújo GTB de, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009;13(3):191-9.
- Franceschi 2006** Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Apr;15(4):683-9.
- García-Contreras 2006** García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, Abud-Bastida F, Garduño-Espinosa J. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Arch Med Res* 2006;37(5):663-73.
- Gerken 2007** Gerken S, Nechelput M, Annemans L, Peraux B, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with moderate chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70(2):177-87.
- Gerken 2007a** Gerken S, Nechelput M, Annemans L, Peraux B, Mouchart M, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14(8):523-36.
- Gheorghe 2010** 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. *Hepatogastroenterology* 2010;57(101):939-44.
- Goeser 1994** Goeser T, Müller HM, Solbach C, Toex U, Kommerell B, Theilmann L. Hepatitis C virus, alcoholic cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jun;3(4):311-5.
- Golicki 2010** Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120(7-8):276-81.
- Grieve 2002** Grieve R, Roberts J. Economic evaluation for hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65(2):104-9.
- Grieve 2006** Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, Bassendine M, Main J, Thomas H. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55(9):1332-8.
- Grishchenko 2009** Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD, Irving WL. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care*

- 2009;25(2):171-80.
- GUS 2011** Trwanie życia w 2011 r. Informacje i opracowania statystyczne. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2011.
- GUS 2012** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2011. Główny Urząd Statystyczny, 2012.
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm (data dostępu 13.02.2012)
- Gutkowski 2010** Gutkowski K, Hartleb M, Kajor M. Rak wątrobowokomórkowy – dylematy diagnostyczne [Hepatocellular carcinoma – diagnostic dilemmas]. Przegląd Gastroenterologiczny 2010;5 (2): 61-7.
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. Zakażenia 2011, 12(6).
- Harris 2002** Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. BMJ 2002; 324:450-3.
- Hartwell 2011** Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
- Hézode 2009 (PROVE 2)** Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N. Engl. J. Med. 2009;360(18):1839-50.
- Hornberger 2006** Hornberger J, Farci P, Prati D, Zeuzem S, Green J, Patel KK. The economics of treating chronic hepatitis C patients with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin presenting with persistently normal aminotransferase. J Viral Hepat 2006;13(6):377-86.
- Hsu 2009** Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? Liver Int 2009;29(3):449-58.
- Hsu 2012** Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, Weiss AA, Krahn MD. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(1):149-57.
- Inoue 1997** Inoue Y, Okita K, Kurokawa F. Cost-effectiveness of interferon-alpha in mild chronic hepatitis C. Is there a difference between Japan and United States? Med Decis Making 1997;17:529.
- Ishida 2004** Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. Hepatol Res 2004;28(3):125-36.
- Jacobson 2011 (ADVANCE)** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2405-16.
- Jacobson 2011a (ADVANCE)** Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial, Presented at: 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL 2011), Abstract 7, Berlin, 30 March – 3 April 2011.

- John-Baptiste 2009** John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, Anderson FH, Krahn MD. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009;104(10):2439-48.
- Juszczak 2011** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 984-1061.
- Kim 1997** Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evans RW, Gross JB Jr. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127(10):866-74.
- Krawczyk 2008** Krawczyk M. Rak wątrobowokomórkowy [Hepatocellular carcinoma]. *Medical Science Review - Hepatologia* 2008;8:92-9.
- Kubicka 2000** Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, Manns M. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000;20(4):312-8.
- Kumada 2012** Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012;56(1):78-84.
- Kuper 2000** Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tasopoulos N, Lagiou P, Trichopoulos D, Stuver S. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer Causes Control*. 2000;11(2):171-5.
- Kwo 2010 (SPRINT-1)** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-16.
- Lidgren 2007** Lidgren M, Hollander A, Weiland O, Jönsson B. Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(7):867-77.
- Lin 2006** Lin W-A, Tarn Y-H, Tang S-L. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(10):1483-93.
- Lundberg 1999** Lundberg L, Johannesson M, Isacson D, Borgquist L. Health-state utilities in a general population in relation to age, gender and socioeconomic factors. *Eur J Public Health* 1999;9:211-7.
- Mach 2012** Mach T, Cieśla A, Sanak M, Głowacki M, Warunek W, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. Znaczenie polimorfizmu IL28B w odpowiedzi na leczenie interferonem pegylowanym α i rybawiryną przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego genotypem 1b HCV. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (1): 38–42.
- Małkowski 2008** Małkowski P, Wasiak D, Czerwiński J, Pacholczyk M, Łągiewska B. Przeszczepienie wątroby u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym [Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma]. *Medical Science Review - Hepatologia* 2008;8:106-8.
- Marcellin 2011** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C.

- Gastroenterology. 2011;140(2):459-68.
- McHutchison 2001** McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001;34:140-7.
- McHutchison 2009 (IDEAL)** McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. peg-interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580-93.
- McHutchison 2009 (PROVE 1)** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827-38.
- McLernon 2008** McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making* 2008;28(4):582-92.
- Munari 1996** Munari LM, Picciotto A. Recombinant interferon alfa-2b therapy of chronic hepatitis C in Italy: an economic analysis. *Trends Exp Clin Med* 1996;6:347-53.
- NFZ 29/2011** 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.
- NFZ 55/2011** Zarządzenie Nr 55/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 59/2011** 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.
- NFZ 66/2011** Zarządzenie Nr 66/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 67/2011** Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- NFZ 68/2011** Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 72/2011** Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 79/2011** Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- NFZ 81/2011** Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 83/2011** Zarządzenie Nr 83/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w

rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.

- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika* 2003;4:3-15.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- Poltransplant 2010** Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (18). Marzec 2010.
- Poltransplant 2011** Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (19). Marzec 2011.
- Poordad 2011 (SPRINT-2)** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206
- Potemski 2009** Potemski P. Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi? *Onkol Prak Klin* 2009;5(6): 229-36.
- Poynard 1997** Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
- PPPZ 2011** Zakażenia i zachorowania etiologii HCV - klinika, diagnostyka, leczenie. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV (prezentacja dostępna online dn. 16 stycznia 2011 r. pod adresem <http://oswiata.sanepid.olsztyn.pl/wp-content/uploads/2011/02/Klinika-diagnostyka-leczenie-HCV.pdf>)
- Quarantini 2008** Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Batista-Neves S et al. The effect of early virological response in health-related quality of life in HCV-infected patients. *J Med Virol* 2008;80: 419-23.
- Ratcliffe 2002** Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M. Assessing healthrelated quality of life pre and post liver transplantation: a prospective multi-centre study. *Liver Transpl* 2002;8:263-70.
- Ruiz 1992** Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, Prieto J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1992;16(3):637-41.
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-15.
- Sagmeister 2001** Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, Renner EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(5):483-8.
- Salomon 2002** Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):761-73.
- Salomon 2003** Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;290(2): 228-37.
- San Miguel 2002** San Miguel R, Guillén F, Cabasés JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy

- with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(9):1611-21.
- San Miguel 2003** San Miguel R, Mar J, Cabase's JM, et al. Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:765-73.
- Sennfalt 2001** Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scan J Gastroenterol* 2001;36:870-6.
- Shepherd 2000** Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(33):1-67.
- Shepherd 2004** Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):iii-iv, 1-125.
- Shepherd 2005** Shepherd J, Brodin HFT, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(1):47-54.
- Shepherd 2007** Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(11):1-205, iii.
- Sherman 2004** Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, Tsevat J. Health values of patients with chronic hepatitis C infection *Arch Intern Med* 2004;164(21):2377-82.
- Sherman 2011 (ILLUMINATE)** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11):1014-24.
- Shiell 1994** Shiell A, Briggs A, Farrell GC. The cost effectiveness of alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C. *Med J Aust* 1994;160(5):268-72.
- Shiell 1999** Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med J Aust* 1999;171(4):189-93.
- Siebert 2001** Siebert U, Ravens-Sieberer U, Sroczynski G, Wong JB, Kuntz KM, Kallinowski B, Graf von der Schulenburg JM, Bullinger M, Rossol S. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C. *AASLD Annual Meeting 2001, Hepatology* 2001; Abstract 194:222A.
- Siebert 2003** Siebert U, Sroczynski G. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci* 2003;1:1-18.
- Siebert 2003a** Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(3):425-32.

- Siebert 2005** Siebert U, Sroczynski G. 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. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(1):55-65.
- Siebert 2005a** Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidelburger P, Kurth BM, Bullinger M, von der Schulenburg J-MG, Wong JB, Rossol S. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005;6(2):112-23.
- Siebert 2009** Siebert U, Sroczynski G, Aidelburger P, Rossol S, Wasem J, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. *Pharmacoeconomics* 2009;27(4):341-54.
- Simon 2006** Simon K, Gładysz A, Rotter K, Rymer W, Smoliński P, Inglot M, Władysiuk-Blicharz M. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon α -2b with its pegylated form in combination with ribavirin for the therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(3):453-62.
- SMC 743/11** The Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice, telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®) SMC No. (743/11) 04 listopada 2011.
- Stein 2002** Stein K, Rosenberg W, Wong J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. *Gut* 2002;50:253-8.
- Sullivan 2004** Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, Patel KK, Green J. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22(4):257-65.
- Sullivan 2004a** Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, Cheinquer H, Craxi A, Cooksley G, Klaskala W, Pettit K, Patel KK, Green J. Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1490-6.
- Sweeting 2006** Sweeting MJ, De Angelis D, Neal KR, Ramsay ME, Irving WL, Wright M, Brant L, Harris HE; Trent HCV Study Group; HCV National Register Steering Group. Estimated progression rates in three United Kingdom hepatitis C cohorts differed according to method of recruitment. *J Clin Epidemiol.* 2006 Feb;59(2):144-52.
- Szurowska 2011** Szurowska E, Nowicki T, Studniarek M. Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkol Prak Klin* 2011;7(2): 73-83.
- Thein 2005** Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):643-51.
- Thein 2008** Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):418-31.
- Townsend 2011** Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health.* 2011 Dec;14(8):1068-77.

Wong 1998	Wong JB. Interferon treatment for chronic hepatitis B or C infection: costs and effectiveness. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> 1998;61(2):238-42.
Wong 1998a	Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. <i>JAMA</i> 1998;280(24):2088-93.
Wong 1998b	Wong JB, Davis GL, Pauker SG. Cost-effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C [abstract]. <i>Hepatology</i> 1998; 28:591A.
Wong 1999	Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. <i>Am J Med</i> 1999;107(6B):74S-8S.
Wong 2000	Wong JB, Poynard T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group <i>Am J Gastroenterol</i> 2000;95(6):1524-30.
Wong 2000a	Wong JB, Davis GL, Pauker SG. Cost effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. <i>Am J Med.</i> 2000;108(5):366-73.
Wong 2002	Wong JB, Nevens F. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium. <i>Acta Gastro-Enterologica Belgica.</i> 2002;65(2):110-11.
Wright 2006	Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2006;10:1-130.
Yeh 2007	Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. <i>Pharmacotherapy</i> 2007;27(6):813-24.
Yenice 2006	Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. <i>Turk J Gastroenterol</i> 2006; 17(2):94-8.
Younossi 1999	Younossi ZM, Mendel ES, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon a2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. <i>Hepatology</i> 1999;30:1318-24.
Zeuzem 2011 (REALIZE)	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2417-28.

1.11 Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>adverse event</i>)
AIAT, ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
b.d.	brak danych
BOC	boceprewir
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności efektywności kosztowej (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charaktrystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>); w statystyce bayesowskiej: przedział wiarygodności (z ang. <i>credibility interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
eRVR	przedłużona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virological response</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQoL – 5 Dimensions</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>early virological response</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
IU	Jednostki międzynarodowe (z ang. <i>International Units</i>)
LVL	niska wiremia (z ang. <i>low viral load</i>)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (<i>Mixed treatment comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
pegIFN	interferon pegylowany (peginterferon)

PICO	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O – outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	peginterferon alfa + rybawiryna
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	terapia zależna od odpowiedzi (z ang. <i>Response Guided Therapy</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RS	skalowanie (z ang. <i>rating scale</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>rapid virological response</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>Short Form Health Survey</i>)
SG	Metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>)
SHPIC	<i>Scottish Health Purchasing Information Centre</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SOC	Standardowa terapia przeciwwirusowa (z ang. <i>standard of treatment</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TPV	telaprewir
TTO	handlowanie czasem (z ang. <i>time trade-off</i>)
UE	Unia Europejska
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (z ang. <i>Willingness to pay</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
pWZW C	przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Załączniki

Rozdział

II

2.1 Prawdopodobieństwa przejść w modelu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[Redacted Title]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted Footer]

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

2.2 Szczegółowa kalkulacja częstości działań niepożądanych st. 3/4

Tabela 82. Częstości występowania działań niepożądanych (III i IV stopnia ciężkości) raportowane w badaniach RCT w populacji chorych dotychczas nieleczonych.

Badanie	Schemat leczenia	N	Anemia	Wysypka	Świąd	Nudności	Biegunka
Telaprewir							
<i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i>	T12PR24/48	363	9%	6%			
<i>Kumada 2012</i>	T12PR24*	126	11,1%				
<i>PROVE 2 (Hézode 2009)</i>	T12PR24	81	4%	7%	2%	1%	0%
	T12PR12	82	4%	6%	1%	0%	0%
<i>ILLUMINATE (Sherman 2011)</i>	T12PR24	540	6%	5%			
	T12PR48						
<i>PROVE 1 (McHutchison 2009)</i>	T12PR24	79		9%			
	T12PR48	79		5%			
	T12PR12	17		6%			
<i>C208 (Marcellin 2011)</i>	T12PR24 T12PR48	** 161	11,8%	3,7%			
Średnia:			7,7%	5,6%	1,8%	0,6%	0,0%
Interferon							
<i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i>	Pbo12PR48	361	2%	1%			
<i>Kumada 2012</i>	PR48*	63	0%				
<i>PROVE 2 (Hézode 2009)</i>	PR48	82	2%	0%	0%	0%	0%
<i>PROVE 1 (McHutchison 2009)</i>	PR48	75		1%			
<i>SPRINT-2 (Poordad 2011)</i>	PR4/PboPR44	363	1,6%				
<i>SPRINT-1 (Kwo 2010)</i>	PR48	104	0%				

Badanie	Schemat leczenia	N	Anemia	Wysypka	Świąd	Nudności	Biegunka
<i>Rumi 2010</i>	PR48	212	1%				
	PR48*	219	1%				
<i>IDEAL (McHutchison 2009)</i>	PR48	1034	3,8%				
	PR48*	1000	2,5%				
Średnia:			2,4%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* – w badaniu stosowano interferon α -2b; brak (*) oznacza zastosowanie interferonu α -2a;

** – w badaniu stosowano interferon α -2a i α -2b.

2.3 Analiza kosztów-konsekwencji – perspektywa płatnika publicznego

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

2.4 Przegląd badań ekonomicznych

2.4.1 Metodyka

2.4.1.1 Cel

Przegląd opracowań wtórnych (badań ekonomicznych i pełnych raportów HTA) został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

2.4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.4.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library;
- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu (google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych w wymienionych wyżej bazach danych przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Tabela 84. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla telaprewiru.

Nr	
#1	
#2	
#3	

Data ostatniego wyszukiwania: 13 stycznia 2012 r.

Dodatkowo, ze względu na minimalną liczbę trafień w przypadku opisanej wyżej strategii, przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań ekonomicznych bez wyszczególnienia interwencji. Celem

zawężenia obszaru wyszukiwania zastosowano natomiast deskryptor populacji. Nową strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla WZW C.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	Chronic hepatitis c
#2	QALY OR QALYs OR Markov OR economic OR cost-effectiveness OR incremental OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomics OR cost-utility
#3	#1 AND #2

Data ostatniego wyszukiwania: 26 lipca 2011 r.

2.4.1.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

W przypadku pierwszej strategii wyszukiwania przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności ██████████ w populacji osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, bez stosowania dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczania.

W przypadku poszerzonej strategii przyjęto, iż włączone zostaną raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny kosztów-efektywności terapii przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW typu C w populacji osób dorosłych, zarażonych wirusem HCV1 lub bez wyszczególnionego genotypu HCV, z wykluczeniem badań oceniających pacjentów z koinfekcją wirusa HIV, oceniających interwencje inne niż leczenie przeciwwirusowe, w których ocenianym punktem końcowym nie były LYG lub QALY, oraz publikacji przeglądowych.

2.4.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku pierwszej strategii wyszukiwania badań dotyczących telaprewiru lub boceprewiru w bazie Medline uzyskano 24 trafienia, jednak żadne z nich nie stanowiło oceny ekonomicznej wymienionych wyżej leków. W bazie Cochrane Library nie uzyskano żadnych trafień spełniających powyższe kryteria, natomiast w bazie Embase uzyskano 124 trafienia, jednakże również i w tym przypadku, po przeanalizowaniu tytułów oraz streszczeń, nie odnaleziono badań dokonujących oceny ekonomicznej wymienionych leków.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania (brak pomocniczego kryterium interwencji) w bazie Medline uzyskano 398 trafień, natomiast w bazie EmBase uzyskano dodatkowo 1 199 trafień oraz 171 duplikatów. Do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 79, z czego szczegółowo opisano 50

badania dokonujących oceny kosztów-efektywności terapii przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu WZW C.

Najważniejsze informacje pochodzące z tych publikacji, dotyczące metodyki, struktury użytych modeli, zastosowanych komparatorów, ocenianej populacji z wyszczególnieniem genotypu HCV oraz źródeł danych dotyczących zastosowanych prawdopodobieństw przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowotnymi oraz użyteczności stanów zdrowotnych zestawiono w **Tabela 86**.

Tabela 86. Przegląd modeli farmakoekonomicznych dotyczących oceny leczenia przeciwwirusowego stosowanego w terapii przewlekłego WZW typu C.

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
Annemans 2004	Belgia	Younossi 1999	analiza 1 peg-IFN α -2a – 48 tyg. IFN α -2a – 48 tyg.	zakażeni HCV, bez powikłań	podgrupy: HCV 1-6, HCV 2,3, HCV 1,4,5,6	QALY	25 lat
			analiza 2 peg-IFN α -2a – 48 tyg. IFN α -2b + RBVfd – 48 tyg. (genotypy 1-4-5-6)				
			analiza 3 peg-IFN α -2a + RBVfd – 24 tyg. (genotypy 2-3) IFN α -2b + RBVfd – 24 tyg. (genotypy 2-3)				
Bennett 1997	USA	model własny	leczenie standardowe IFN - α 2b	łagodne WZW C	nie oceniano wpływu genotypu	LYG, QALY	dożywni
Buti 2000	Hiszpania	Bennett 1997	IFN α -2b – 12 m IFN α -2b + RBV – 6 m IFN α -2b + RBV – 12 m.	łagodne lub umiarkowane WZW C	bd.	LYG, QALY	dożywni
Buti 2003	Hiszpania	Kim 1997, Bennett 1997	IFN α -2b + RBVwb peg-IFN α -2b + RBVf peg-IFN α -2b + RBVwb peg-IFN α -2b + RBVwb + compliance	wcześniej nieleczeni	podgrupy: HCV 1, wszystkie genotypy	LYG, QALY	dożywni
Buti 2005	Hiszpania	Bennett 1997, Wong 1998, Buti 2003, San Miguel 2003	brak leczenia peg-IFN α -2b + RBV – 48 tyg. (HCV1); 24 tyg. (HCV 2, 3)	przekrój populacji zarażonej HCV w Hiszpani		LYG	30 lat

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
<i>Bernfort 2006</i>	Szwecja	<i>Sennfält 2001</i>	peg-IFN α -2b + RBV IFN α -2b + RBV	wcześniej nieleczeni; łagodne (32%) lub umiarkowane WZW C	HCV1 oraz HCV2, 3	QALY	dożywotni
<i>Davis 1998</i>	USA	<i>Bennett 1997</i>	IFN α -2b – 6 m IFN α -2b – 18 m brak leczenia	łagodne WZW C	bd.	LYG, QALY	dożywotni
<i>Dusheiko 1995</i>	Wielka Brytania	model własny	brak leczenia IFN α	przewlekłe WZW C bez marskości	nie oceniano wpływu genotypu	LYG; QALY; unik- nięcie zgonu	30 lat
<i>Fonseca 2009</i>	Brazylia	<i>Bennett 1997</i>	IFN α -2b + RBV peg-IFN α -2b + RBV brak leczenia	wcześniej nieleczeni	HCV1 (74%)	LYG, QALY	dożywotni
<i>Garcia-Contreras 2006</i>	Meksyk	model własny	peg-IFN α -2a peg-IFN α -2a + RBV peg-IFN α -2a + RBV+ tyrozyna α -1 brak leczenia	chorzy z nawrotami lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie IFN	HCV1	QALY	45 lat
<i>Gerkens 2007</i>	Belgia	<i>Annemans 2004</i>	peg- IFN α -2a + RBV – 48 tyg. (HCV 1) peg- IFN α -2a + RBV – 24 tyg. (HCV 1) brak leczenia	umiarkowane WZW C	podgrupy: HCV1, HCV 2-3	QALY	30 lat
<i>Gerkens 2007a</i>	Belgia	<i>Annemans 2004</i>	peg-IFN α -2a + RBV – leczenie łagodnego WZW C	łagodne WZW C	podgrupy:	QALY	30 lat

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
peg-IFN α -2a + RBV – leczenie umiarkowanego WZW C					HCV1,4,5,6; HCV 2,3		
<i>Gheorghe 2010</i>	Rumunia	Model Roche Pharmaceuticals	peg-IFN α -2a + RBVwb peg-IFN α -2b + RBVf IFN α -2b + RBVwb	wcześniej nieleczeni bez marskości	HCV1	LYG, QALY	dożywni
<i>Grieve 2002</i>	Wielka Brytania	<i>Dusheiko 1995</i>	IFN α -2b + RBV – leczenie łagodnego WZW C IFN α -2b + RBV – leczenie umiarkowanego WZW C	łagodne oraz umiarkowane WZW C	HCV1 (50%), non-1 HCV (50%)	QALY	dożywni
<i>Grieve 2006</i>	Wielka Brytania	<i>Siebert 2003a, Stein 2002, Younossi 1999</i>	IFN α -2b + RBV – leczenie łagodnego WZW C IFN α -2b + RBV – leczenie umiarkowanego WZW C	łagodne WZW C	HCV1 (50%)	QALY	dożywni
<i>Grishchenko 2009</i>	Wielka Brytania	<i>Grieve 2006</i>	brak leczenia peg- IFN α -2a + RBVwb peg- IFN α -2b + RBVwb	Charakterystyka pacjentów zaczerpnięta z kohortowego badania <i>Trent HCV</i>	HCV1 (33%)	QALY	dożywni
<i>Hornberger 2006</i>	Włochy	<i>Salomon 2002, Salomon 2003</i>	peg-IFN α -2a + RBV – 24 tyg. (HCV2,3) peg-IFN α -2a + RBV – 12* + 36 tyg. (HCV1) brak leczenia (HCV1,2,3)	normalny poziom ALT, bez marskości	HCV1 oraz HCV2,3	LYG, QALY	60 lat
<i>Ishida 2004</i>	Japonia	<i>Bennett 1997, Inoue 1997</i>	IFN α -2a IFN α -2a + RBV	pacjenci z nawrotem lub bez odpowiedzi po monoterapii IFN	HCV1b (68%)	LYG, QALY	dożywni

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
<i>Kim 1997</i>	USA	model własny	brak leczenia IFN α – 6 mies. IFN α – 12 mies.	łagodne WZW C, bez marskości	bd.	QALY, uniknięte zgony z powodu choroby wątroby	dożywni
<i>Lidgren 2007</i>	Szwecja	model własny	brak leczenia IFN – 48 tyg. IFN + RBV – 48 tyg. IFN + RBV – 24 tyg. (HCV2,3); 48 tyg. (HCV1) peg-IFN + RBV – 24 tyg. (HCV2,3); 48 tyg. (HCV1) peg-IFN + RBVId – 24 tyg. (HCV2,3); peg-IFN + RBV – 48 tyg. (HCV1) peg-IFNId + RBV – 24 tyg. (HCV2,3); peg-IFN + RBV – 48 tyg. (HCV1) peg-IFN + RBV – 14 tyg. (HCV2, RVR.); 24 tyg. (HCV2); peg-IFN + RBV – 14 tyg. (HCV3, LVL, RVR); 24 tyg. (HCV3); peg-IFN + RBV – 48 tyg. (HCV1) HCV2, 3 jak wyżej; peg-IFN + RBV – 24 tyg. (HCV1, LVL, RVR); 72 tyg. (HCV1, sIVR); 48 tyg. (HCV1)	przewlekłe WZW C, wykluczono przypadki zdekompensowanej marskości lub raka wątrobowokomórkowego	HCV1 (38%) oraz HCV 2,3	QALY	dożywni
<i>Lin 2006</i>	Tajwan	<i>Buti 2003, Younossi 1999</i>	peg-IFN α -2b + RBV – 24 tyg. IFN α -2b + RBV – 24 tyg. (non-HCV1); peg-IFN α -2b + RBV – 24 tyg. (HCV1) peg-IFN α -2b + RBV – 48 tyg. (HCV1); 24 tyg. (non-HCV1)	wcześniej nieleczeni	bd.	QALY	dożywni

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
<i>Munari 1996</i>	Włochy	<i>Dusheiko 1995</i>	brak leczenia IFN α -2b	WZW C	bd.	QALY, uniknięcie zgonu, LYG, rok bez choroby, osiągnięcie remisji	20 lat
<i>Orlewska 2003</i>	Polska	model własny	peg-IFN α -2a + RBV IFN α -2b + RBV	wcześniej nieleczeni pacjenci z przewlekłym WZW C, bez marskości	HCV1 (66%)	QALY, LYG	55 lat
<i>Sagmeister 2001</i>	Szwajcaria	<i>Bennett 1997, Wong 1998</i>	IFN – 12 + 36* tyg. IFN + RBV – 24 tyg. IFN + RBV – 24 + 24* tyg. IFN + RBV – 48 tyg. brak leczenia	wcześniej nieleczeni, łagodne lub umiarkowane WZW C	HCV1 (65%)	QALY, LYG	dożywotni
<i>Salomon 2003</i>	USA	<i>Salomon 2002</i>	brak leczenia IFN α -2b – 48 tyg. peg-IFN α -2b – 48 tyg. IFN α -2b + RBV – 48 tyg. (HCV1), 24 tyg. (non-HCV1) peg-IFN α -2b + RBV – 48 tyg. (HCV1), 24 tyg. (non-HCV1)	nieprawidłowy ALT, bez cech włóknienia w biopsji	HCV1, non-HCV1	QALY	dożywotni
<i>San Miguel 2003</i>	Hiszpania	<i>Kim 1997, San Miguel 2002, Younossi 1999</i>	brak leczenia IFN – 6 m. IFN + RBV – 6 m. IFNhd + RBV – 6 m.	pacjenci po monoterapii IFN bez odpowiedzi	bd.	QALY, LYG	dożywotni

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
			IFN + RBV –12 m.				
			IFN – 12* + 36 tyg.				
<i>Sennfält 2001</i>	Szwecja	<i>Wong 2000</i>	IFN + RBV – 24 tyg..	wcześniej nieleczeni	HCV1, non-HCV1	QALY	dożywotni
			IFN + RBV – 24* + 24 tyg.				
<i>Shepherd 2000</i>	Wielka Brytania	model własny (<i>Scottish Health Purchasing Information Center 1998</i>)	brak leczenia	wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii IFN	bd.	QALY, LYG	30 lat
			IFN – 12 m.				
			IFN + RBV – 6 m.				
			IFN + RBV – 12 m.				
<i>Shepherd 2004</i>	Wielka Brytania	<i>Siebert 2003a</i>	brak leczenia	bd.	HCV1, HCV2,3	QALY	30 lat
			peg-IFNα-2a + RBVf				
			peg-IFNα-2a + RBVwb				
			IFNα+ RBV				
<i>Shepherd 2005</i>	Wielka Brytania	model własny	peg-IFNα-2a lub 2b + RBV	wcześniej nieleczeni	HCV1, HCV2,3, HCV 4,5,6	QALY	30 lat
			IFNα- 2b + RBV				
<i>Shepherd 2007</i>	Wielka Brytania	model własny	terapia wspomagająca bez IFN	łagodne WZW C	HCV1 (50%)	QALY	dożywotni
			peg-IFNα-2a + RBV od wczesnych stadiów (z ang. <i>early treatment</i>)				
			peg-IFNα-2a + RBV od progresji (z ang. <i>watchful waiting</i>)				
			peg-IFNα-2b + RBV od wczesnych stadiów				

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
			peg-IFN α -2b + RBV od progresji				
			IFN α -2a + RBV od wczesnych stadiów				
			IFN α -2a + RBV od progresji				
			IFN α -2b + RBV od wczesnych stadiów				
			IFN α -2b + RBV od progresji				
<i>Shiell 1994</i>	Australia	model własny	IFN α	przewlekłe aktywne WZW C	bd.	LYG, uniknięcie zgonu	32 lata
<i>Shiell 1999</i>	Australia	bd.	brak leczenia IFN α – 6 m. IFN α – 12 m.	wykluczono przypadki marskości	bd.	QALY, LYG	30 lat
<i>Siebert 2003</i>	Niemcy	<i>Bennett 1997, Wong 1998b</i>	brak leczenia IFN IFN + RBVf peg-IFN (2a lub 2b) + RBVf	pierwsze leczenie	HCV2,3 (32%)	QALY, LYG	dożywotni
<i>Siebert 2003a</i>	Niemcy	<i>Bennett 1997, Wong 1998</i>	Brak leczenia peg-IFN + RBVf peg-IFN + RBVwb IFN + RBV: 1000-1200 mg/d.	wcześniej nieleczeni	HCV2,3 (32%)	QALY, LYG	dożywotni
<i>Siebert 2005</i>	Niemcy	<i>Bennett 1997,</i>	brak leczenia	wcześniej nieleczeni	bd.	LYG, QALY	dożywotni

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
		<i>Wong 1998b, Wong 2000</i>	IFN α IFN α + RBVf peg-IFN α -2a lub 2b + RBVf brak leczenia				
<i>Siebert 2005a</i>	Niemcy	<i>Bennett 1997, Wong 1998a</i>	IFN α -2b – 48 tyg. IFN α -2b + RBV – 24 tyg. IFN α -2b + RBV – 48 tyg.	wcześniej nieleczeni	HCV1 (65%)	LYG, QALY	dożywni
<i>Siebert 2009</i>	Niemcy	<i>Siebert 2003a, Wong 2000</i>	brak leczenia IFN α -2b + RBV 48 tyg. peg-IFN α -2b + RBVwb 48 tyg. IFN α -2b + RBVf 24 tyg. (HCV2,3) lub IFN α -2b + RBVwb 48 tyg. (HCV1)	wcześniej nieleczeni	HCV2,3 (32%)	LYG, QALY	dożywni
<i>Simon 2006</i>	Polska	<i>Wong 1998a, Siebert 2003a</i>	brak leczenia peg-IFN α -2b + RBV peg-IFN α -2b + RBV IFN α -2b + RBV	populacja 743 pacjentów zakażonych HCV, leczonych w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności we Wrocławiu	HCV2,3 (32%)	LYG	20 lat
<i>Stein 2002</i>	Wielka Brytania	<i>Bennett 1997</i>	brak leczenia IFN α -2b + RBV – 48 tyg. (HCV1), 24 tyg. (non-HCV1) IFN α -2b – 48 tyg. (HCV1), 24 tyg. (non-HCV1)	wcześniej nieleczeni	HCV1 lub 4, non-HCV1 lub 4	QALY	dożywni

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
<i>Sullivan 2004</i>	Włochy	model własny	peg-IFN α 2a+ RBV – 48 tyg. (HCV1), 24 tyg. (HCV 2,3 bez włóknienia) IFN α 2b + RBV – 48 tyg. (HCV1), 24 tyg. (HCV 2,3 bez włóknienia)	wcześniej nieleczeni	HCV1, non-HCV1	LYG, QALY	dożywni
<i>Sullivan 2004a</i>	USA	model własny	peg-IFN α 2a+ RBV IFN α 2b + RBV	wcześniej nieleczeni	HCV1 (75%), HCV2,3	LYG, QALY	dożywni
<i>Wong 1998</i>	USA	<i>Bennett 1997</i>	WZW C: IFN α 2b	wykluczono przypadki marskości lub włóknienia wątroby	bd.	LYG	dożywni
<i>Wong 1999</i>	USA	<i>Bennett 1997</i>	brak leczenia IFN	łagodne WZW C	bd.	LYG	dożywni
<i>Wong 2000</i>	USA	<i>Bennett 1997,</i> <i>Wong 1998a</i>	IFN- α 2b – 48 tyg. IFN- α 2b + RBV – 48 tyg. IFN- α 2b – 24 tyg. IFN- α 2b + RBV – 24 tyg.	łagodne lub umiarko- wane WZW C lub z marskością	HCV1 (64,2% - 72,3%)	QALY	dożywni
<i>Wong 2000a</i>	USA/ międzynarodo- we	<i>Bennett 1997, Wong</i> <i>1998a</i>	IFN- α 2b IFN- α 2b + RBV	pacjenci z nawrotem wiremii	bd.	QALY	dożywni
<i>Wong 2002</i>	Belgia	<i>Bennett 1997</i>	peg-IFN- α 2b + RBVwb IFN- α 2b + RBV brak leczenia	wcześniej nieleczeni	bd.	LYG, QALY	dożywni
<i>Wright 2006</i>	Wielka	<i>Dusheiko 1995</i>	IFN- α 2b + RBV	wcześniej nieleczeni,	HCV1 (50%)	QALY	dożywni

Badanie	Kraj	Adaptowany model / model własny	Komparatory	Populacja	Genotyp	Miara efektu	Horyzont
	Brytania		brak leczenia (w stanie łagodnego WZW C, od stanu umiarkowanego włączana terapia przeciwwirusowa)	łagodne WZW C			
			brak leczenia				
Yeh 2007	USA	model własny	peg-IFN α 2a+RBVf peg-IFN α 2b+RBVf	wykluczane przypadki marskości wątroby	bd.	QALY	dożywotni
			brak leczenia				
			IFN- α 2b				
			IFN- α 2b + RBV				
Younossi 1999	USA	model własny	IFN- α 2b a następnie IFN- α 2b + RBV u osób z nawrotem choroby IFN- α 2b a następnie IFN- α 2b + RBV u osób nie wykazujących odpowiedzi IFN- α 2b + RBV – długość terapii uzależniona od genotypu HCV	wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby, bez raka wątrobowo-komórkowy	bd.	QALY	dożywotni

* – przerwanie terapii w przypadku wykrywalnego stężenia wirusa;
ALT – aminotransferaza alaninowa;
bd. – brak danych;
f – stała dawka (z ang. *fix*);
hd – wysoka dawka (z ang. *high dose*)
IFN – interferon;
ld – niska dawka (z ang. *low dosage*);

LVL – niska wiremia (z ang. *low viral load*);
non-HCV1 – genotyp inny niż HCV1;
peg-INF – peginterferon;
RBV – rybawiryna;
RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. *rapid viral response*);
sIVR – powolna odpowiedź wirusologiczna (z ang. *slow viral response*) oceniana w 12 tyg.;
wb – dopasowana do wagi dawka (z ang. *weight based*).

Wszystkie zestawione powyżej badania analizują koszty efektywności zastosowania standardowych (w danym kraju) terapii przeciwwirusowych w leczeniu przewlekłego WZW C, w porównaniu z brakiem leczenia lub też z nowymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Większość badań przeprowadzona została w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych (z ang. *treatment naïve*) z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, w rozróżnieniu na podgrupy ze względu na genotyp HCV. Większość z tych badań bazuje na oryginalnych modelach decyzyjnych opracowanych i opisanych w publikacjach: *Kim 1997*, *Bennett 1997* oraz *Dusheiko 1995* lub też opiera się na adaptacjach tychże modeli.

Badania stanowiące opis oryginalnie opracowanych modeli opisano szerzej w postaci dodatkowych tabel oraz poddano krytycznej ocenie przy pomocy zestawu pytań opracowanych przez Drummonda (*Drummond 2003*).

Tabela 87. Charakterystyka badania ekonomicznego – Bennett 1997.

Badanie: Bennett 1997					
Charakterystyka badania					
Cel badania	Analiza efektywności kosztów terapii rekombinowanym interferonem $\alpha 2b$ u pacjentów z łagodną postacią przewlekłego WZW typu C.				
Kraj	USA				
Wielkość badania	Nie dotyczy (hipotetyczna kohorta w modelu)				
Zakres oceny					
Populacja	Wiek [lata]	20-70	Komparatory	I.	IFN - $\alpha 2b$ IFN 3 \times 3 MU/tydz. – 6 m.
	łagodne WZW C	100%		II.	Leczenie standardowe
Struktura analizy					
Rodzaj analizy	Analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-użyteczności		Metoda analizy	Model Markowa	
Perspektywa	Świadczeniodawcy		Opis modelu	Roczne cykle, stany zdrowotne zdefiniowane na podstawie definicji histologicznej i klinicznej	
Horyzont czasowy	Dożywotni				
Dyskontowanie	2 warianty: 0%; 5% (koszty i wyniki zdrowotne)		Waluta	\$	
Wyniki zdrowotne					
Miara wyników	LYG, QALY				
Użyteczności	Użyteczności stanów zdrowotnych, przedstawione na skali od 0 (śmierć) do 1 (pełne zdrowie), oszacowane przez panel ekspertów z dziedziny hepatologii w oparciu o zmodyfikowaną metodę delficką.				

Badanie: <i>Bennett 1997</i>					
Wyniki ekonomiczne					
Zasoby	Hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, diagnostyka laboratoryjna, radiografia, leki.				
Źródło zasobów	Dane dotyczące historii naturalnej i odpowiedzi na terapię zaczerpnięto z dostępnych publikacji i zweryfikowano przez zespół hepatologów i statystyków. Częstości stosowanych procedur i dawki leków oszacowane poprzez panel ekspertów klinicznych.				
Źródło jednostek kosztowych	Do obliczenia kosztów zastosowano dane pochodzące z uniwersyteckiego szpitala na Florydzie i <i>The Red Book</i> z 1995.				
Najważniejsze wyniki					
		Dyskontowanie – 5%		Brak dyskontowania	
		I	II	I	II
Efekt zdrowotny (LYG; QALY) (kohorta 35-latków z łagodnym WZW C)		16,4 lat	16,2 lat	37,7 lat 31,7 QALY	36,2 lat 28,0 QALY
Koszty (\$)		5 899	5 406	16 437	19 904
ICER	I vs II	1 900 \$/LYG – 35-latek (500 \$/LYG – 20-latek 62 000 \$/LYG – 70-latek)		Terapia dominująca (efekt inkrementalny 1,5 LYG, oszczędność 3 500 \$) – 35 latek	
Analiza w podgrupach	-				
Analiza wrażliwości	Rozważane zmienne	Wszystkie zmienne modelu			
	Kluczowe wyniki	Jedynie modyfikacja 4 zmiennych (koszy IFN, odpowiedź na leczenie IFN, prawdopodobieństwa przejścia z łagodnej do umiarkowanej postaci choroby oraz z umiarkowanej WZW C do marskości wątroby) znacząco wpływała na wynik analizy.			
Konkluzje autorów	Leczenie pacjentów z łagodną postacią WZW C przy pomocy IFN- α 2b stanowi terapię kosztowo efektywną, szczególnie w przypadku młodszych pacjentów.				

IFN – interferon.

Tabela 88. Ocena krytyczna analiz ekonomicznych – zestaw pytań na podst. Drummond 2003, badanie Bennett 1997.

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
1. Czy ściśle określone pytanie zadano w formie umożliwiającej odpowiedź?	T	
1.1. Czy w analizie przedstawiono łącznie koszty i efekty usługi lub programu?	T	
1.2. Czy analiza obejmuje porównanie alternatywnych rozwiązań?	T	
1.3. Czy punkt widzenia analizy został określony i czy jest ona częścią szerszego procesu podejmowania decyzji?	T	
2. Czy wyczerpująco opisano porównywane alternatywne metody postępowania (tj. czy można powiedzieć kto, komu, co, gdzie i jak często)?	N	Brak informacji odnośnie rodzaju leczenia w ramach opieki standardowej
2.1. Czy pominięto jakieś ważne metody alternatywne?	N	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
2.2. Czy rozważano (czy trzeba rozważyć) alternatywę polegającą na zaniechaniu działania?	TP	Rozważano jako komparator opiekę standardową, jednak nie przedstawiono informacji, czy strategia ta jest równoznaczna z brakiem jakiegokolwiek leczenia
3. Czy przedstawiono dane dowodzące skuteczności analizowanych procedur?	T	
3.1. Czy dokonano tego na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego? Jeśli tak, czy protokół badania odzwierciedla warunki spotykane w codziennej praktyce?	N	
3.2. Czy efektywność ustalono na podstawie przeglądu prac klinicznych?	T	
3.3. Czy dane z badań obserwacyjnych lub przypuszczenia posłużyły do oceny efektywności? Jeśli tak, jakie jest możliwe zniekształcenie wyników?	N	
4. Czy uwzględniono wszystkie istotne koszty i konsekwencje każdej procedury medycznej?	T	
4.1. Czy zakres był wystarczająco szeroki dla badanego zagadnienia?	T	
4.2. Czy obejmował wszystkie istotne punkty widzenia? (Do możliwych aspektów należą stanowiska społeczeństwa, chorego lub ubezpieczającego. Możliwe są inne punkty widzenia, zależnie od rodzaju analizy).	T	
4.3. Czy uwzględniono koszty kapitałowe i manipulacyjne?	TP	Rozważana interwencja nie powinna wpływać na koszty kapitałowe
5. Czy koszty i konsekwencje mierzono dokładnie, w odpowiednich jednostkach fizycznych (tj. godzinach opieki pielęgniarstwa, liczbie wizyt lekarskich, utraconych dni pracy bądź oszczędzonych lat życia)?	T	
5.1. Czy przy pomiarach pominięto jakikolwiek z elementów badania? Jeżeli tak, czy oznaczało to, że ten element nie miał znaczenia dla dalszej analizy?	TP	
5.2. Czy wystąpiły szczególne okoliczności (np. wspólne użycie środków) utrudniające pomiar? Czy w takich okolicznościach postępowano właściwie?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności.
6. Czy koszty i konsekwencje oszacowano wiarygodnie?	T	
6.1. Czy jasno określono źródła wszystkich wartości? (Możliwe źródła obejmują: wartość rynkową, preferencje i poglądy pacjenta lub klienta, poglądy polityków, oceny ekspertów zdrowotnych).	T	
6.2. Czy stosowano wartości rynkowe w celu oceny zmian oznaczających zysk środków lub stratę?	T	
6.3. W sytuacji, gdy nie można było zastosować wartości rynkowych (jak w wypadkach pracy ochotnika) lub wartości te nie odzwierciedlały wartości rzeczywistych (jak w przypadku udostępnienia części powierzchni kliniki po niższej cenie), czy przybliżano wartość rynkową, stosując odpowiednią poprawkę?	TP	
6.4. Czy ocena konsekwencji była właściwa dla postawionego pytania (tj. czy wybrano właściwy typ analizy: efektywności kosztów, wydajności kosztów, użyteczności kosztów)?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
7. Czy w ocenie kosztów i konsekwencji programu zdrowotnego uwzględniono czas jego trwania?	T	
7.1. Czy szacowane na przyszłość koszty i konsekwencje dyskontowano do poziomu ich obecnych wartości?	T	
7.2. Czy wielkość dyskontowania była uzasadniona?	T	
8. Czy przeprowadzono inkrementalną analizę kosztów i konsekwencji badanych metod alternatywnych?	T	
8.1. Czy dodatkowe (inkrementalne) koszty jednej alternatywy w stosunku do drugiej porównano z dodatkowymi skutkami, korzyściami, poprawą jakości życia?	T	
9. Czy uwzględniono wątpliwości dotyczące oszacowania kosztów i konsekwencji?	T	
9.1. Czy przeprowadzono właściwą analizę statystyczną, odpowiednią dla populacji porównywanych danych dotyczących kosztów lub konsekwencji?	T	
9.2. Jeśli przeprowadzono analizę wrażliwości, czy uzasadniono zakres zastosowanych wartości (dla najważniejszych parametrów badania)?	T	
9.3. Czy na wyniki badania wpływały zmiany wartości (w obrębie założonego zakresu dla analizy wrażliwości lub w obrębie przedziału ufności dotyczącego stosunku kosztów do konsekwencji)?	T	
10. Czy przedstawienie i omówienie wyników badania obejmowało wszystkie zagadnienia ważne dla użytkowników?	TP	
10.1. Czy wnioski analizy oparto na pewnym wskaźniku lub stosunku kosztów do konsekwencji (np. współczynnika koszty/efektywność)? Jeśli tak, czy zadano sobie pytanie o jego sens, czy też po prostu odwołano się do przyczyn fizycznych lub biologicznych?	T	
10.2. Czy wyniki badania porównano z wynikami podobnych badań? Jeśli tak, czy uwzględniono potencjalne różnice w zastosowanej metodologii?	T	
10.3. Czy próbowano uogólnić wyniki, aby objąć inne warunki i grupy pacjentów/klientów?	T	
10.4. Czy badanie odnosi się do innych ważnych czynników lub uwzględnia je w rozpatrywanym wyborze lub decyzji (np. rozkład kosztów i konsekwencji lub istotne zagadnienia etyczne)?	N	
10.5. Czy w badaniu omówiono problem zastosowania wyników, na przykład możliwość zaadaptowania wybranego programu przy obecnych trudnościach finansowych, czy omówiono możliwości wykorzystania „uwolnionych” środków w innych wartościowych programach?	N	

T/N/TP – tak/nie/trudno powiedzieć.

Tabela 89. Charakterystyka badania ekonomicznego – Kim 1997.

Badanie: Kim 1997	
Charakterystyka badania	
Cel badania	Analiza klinicznych i ekonomicznych wyników dotyczących 6 i 12 miesięcznej terapii interferonem α u pacjentów z WZW C.
Kraj	USA

Badanie: Kim 1997

Wielkość badania	Hipotetyczna kohorta modelu (1000 pacjentów w każdej z 4 wyróżnionych grup wiekowych)		
Zakres oceny			
Wiek [lata]	4 kohorty wiekowe: 30,40,50,60	IFN α	IFN 3 × 3 MU/tydz. – 6 m.
		IFN α	IFN 3 × 3 MU/tydz. – 12 m.
Populacja	Łagodne WZW C	W modelu nie wyróżniano stopni zaawansowania WZW C bez marskości	Komparatory Brak leczenia
Struktura analizy			
Rodzaj analizy	Analiza kosztów-użyteczności, analiza kosztów-efektywności		Metoda analizy Model Markowa
Perspektywa	Społeczna		Opis modelu Zastosowano roczny cykl; wyróżniono 6 stanów zdrowotnych: przewlekłe WZW C bez marskości, marskość wyrównana, marskość niewyrównana, przeszczep wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zgon.
Horyzont czasowy	Dożywotni		
Dyskontowanie	3% (koszty i wyniki zdrowotne)		Waluta \$
Wyniki zdrowotne			
Miara wyników	uniknięte zgony z powodu choroby wątroby, QALY		
Użyteczności	Użyteczności obliczone przez zespół hepatologów i pielęgniarek, przy użyciu instrumentów generycznych.		
Wyniki ekonomiczne			
Zasoby	Koszty stanów zdrowotnych, transplantacji, leków, monitorowania chorych, leczenia działań niepożądanych.		
Źródło zasobów	Publikacje		
Źródło jednostek kosztowych	Publikacje, dane z ośrodków medycznych, Drug Topics Red Book z 1995.		
Najważniejsze wyniki			
Efektywność i użyteczność	I	II	III
	18,25 QALY	18,37 QALY	18 QALY
Koszty (\$)	25 600	26 500	24 600
ICER	I vs III = 4 000 \$/QALY; II vs III = 5 000 \$/QALY		
Analiza w podgrupach	Analiza w 4 podgrupach wiekowych oraz w 2 grupach rozróżnionych ze względu na ryzyko progresji do marskości wątroby – powolna i agresywna postać WZW C.		
Analiza	Rozważane	Koszty IFN α, efektywność IFN α, leczenie niewyrównanej marskości, wartość użyteczności dla	

Badanie: Kim 1997

wrażliwości	zmienne	przewlekłego WZW C, stopa dyskontowania. Oddzielnie rozważano ryzyko progresji do marskości wątroby (tylko powolna lub agresywna forma WZW C).				
		Grupa wiekowa	30	40	50	60
	ICER (\$/QALY)	Scenariusz optymistyczny	Terapia dominująca			1 400
		Scenariusz pesymistyczny	35 200	48 300	72 800	122 500
		Progresja do marskości	Powolna postać WZW C		Agresywna postać WZW C	
			2 300 – I	3 700 – II	9 800 – I	9 400 – II
Konkluzje autorów	Terapia IFN α trwająca 6 lub 12 miesięcy pozostaje kosztowo efektywną formą leczenia pacjentów z WZW C, z ewentualnym wyłączeniem pacjentów z grupy wiekowej powyżej 60 r.ż.					

IFN – interferon.

Tabela 90. Ocena krytyczna analiz ekonomicznych – zestaw pytań na podst. Drummond 2003, badanie Kim 1997.

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
1. Czy ściśle określone pytanie zadano w formie umożliwiającej odpowiedź?	T	
1.1. Czy w analizie przedstawiono łącznie koszty i efekty usługi lub programu?	T	
1.2. Czy analiza obejmuje porównanie alternatywnych rozwiązań?	T	
1.3. Czy punkt widzenia analizy został określony i czy jest ona częścią szerszego procesu podejmowania decyzji?	T	
2. Czy wyczerpująco opisano porównywane alternatywne metody postępowania (tj. czy można powiedzieć kto, komu, co, gdzie i jak często)?	T	
2.1. Czy pominięto jakieś ważne metody alternatywne?	N	
2.2. Czy rozważano (czy trzeba rozważyć) alternatywę polegającą na zaniechaniu działania?	T	Rozważano jako komparator brak leczenia przeciwwirusowego
3. Czy przedstawiono dane dowodzące skuteczności analizowanych procedur?	N	Brak szczegółów dotyczących sposobu kalkulacji efektu klinicznego i przyjętych źródeł danych
3.1. Czy dokonano tego na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego? Jeśli tak, czy protokół badania odzwierciedla warunki spotykane w codziennej praktyce?	TP	
3.2. Czy efektywność ustalono na podstawie przeglądu prac klinicznych?	TP	
3.3. Czy dane z badań obserwacyjnych lub przypuszczenia posłużyły do oceny efektywności? Jeśli tak, jakie jest możliwe zniekształcenie wyników?	TP	
4. Czy uwzględniono wszystkie istotne koszty i konsekwencje każdej procedury medycznej?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
4.1. Czy zakres był wystarczająco szeroki dla badanego zagadnienia?	N	Mimo przyjęcia perspektywy społecznej pominięto koszty pośrednie oraz niemedyczne
4.2. Czy obejmował wszystkie istotne punkty widzenia? (Do możliwych aspektów należą stanowiska społeczeństwa, chorego lub ubezpieczającego. Możliwe są inne punkty widzenia, zależnie od rodzaju analizy).	T	
4.3. Czy uwzględniono koszty kapitałowe i manipulacyjne?	TP	Rozważana interwencja nie powinna wpływać na koszty kapitałowe
5. Czy koszty i konsekwencje mierzono dokładnie, w odpowiednich jednostkach fizycznych (tj. godzinach opieki pielęgniarskiej, liczbie wizyt lekarskich, utraconych dni pracy bądź oszczędzonych lat życia)?	TP	Brak wyszczególnionych danych na temat sposobu kalkulacji niektórych rodzajów kosztów
5.1. Czy przy pomiarach pominięto jakikolwiek z elementów badania? Jeżeli tak, czy oznaczało to, że ten element nie miał znaczenia dla dalszej analizy?	N	
5.2. Czy wystąpiły szczególne okoliczności (np. wspólne użycie środków) utrudniające pomiar? Czy w takich okolicznościach postępowano właściwie?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności.
6. Czy koszty i konsekwencje oszacowano wiarygodnie?	TP	
6.1. Czy jasno określono źródła wszystkich wartości? (Możliwe źródła obejmują: wartość rynkową, preferencje i poglądy pacjenta lub klienta, poglądy polityków, oceny ekspertów zdrowotnych).	N	Niewystarczające omówienie sposobu kalkulacji i przyjętych źródeł danych skuteczności klinicznej IFN
6.2. Czy stosowano wartości rynkowe w celu oceny zmian oznaczających zysk środków lub stratę?	T	
6.3. W sytuacji, gdy nie można było zastosować wartości rynkowych (jak w wypadkach pracy ochotnika) lub wartości te nie odzwierciedlały wartości rzeczywistych (jak w przypadku udostępnienia części powierzchni kliniki po niższej cenie), czy przybliżano wartość rynkową, stosując odpowiednią poprawkę?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności
6.4. Czy ocena konsekwencji była właściwa dla postawionego pytania (tj. czy wybrano właściwy typ analizy: efektywności kosztów, wydajności kosztów, użyteczności kosztów)?	T	
7. Czy w ocenie kosztów i konsekwencji programu zdrowotnego uwzględniono czas jego trwania?	T	
7.1. Czy szacowane na przyszłość koszty i konsekwencje dyskontowano do poziomu ich obecnych wartości?	T	
7.2. Czy wielkość dyskontowania była uzasadniona?	T	
8. Czy przeprowadzono inkrementalną analizę kosztów i konsekwencji badanych metod alternatywnych?	T	
8.1. Czy dodatkowe (inkrementalne) koszty jednej alternatywy w stosunku do drugiej porównano z dodatkowymi skutkami, korzyściami, poprawą jakości życia?	T	
9. Czy uwzględniono wątpliwości dotyczące oszacowania kosztów i konsekwencji?	T	
9.1. Czy przeprowadzono właściwą analizę statystyczną, odpowiednią dla populacji porównywanych danych dotyczących kosztów lub konsekwencji?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
9.2. Jeśli przeprowadzono analizę wrażliwości, czy uzasadniono zakres zastosowanych wartości (dla najważniejszych parametrów badania)?	T	
9.3. Czy na wyniki badania wpływały zmiany wartości (w obrębie założonego zakresu dla analizy wrażliwości lub w obrębie przedziału ufności dotyczącego stosunku kosztów do konsekwencji)?	T	
10. Czy przedstawienie i omówienie wyników badania obejmowało wszystkie zagadnienia ważne dla użytkowników?	T	
10.1. Czy wnioski analizy oparto na pewnym wskaźniku lub stosunku kosztów do konsekwencji (np. współczynnika koszty/efektywność)? Jeśli tak, czy zadano sobie pytanie o jego sens, czy też po prostu odwołano się do przyczyn fizycznych lub biologicznych?	T	
10.2. Czy wyniki badania porównano z wynikami podobnych badań? Jeśli tak, czy uwzględniono potencjalne różnice w zastosowanej metodologii?	T	
10.3. Czy próbowano uogólnić wyniki, aby objąć inne warunki i grupy pacjentów/klientów?	T	
10.4. Czy badanie odnosi się do innych ważnych czynników lub uwzględnia je w rozpatrywanym wyborze lub decyzji (np. rozkład kosztów i konsekwencji lub istotne zagadnienia etyczne)?	T	
10.5. Czy w badaniu omówiono problem zastosowania wyników, na przykład możliwość zaadaptowania wybranego programu przy obecnych trudnościach finansowych, czy omówiono możliwości wykorzystania „uwolnionych” środków w innych wartościowych programach?	N	

T/N/TP – tak/nie/trudno powiedzieć.

Tabela 91. Charakterystyka badania ekonomicznego – Dusheiko 1995.

Badanie: Dusheiko 1995						
Charakterystyka badania						
Cel badania	Analiza efektywności kosztów terapii interferonem α u pacjentów z przewlekłym WZW typu B lub C.					
Kraj	Wielka Brytania					
Wielkość badania	1000 hipotetycznych pacjentów dla każdej rozważanej interwencji.					
Zakres oceny						
Populacja (HCV)	Wiek [lata]	25-35	Komparatory	I.	IFN α	IFN 3 \times 3 MU/tydz. – 26 tyg.
	Płeć [% mężczyzn]	66,7		II.	Brak leczenia	
	Marskość	0%				
Struktura analizy						
Rodzaj analizy	Analiza kosztów- efektywności, analiza kosztów-korzyści		Metoda analizy	Model matematyczny oparty na wyróżnionych stanach zdrowotnych i rocznych prawdopodobieństwach przejść między nimi; w publikacji nie wskazano jednoznacznie, czy model miał strukturę modelu Markowa		

Badanie: <i>Dusheiko 1995</i>			
Perspektywa	Spoleczna	Opis modelu	W modelu wyróżniono 5 stanów zdrowotnych: przewlekłe WZW typu C, marskość wyrównana, powikłanie marskości (w tym kliniczne manifestacje dekompensacji oraz rak wątrobowokomórkowy), zgon, przeszczep wątroby
Horyzont czasowy	30 lat		
Dyskontowanie	5% (koszty)	Waluta	£
Wyniki zdrowotne			
Miara wyników	uniknięcie zgonu; LYG; QALY		
Użyteczności	Arbitralnie oszacowane przez autorów publikacji na podstawie oceny klinicznej.		
Wyniki ekonomiczne			
Zasoby	Hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, diagnostyka, leczenie farmakologiczne, biopsje, koszty monitorowania epizodów choroby, transplantacji i monitorowania po przeszczepie oraz leczenia powikłań. Koszty poniesione przez pacjenta w związku z nieobecnością w pracy/wyłączeniem z normalnej aktywności (część kosztów społecznych).		
Źródło zasobów	Publikacje, opinie ekspertów klinicznych.		
Źródło jednostek kosztowych	Dane pochodzą z <i>the Liver Unit at the Royal Free Hospital</i> w Londynie. Dane dotyczące kosztów pośrednich zaczerpnięto z <i>The Employment Gazette 1993</i> .		
Najważniejsze wyniki			
(zakres uzyskanych wartości zależy od przyjętych parametrów śmiertelności [wysoka/niska] i progresji do marskości [wysoka/niska]).			
Efektywność i użyteczność	I vs II	13-43 unikniętych zgonów/1000 pacjentów; 117-422 LYG/1000 pacjentów	
Koszty (£)	I vs II	706 000-1 137 000 £/1000 pacjentów	
ICER	I vs II	21 023-79 692 £/uzyskane przeżycie; 2 142-8 855 £/LYG; 420-550 £/QALY	
Analiza w podgrupach	-		
Analiza wrażliwości	Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości w formie ilościowej, ograniczając się do teoretycznej dyskusji nad wpływem kluczowych parametrów na wyniki		
Konkluzje autorów	Leczenie interferonem α pacjentów z WZW B i C stanowi terapię kosztowo efektywną.		

IFN – interferon.

Tabela 92. Ocena krytyczna analiz ekonomicznych – zestaw pytań na podst. Drummond 2003, badanie Dusheiko 1995.

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
1. Czy ściśle określone pytanie zadano w formie umożliwiającej odpowiedź?	T	
1.1. Czy w analizie przedstawiono łącznie koszty i efekty usługi lub programu?	T	
1.2. Czy analiza obejmuje porównanie alternatywnych rozwiązań?	T	
1.3. Czy punkt widzenia analizy został określony i czy jest ona częścią szerszego procesu podejmowania decyzji?	TP	Na podstawie analizy kosztów można przypuszczać, że autorzy przyjęli perspektywę spo-

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
		łączną, jednak w publikacji nie podano informacji nt. przyjętej perspektywy oceny kosztów.
2. Czy wyczerpująco opisano porównywane alternatywne metody postępowania (tj. czy można powiedzieć kto, komu, co, gdzie i jak często)?	T	
2.1. Czy pominięto jakieś ważne metody alternatywne?	N	
2.2. Czy rozważano (czy trzeba rozważyć) alternatywę polegającą na zaniechaniu działania?	T	Rozważano jako komparator brak leczenia przeciwwirusowego
3. Czy przedstawiono dane dowodzące skuteczności analizowanych procedur?	T	
3.1. Czy dokonano tego na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego? Jeśli tak, czy protokół badania odzwierciedla warunki spotykane w codziennej praktyce?	N	
3.2. Czy efektywność ustalono na podstawie przeglądu prac klinicznych?	T	Brak jednak informacji czy przegląd miał charakter systematyczny
3.3. Czy dane z badań obserwacyjnych lub przypuszczenia posłużyły do oceny efektywności? Jeśli tak, jakie jest możliwe zniekształcenie wyników?	N	
4. Czy uwzględniono wszystkie istotne koszty i konsekwencje każdej procedury medycznej?	TP	Autorzy zaznaczyli, że zakres uwzględnionych kosztów społecznych był niepełny
4.1. Czy zakres był wystarczająco szeroki dla badanego zagadnienia?	N	Autorzy zaznaczyli, że zakres uwzględnionych kosztów społecznych był niepełny
4.2. Czy obejmował wszystkie istotne punkty widzenia? (Do możliwych aspektów należą stanowiska społeczeństwa, chorego lub ubezpieczającego. Możliwe są inne punkty widzenia, zależnie od rodzaju analizy).	T	
4.3. Czy uwzględniono koszty kapitałowe i manipulacyjne?	TP	Rozważana interwencja nie powinna wpływać na koszty kapitałowe
5. Czy koszty i konsekwencje mierzono dokładnie, w odpowiednich jednostkach fizycznych (tj. godzinach opieki pielęgniarskiej, liczbie wizyt lekarskich, utraconych dni pracy bądź oszczędzonych lat życia)?	T	
5.1. Czy przy pomiarach pominięto jakikolwiek z elementów badania? Jeżeli tak, czy oznaczało to, że ten element nie miał znaczenia dla dalszej analizy?	N	
5.2. Czy wystąpiły szczególne okoliczności (np. wspólne użycie środków) utrudniające pomiar? Czy w takich okolicznościach postępowano właściwie?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności.
6. Czy koszty i konsekwencje oszacowano wiarygodnie?	T	
6.1. Czy jasno określono źródła wszystkich wartości? (Możliwe źródła obejmują: wartość rynkową, preferencje i poglądy pacjenta lub klienta, poglądy polityków, oceny ekspertów zdrowotnych).	T	
6.2. Czy stosowano wartości rynkowe w celu oceny zmian oznaczających zysk środków lub stratę?	T	
6.3. W sytuacji, gdy nie można było zastosować wartości rynkowych (jak w wypadkach pracy ochotnika) lub wartości te nie odzwierciedlały wartości	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
rzeczywistych (jak w przypadku udostępnienia części powierzchni kliniki po niższej cenie), czy przybliżano wartość rynkową, stosując odpowiednią poprawkę?		o tym, że wystąpiły takie okoliczności
6.4. Czy ocena konsekwencji była właściwa dla postawionego pytania (tj. czy wybrano właściwy typ analizy: efektywności kosztów, wydajności kosztów, użyteczności kosztów)?	T	
7. Czy w ocenie kosztów i konsekwencji programu zdrowotnego uwzględniono czas jego trwania?	T	
7.1. Czy szacowane na przyszłość koszty i konsekwencje dyskontowano do poziomu ich obecnych wartości?	T	W analizie wzięto pod uwagę zarówno dyskontowane jak i niedyskontowane koszty. Nie dyskontowano wyników zdrowotnych.
7.2. Czy wielkość dyskontowania była uzasadniona?	N	Brak uzasadnienia przyjętej stopy dyskontowej (5%/rok)
8. Czy przeprowadzono inkrementalną analizę kosztów i konsekwencji badanych metod alternatywnych?	T	
8.1. Czy dodatkowe (inkrementalne) koszty jednej alternatywy w stosunku do drugiej porównano z dodatkowymi skutkami, korzyściami, poprawą jakości życia?	T	
9. Czy uwzględniono wątpliwości dotyczące oszacowania kosztów i konsekwencji?	N	
9.1. Czy przeprowadzono właściwą analizę statystyczną, odpowiednią dla populacji porównywanych danych dotyczących kosztów lub konsekwencji?	N	
9.2. Jeśli przeprowadzono analizę wrażliwości, czy uzasadniono zakres zastosowanych wartości (dla najważniejszych parametrów badania)?	N	Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości w formie ilościowej, ograniczając się do teoretycznej dyskusji nad wpływem kluczowych parametrów na wyniki
9.3. Czy na wyniki badania wpływały zmiany wartości (w obrębie założonego zakresu dla analizy wrażliwości lub w obrębie przedziału ufności dotyczącego stosunku kosztów do konsekwencji)?	TP	Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości w formie ilościowej, ograniczając się do teoretycznej dyskusji nad wpływem kluczowych parametrów na wyniki
10. Czy przedstawienie i omówienie wyników badania obejmowało wszystkie zagadnienia ważne dla użytkowników?	N	
10.1. Czy wnioski analizy oparto na pewnym wskaźniku lub stosunku kosztów do konsekwencji (np. współczynnika koszty/efektywność)? Jeśli tak, czy zadano sobie pytanie o jego sens, czy też po prostu odwołano się do przyczyn fizycznych lub biologicznych?	T	
10.2. Czy wyniki badania porównano z wynikami podobnych badań? Jeśli tak, czy uwzględniono potencjalne różnice w zastosowanej metodologii?	N	
10.3. Czy próbowano uogólnić wyniki, aby objąć inne warunki i grupy pacjentów/klientów?	T	
10.4. Czy badanie odnosi się do innych ważnych czynników lub uwzględnia je w rozpatrywanym wyborze lub decyzji (np. rozkład kosztów i konsekwencji lub istotne zagadnienia etyczne)?	N	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
10.5. Czy w badaniu omówiono problem zastosowania wyników, na przykład możliwość zaadaptowania wybranego programu przy obecnych trudnościach finansowych, czy omówiono możliwości wykorzystania „uwolnionych” środków w innych wartościowych programach?	N	

T/N/TP – tak/nie/trudno powiedzieć.

Na szczególną uwagę zasługuje publikacja *Wright 2006*, przedstawiająca analizę efektywności kosztów leczenia interferonem α i rybawiryną, wykorzystaną jako źródło modelu zastosowanego w niniejszej analizie decyzyjnej. Szczegóły dotyczące badania *Wright 2006* wraz z krytyczną oceną na podstawie kryteriów Drummonda zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 93. Charakterystyka badania ekonomicznego – *Wright 2006*.

Badanie: <i>Wright 2006</i>			
Charakterystyka badania			
Cel badania	Analiza efektywności kosztów skojarzonej terapii interferonem α i rybawiryną, w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego, u pacjentów z łagodną postacią przewlekłego WZW typu C.		
Kraj	Wielka Brytania		
Wielkość badania	1 000 hipotetycznych pacjentów – nowa strategia, dotychczasowa strategia		
Zakres oceny			
Populacja	Wiek [lata]	40	I. Nowa strategia
	Płeć [% mężczyzn]	60%	
	Genotyp 1	50%	II. Dotychczasowa strategia
	Wiek zakażenia [lata]	25	
Komparatory			
Struktura analizy			
Rodzaj analizy	Analiza efektywności kosztów	Metoda analizy	Model Markowa
Perspektywa	Płatnika publicznego	Opis modelu	Struktura modelu oparta została na analizie, <i>Dusheiko 1995</i> , w której przebieg naturalny choroby podzielono na szereg stanów zdrowotnych. W modelu stan przewlekłego WZW C zróżnicowano na dwa odrębne stany histologiczne. Model wykorzystuje probabilistyczną analizę wrażliwości. Na podstawie rozkładów cech uznanych za wrażliwe, przy użyciu metody Monte Carlo, określone zostały rozkłady prawdopodobieństwa dla kosztów oraz QALY każdej opcji terapeutycznej. Długość cyklu wyniosła jeden rok.
Horyzont czasowy	Dożywotni		
Dyskontowanie	3,5% (koszty i wyniki zdrowotne)	Waluta	£

Badanie: <i>Wright 2006</i>							
Wyniki zdrowotne							
Miara wyników		ICER					
Użyteczności	HRQoL mierzono za pomocą badania kwestionariuszowego SF 36 i EQ (5D), przeprowadzonego na początku leczenia oraz co 3 miesiące aż do 12 miesiąca po zakończeniu terapii.						
Wyniki ekonomiczne							
Zasoby	Koszty związane z poszczególnymi stanami zdrowotnymi: hospitalizacje (ilość, liczba dni), wizyty ambulatoryjne, wizyty lekarskie, pielęgniarstwo, badania diagnostyczne i zastosowane procedury lecznicze, biopsje, transplantacje, leki.						
Źródło zasobów	Zaprojektowane i przeprowadzone na potrzeby niniejszego raportu badanie RCT (łagodna postać WZW C) i badanie obserwacyjne dotyczące zużytych zasobów i ich kosztów (pozostałe postaci WZW C).						
Źródło jednostek kosztowych	Zaprojektowane i przeprowadzone na potrzeby opisywanego raportu: badanie RCT – stanowiące źródło jednostek kosztowych dla łagodnej postaci WZW C (analizowana dokumentacja medyczna), oraz obserwacyjne badanie dotyczące kosztów choroby – stanowiące źródło jednostek kosztowych dla pozostałych postaci WZW C (analizowano dokumentację medyczną i finansową dotyczącą pacjentów leczonych w 3 ośrodkach hepatologicznych w Londynie, Southampton i Newcastle). Dane dotyczące transplantacji zaczerpnięto z <i>The National Department of Health-funded liver transplantation study</i> , a ceny leków z <i>The British National Formulary</i> .						
Najważniejsze wyniki							
Efektywność i użyteczność		I		II			
		20,47 lat; 15,47 QALY		20,44 lat; 15,09 QALY			
Koszty (£)		13 199		9 552			
ICER		I vs II = 9 535 £/QALY (HCV1: 25 188 £/QALY; inny genotyp: 4 535 £/QALY)					
Analiza w podgrupach		Analizę przeprowadzono oddzielnie dla pacjentów wyróżnionych ze względu na genotyp (HCV1 vs inny), płeć, wiek (starsi pacjenci [65 lat] vs młodszy [20 lat]). Dodatkowo rozważono dwie kolejne strategie – leczenie przeciwwirusowe oparte na terapii peg-IFN zamiast IFN.					
Rozważane zmienne		Brak zysku (1) oraz niewielki zysk (2) w jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) po SVR, 30-letni horyzont czasowy (3), czas terapii (genotyp inny niż HCV1 – 6 m.) (4), ocena wiremii w 12. tyg. (5).					
Analiza wrażliwości	Kluczowe wyniki I vs II (£/QALY)	Genotyp	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
		HCV1	98 227	57 195	34 392	25 188	17 031
		inny	10 569	8 538	5 742	1 480	1 425
Konkluzje autorów		Leczenie IFN + RBV pacjentów z łagodną postacią WZW C i genotypem innym niż HCV1 generalnie jest terapią kosztowo efektywną, przy założeniu progu opłacalności kosztowej wynoszącego 30 000 £/QALY. W przypadku pacjentów starszych (≥65 lat) lub z genotypem HCV1 terapia przeciwwirusowa na etapie łagodnej postaci choroby (nowa strategia) nie jest kosztowo efektywne.					

IFN – interferon;
RBV – rybawiryna;
peg-IFN – pegylowany interferon.

Tabela 94. Ocena krytyczna analiz ekonomicznych – zestaw pytań na podst. Drummond 2003, badanie Wright 2006.

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
1. Czy ściśle określone pytanie zadano w formie umożliwiającej odpowiedź?	T	
1.1. Czy w analizie przedstawiono łącznie koszty i efekty usługi lub programu?	T	
1.2. Czy analiza obejmuje porównanie alternatywnych rozwiązań?	T	
1.3. Czy punkt widzenia analizy został określony i czy jest ona częścią szerszego procesu podejmowania decyzji?	T	
2. Czy wyczerpująco opisano porównywane alternatywne metody postępowania (tj. czy można powiedzieć kto, komu, co, gdzie i jak często)?	T	
2.1. Czy pominięto jakieś ważne metody alternatywne?	N	
2.2. Czy rozważano (czy trzeba rozważyć) alternatywę polegającą na zaniechaniu działania?	N	
3. Czy przedstawiono dane dowodzące skuteczności analizowanych procedur?	T	
3.1. Czy dokonano tego na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego? Jeśli tak, czy protokół badania odzwierciedla warunki spotykane w codziennej praktyce?	T	
3.2. Czy efektywność ustalono na podstawie przeglądu prac klinicznych?	N	
3.3. Czy dane z badań obserwacyjnych lub przypuszczenia posłużyły do oceny efektywności? Jeśli tak, jakie jest możliwe zniekształcenie wyników?	N	
4. Czy uwzględniono wszystkie istotne koszty i konsekwencje każdej procedury medycznej?	T	
4.1. Czy zakres był wystarczająco szeroki dla badanego zagadnienia?	T	
4.2. Czy obejmował wszystkie istotne punkty widzenia? (Do możliwych aspektów należą stanowiska społeczeństwa, chorego lub ubezpieczającego. Możliwe są inne punkty widzenia, zależnie od rodzaju analizy).	T	
4.3. Czy uwzględniono koszty kapitałowe i manipulacyjne?	TP	Rozważana interwencja nie powinna wpływać na koszty kapitałowe
5. Czy koszty i konsekwencje mierzono dokładnie, w odpowiednich jednostkach fizycznych (tj. godzinach opieki pielęgniarskiej, liczbie wizyt lekarskich, utraconych dni pracy bądź oszczędzonych lat życia)?	T	
5.1. Czy przy pomiarach pominięto jakikolwiek z elementów badania? Jeżeli tak, czy oznaczało to, że ten element nie miał znaczenia dla dalszej analizy?	NF	
5.2. Czy wystąpiły szczególne okoliczności (np. wspólne użycie środków) utrudniające pomiar? Czy w takich okolicznościach postępowano właściwie?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności.
6. Czy koszty i konsekwencje oszacowano wiarygodnie?	T	
6.1. Czy jasno określono źródła wszystkich wartości? (Możliwe źródła obejmują: wartość rynkową, preferencje i poglądy pacjenta lub klienta, poglądy polityków, oceny ekspertów zdrowotnych).	T	
6.2. Czy stosowano wartości rynkowe w celu oceny zmian oznaczających zysk środków lub stratę?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
6.3. W sytuacji, gdy nie można było zastosować wartości rynkowych (jak w wypadkach pracy ochotnika) lub wartości te nie odzwierciedlały wartości rzeczywistych (jak w przypadku udostępnienia części powierzchni kliniki po niższej cenie), czy przybliżano wartość rynkową, stosując odpowiednią poprawkę?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności
6.4. Czy ocena konsekwencji była właściwa dla postawionego pytania (tj. czy wybrano właściwy typ analizy: efektywności kosztów, wydajności kosztów, użyteczności kosztów)?	T	
7. Czy w ocenie kosztów i konsekwencji programu zdrowotnego uwzględniono czas jego trwania?	T	
7.1. Czy szacowane na przyszłość koszty i konsekwencje dyskontowano do poziomu ich obecnych wartości?	T	
7.2. Czy wielkość dyskontowania była uzasadniona?	T	
8. Czy przeprowadzono inkrementalną analizę kosztów i konsekwencji badanych metod alternatywnych?	T	
8.1. Czy dodatkowe (inkrementalne) koszty jednej alternatywy w stosunku do drugiej porównano z dodatkowymi skutkami, korzyściami, poprawą jakości życia?	T	
9. Czy uwzględniono wątpliwości dotyczące oszacowania kosztów i konsekwencji?	T	
9.1. Czy przeprowadzono właściwą analizę statystyczną, odpowiednią dla populacji porównywanych danych dotyczących kosztów lub konsekwencji?	T	
9.2. Jeśli przeprowadzono analizę wrażliwości, czy uzasadniono zakres zastosowanych wartości (dla najważniejszych parametrów badania)?	T	
9.3. Czy na wyniki badania wpływały zmiany wartości (w obrębie założonego zakresu dla analizy wrażliwości lub w obrębie przedziału ufności dotyczącego stosunku kosztów do konsekwencji)?	T	
10. Czy przedstawienie i omówienie wyników badania obejmowało wszystkie zagadnienia ważne dla użytkowników?	T	
10.1. Czy wnioski analizy oparto na pewnym wskaźniku lub stosunku kosztów do konsekwencji (np. współczynnika koszty/efektywność)? Jeśli tak, czy zadano sobie pytanie o jego sens, czy też po prostu odwołano się do przyczyn fizycznych lub biologicznych?	T	
10.2. Czy wyniki badania porównano z wynikami podobnych badań? Jeśli tak, czy uwzględniono potencjalne różnice w zastosowanej metodologii?	T	
10.3. Czy próbowano uogólnić wyniki, aby objąć inne warunki i grupy pacjentów/klientów?	T	
10.4. Czy badanie odnosi się do innych ważnych czynników lub uwzględnia je w rozpatrywanym wyborze lub decyzji (np. rozkład kosztów i konsekwencji lub istotne zagadnienia etyczne)?	T	
10.5. Czy w badaniu omówiono problem zastosowania wyników, na przykład możliwość zaadaptowania wybranego programu przy obecnych trudnościach finansowych, czy omówiono możliwości wykorzystania „uwolnionych” środków w innych wartościowych programach?	T	

T/N/TP – tak/nie/trudno powiedzieć.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C zidentyfikowano dwie analizy przeprowadzone dla warunków polskich – *Orlewska 2003* oraz *Simon 2006*.

Celem analizy przedstawionej w publikacji *Orlewska 2003* było porównanie kosztów efektywności dwóch terapii przeciwwirusowych najczęściej stosowanych w Polsce: skojarzonej terapii pegylowanym interferonem α -2a w połączeniu z rybawiryną oraz terapii interferonem α -2b z rybawiryną. Ocenianym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Badaną populację stanowili pacjenci nie wykazujący cech marskości wątroby wcześniej nie poddani terapii przeciwwirusowej. Analizę przeprowadzono oddzielnie w grupach pacjentów z genotypem HCV1 oraz z genotypem innym niż HCV1 (non-HCV1), przy czym struktura modelu dla obu kohort była jednakowa i obejmowała następujące stany zdrowotne: przewlekłe WZW, trwała odpowiedź wirusologiczna, wyrównana marskość wątroby, marskość niewyrównana, rak wątroby, przeszczep wątroby oraz zgon. Chorzy wprowadzeni zostają do modelu w stanie przewlekłego WZW C, a horyzont badania wynosi 55 lat. Dane wprowadzone do modelu zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych, retrospektywnych badań obserwacyjnych, publikacji dotyczących historii naturalnej choroby i użyteczności stanów zdrowia, tabeli wymieralności dla populacji ogólnej oraz informacji uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych. W badaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, oceniane z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, oszacowane na podstawie ankiet przeprowadzonych w ośrodkach specjalistycznych w Polsce, opinii ekspertów, retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów, cenników dwóch hurtowni farmaceutycznych oraz list płatnika za świadczenia zdrowotne.

W wyniku przeprowadzonej analizy kosztów efektywności wykazano, iż u chorych z genotypem HCV1 zastosowanie peg-IFN w skojarzeniu z RBV w porównaniu do terapii IFN + RBV wydłuża oczekiwane przeżycie o 0,78 roku lub 0,46 QALY, a u chorych z genotypem innym (non-HCV1) o 1,17 roku lub 0,78 QALY. Peg-IFN + RBV w porównaniu do IFN + RBV u pacjentów z HCV1 jest alternatywą wysoce opłacalną (ICER = 2 826 zł/LYG; 4 793 zł/QALY), a u chorych z genotypem innym alternatywą dominującą.

Badanie *Orlewska 2003* przedstawiono również w postaci tabeli oraz poddano krytycznej ocenie przy pomocy zestawu pytań opracowanych przez *Drummonda 2003*.

Tabela 95. Charakterystyka badania ekonomicznego – Orlewska 2003.

Badanie: Orlewska 2003					
Charakterystyka badania					
Cel badania	Analiza porównuje koszty i efekty stosowania pegylowanego interferonu α -2a z rybawiryną oraz interferonu α -2b z rybawiryną w leczeniu WZW.				
Kraj	Polska				
Wielkość badania					
Zakres oceny					
Populacja	Wiek [lata]	40	Komparatory	I. peg-IFN α -2a + RBV	peg-IFN: 180 μ g/tydz. + RBV: 1000 mg/d.
	Płeć [% mężczyzn]	70%		II. IFN α -2b + RBV	IFN 3 \times 3 MU/tydz. + RBV: 1000 mg/d.
	Genotyp 1	66%			
	Marskość	0%			
Struktura analizy					
Rodzaj analizy	Analiza efektywności kosztów		Metoda analizy	Model Markowa	
Perspektywa	Płatnik publiczny i pacjent		Opis modelu	Roczne cykle, 7 stanów zdrowia	
Horyzont czasowy	55 lat				
Dyskontowanie	5% (koszty i wyniki zdrowotne)		Waluta	zł	
Wyniki zdrowotne					
Miara wyników	LYG, QALY				
Użyteczności	Dane do analizy zaczerpnięto z międzynarodowych opublikowanych danych na temat użyteczności stanów zdrowia, w którym użyteczność stanów zdrowia oceniano bezpośrednio za pomocą Health Utility Index (wersja III) u chorych w różnych stadiach choroby wątroby.				
Wyniki ekonomiczne					
Zasoby	Leczenie przeciwwirusowe, diagnostyka, leczenie farmakologiczne, konsultacje lekarskie, hospitalizacje.				
Źródło zasobów	Opublikowane badania RCT, retrospektywne badania obserwacyjne oraz publikacje dotyczące historii naturalnej WZW C, badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych.				
Źródło jednostek kosztowych	Lista standardowych kosztów oraz lokalnych taryfikatorów płatnika publicznego, cenniki hurtowni farmaceutycznych CEFARM i Roche, ankieta przeprowadzona w 5 ośrodkach specjalistycznych, retrospektywna analiza bazy danych, opinia ekspertów.				
Najważniejsze wyniki					
Efektywność i użyteczność	Komparator	I		II	
	Genotyp	HCV1	inny	HCV1	inny
	Wynik	29,52 lat 12, 87 QALY	31,86 lat 14,24 QALY	28,75 lat 12,41 QALY	30,54 lat 13, 46 QALY
Koszty (zł)	101 908		53 646	99 710	65 466

Badanie: <i>Orlewska 2003</i>		
ICER	I vs II	2 826 zł/LYG; 4 793 zł/QALY – HCV1; terapia dominująca – inne genotypy
Analiza w podgrupach		-
Analiza wrażliwości	Rozważane zmienne	Prawdopodobieństwo uzyskania SVR, czas wykonywania testu predykcyjnego u chorych z HCV1, prawdopodobieństwa przejść, ceny terapii przeciwwirusowej, koszty stanów zdrowia, wartości użyteczności stanów.
	Kluczowe wyniki	Biorąc pod uwagę granicę opłacalności leczenia w Polsce (60 000 zł/LYG) terapia peg-IFN + RBV we wszystkich wariantach analizy wrażliwości pozostaje terapią dominującą – w przypadku genotypu innego niż 1, natomiast w przypadku HCV1 pozostaje terapią kosztowo efektywną, a biorąc pod uwagę niektóre parametry – terapią dominującą. Tak więc zmiany wartości parametrów nie mają znaczącego wpływu na ICER.
Konkluzje autorów		U chorych z genotypem HCV1 PegIFN+RBV vs IFN+RBV wydaje się być alternatywą opłacalną, a u chorych zakażonych innym genotypem HCV – alternatywą dominującą.

IFN – interferon;
peg-IFN – peginterferon;
RBV – rybawiryna.

Tabela 96. Ocena krytyczna analiz ekonomicznych – zestaw pytań na podst. Drummond 2003, badanie Orlewska 2003.

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
1. Czy ściśle określone pytanie zadano w formie umożliwiającej odpowiedź?	T	
1.1. Czy w analizie przedstawiono łącznie koszty i efekty usługi lub programu?	T	
1.2. Czy analiza obejmuje porównanie alternatywnych rozwiązań?	T	
1.3. Czy punkt widzenia analizy został określony i czy jest ona częścią szerszego procesu podejmowania decyzji?	T	
2. Czy wyczerpująco opisano porównywane alternatywne metody postępowania (tj. czy można powiedzieć kto, komu, co, gdzie i jak często)?	T	
2.1. Czy pominięto jakieś ważne metody alternatywne?	N	
2.2. Czy rozważano (czy trzeba rozważyć) alternatywę polegającą na zaniechaniu działania?	N	
3. Czy przedstawiono dane dowodzące skuteczności analizowanych procedur?	T	
3.1. Czy dokonano tego na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego? Jeśli tak, czy protokół badania odzwierciedla warunki spotykane w codziennej praktyce?	T	
3.2. Czy efektywność ustalono na podstawie przeglądu prac klinicznych?	N	
3.3. Czy dane z badań obserwacyjnych lub przypuszczenia posłużyły do oceny efektywności? Jeśli tak, jakie jest możliwe zniekształcenie wyników?	N	
4. Czy uwzględniono wszystkie istotne koszty i konsekwencje każdej procedury medycznej?	T	
4.1. Czy zakres był wystarczająco szeroki dla badanego zagadnienia?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
4.2. Czy obejmował wszystkie istotne punkty widzenia? (Do możliwych aspektów należą stanowiska społeczeństwa, chorego lub ubezpieczającego. Możliwe są inne punkty widzenia, zależnie od rodzaju analizy).	T	
4.3. Czy uwzględniono koszty kapitałowe i manipulacyjne?	TP	Rozważana interwencja nie powinna wpływać na koszty kapitałowe
5. Czy koszty i konsekwencje mierzono dokładnie, w odpowiednich jednostkach fizycznych (tj. godzinach opieki pielęgniarskiej, liczbie wizyt lekarskich, utraconych dni pracy bądź oszczędzonych lat życia)?	T	
5.1. Czy przy pomiarach pominięto jakikolwiek z elementów badania? Jeżeli tak, czy oznaczało to, że ten element nie miał znaczenia dla dalszej analizy?	N	
5.2. Czy wystąpiły szczególne okoliczności (np. wspólne użycie środków) utrudniające pomiar? Czy w takich okolicznościach postępowano właściwie?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności.
6. Czy koszty i konsekwencje oszacowano wiarygodnie?	T	
6.1. Czy jasno określono źródła wszystkich wartości? (Możliwe źródła obejmują: wartość rynkową, preferencje i poglądy pacjenta lub klienta, poglądy polityków, oceny ekspertów zdrowotnych).	T	
6.2. Czy stosowano wartości rynkowe w celu oceny zmian oznaczających zysk środków lub stratę?	T	
6.3. W sytuacji, gdy nie można było zastosować wartości rynkowych (jak w wypadkach pracy ochotnika) lub wartości te nie odzwierciedlały wartości rzeczywistych (jak w przypadku udostępnienia części powierzchni kliniki po niższej cenie), czy przybliżano wartość rynkową, stosując odpowiednią poprawkę?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności
6.4. Czy ocena konsekwencji była właściwa dla postawionego pytania (tj. czy wybrano właściwy typ analizy: efektywności kosztów, wydajności kosztów, użyteczności kosztów)?	T	
7. Czy w ocenie kosztów i konsekwencji programu zdrowotnego uwzględniono czas jego trwania?	T	
7.1. Czy szacowane na przyszłość koszty i konsekwencje dyskontowano do poziomu ich obecnych wartości?	T	
7.2. Czy wielkość dyskontowania była uzasadniona?	T	
8. Czy przeprowadzono inkrementalną analizę kosztów i konsekwencji badanych metod alternatywnych?	T	
8.1. Czy dodatkowe (inkrementalne) koszty jednej alternatywy w stosunku do drugiej porównano z dodatkowymi skutkami, korzyściami, poprawą jakości życia?	T	
9. Czy uwzględniono wątpliwości dotyczące oszacowania kosztów i konsekwencji?	T	
9.1. Czy przeprowadzono właściwą analizę statystyczną, odpowiednią dla populacji porównywanych danych dotyczących kosztów lub konsekwencji?	T	
9.2. Jeśli przeprowadzono analizę wrażliwości, czy uzasadniono zakres zastosowanych wartości (dla najważniejszych parametrów badania)?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
9.3. Czy na wyniki badania wpływały zmiany wartości (w obrębie założonego zakresu dla analizy wrażliwości lub w obrębie przedziału ufności dotyczącego stosunku kosztów do konsekwencji)?	N	
10. Czy przedstawienie i omówienie wyników badania obejmowało wszystkie zagadnienia ważne dla użytkowników?	TP	
10.1. Czy wnioski analizy oparto na pewnym wskaźniku lub stosunku kosztów do konsekwencji (np. współczynnika koszty/efektywność)? Jeśli tak, czy zadano sobie pytanie o jego sens, czy też po prostu odwołano się do przyczyn fizycznych lub biologicznych?	T	
10.2. Czy wyniki badania porównano z wynikami podobnych badań? Jeśli tak, czy uwzględniono potencjalne różnice w zastosowanej metodologii?	N	Uzasadniono brak porównania z wynikami zagranicznych badań farmakoekonomicznych.
10.3. Czy próbowano uogólnić wyniki, aby objąć inne warunki i grupy pacjentów/klientów?	T	
10.4. Czy badanie odnosi się do innych ważnych czynników lub uwzględnia je w rozpatrywanym wyborze lub decyzji (np. rozkład kosztów i konsekwencji lub istotne zagadnienia etyczne)?	N	
10.5. Czy w badaniu omówiono problem zastosowania wyników, na przykład możliwość zaadaptowania wybranego programu przy obecnych trudnościach finansowych, czy omówiono możliwości wykorzystania „uwolnionych” środków w innych wartościowych programach?	N	

T/N/TP – tak/nie/trudno powiedzieć.

Celem drugiej polskiej analizy farmakoekonomicznej, przedstawionej w publikacji *Simon 2006*, było określenie kosztów efektywności terapii peg-IFN α -2b + RBV (zarówno w dawce stałej, jak i zależnej od masy ciała) w porównaniu do leczenia IFN α -2b + RBV lub brakiem leczenia. Horyzont obserwacji przyjęty przez badaczy wyniósł 20 lat. Symulacje przeprowadzono za pomocą programu „Spears Hepatitis C”, wykorzystującego model decyzyjny Markowa obejmujący siedem stanów klinicznych. Dane wprowadzone do modelu zaczerpnięto z badań klinicznych, analiz farmakoekonomicznych oraz opinii ekspertów, a analizę dotyczącą zużytych zasobów i kosztów oparto na danych 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności Akademii Medycznej we Wrocławiu. Analizy kosztów przeprowadzono z rozszerzonej perspektywy płatnika (Kasa Chorych, NFZ + pacjent). Na podstawie czasu trwania terapii przeciwwirusowej, autorzy wyróżnili 4 kategorie kosztowe: FULL – obejmującą terapię pełną dawką leku przez cały okres 48 tyg.; ACTUAL – kategorię, w której uwzględniono możliwość przerwania lub wycofania się pacjenta z leczenia oraz zmniejszenie dawki leku; STOP – zakładającą przerywanie terapii po 24 tyg. w przypadku stwierdzenia obecności HCV w surowicy; STOP2/3 – zakładającą przerywanie terapii po 24 tyg. w przypadku stwierdzenia obecności HCV, oraz u pacjentów z genotypem 2,3. Obliczenia w oparciu o powyższe 4 kategorie kosztowe przeprowadzone zostały niezależnie dla podgrup osób zakażonych genotypem HCV1 lub HCV2,3 oraz dla grupy obejmującej wszystkich zakażonych, niezależnie od genotypu wirusa.

Wyniki przeprowadzonej analizy pokazują, iż leczenie peg-IFN α -2b + RBV (niezależnie od sposobu jej dawkowania) w porównaniu do IFN α -2b + RBV powoduje wydłużenie życia od 0,12 do 0,70 lat. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie terapii peg-IFN α -2b + RBV w porównaniu do braku leczenia wiąże się z wydłużeniem życia chorych o 1,84 do 4,03 roku. Autorzy przyjęli założenie, że terapia uznawana jest za kosztowo efektywną, jeżeli koszt uzyskania jednego roku życia jest niższy od przeciętnego rocznego kosztu terapii nerkozastępczej (czyli 60 000 zł/LYG) u jednego chorego.

W przypadku terapii trwającej 48 tyg. terapia peg-IFN α -2b + RBV w porównaniu do leczenia IFN α -2b + RBV dla niemal wszystkich podgrup okazała się dla horyzontu 20 lat obserwacji technologią kosztowo efektywną. Wyjątek stanowi podgrupa chorych zakażonych genotypem HCV2,3, dla której koszt uzyskania jednego roku życia przy zastosowaniu 48 tyg. terapii peg-IFN α -2b + RBV w stałej dawce 800 mg/d w porównaniu do IFN α -2b + RBV wiązało się z kosztem 83 875 zł/LYG, przekraczającym przyjętą granicę efektywności.

Przy założeniu przerywania terapii po 24 tyg. w przypadku nieuzyskania negatywizacji wiremii oraz u chorych zakażonych genotypem HCV 2 lub 3, wszystkie porównania peg-IFN α -2b + RBV (niezależnie od sposobu jej dawkowania) w stosunku do IFN α -2b + RBV lub braku leczenia, wskazują na terapię przy pomocy pegylogowanych interferonów, jako technologię kosztowo efektywną. Dodatkowo zastosowanie peg-IFN α -2b + RBV w dawce zależnej od masy ciała, w porównaniu do braku leczenia, okazało się być alternatywą dominującą.

Badanie *Simon 2006* przedstawiono również w postaci tabeli oraz poddano krytycznej ocenie przy pomocy zestawu pytań opracowanych przez *Drummonda 2003*.

Tabela 97. Charakterystyka badania ekonomicznego – *Simon 2006*.

Badanie: <i>Simon 2006</i>					
Charakterystyka badania					
Cel badania	Analiza efektywności klinicznej, kosztów i kosztów efektywności skojarzonej terapii peginterferonem α -2b i rybawiryną u pacjentów z przewlekłym WZW typu C, w porównaniu leczeniem interferonem α -2b i rybawiryną oraz brakiem leczenia przeciwwirusowego.				
Kraj	Polska				
Wielkość badania	743				
Zakres oceny					
Populacja	Wiek [lata]	44	Komparatory	I. peg-IFN α -2b + RBV	peg-IFNwb: 1,5 μ g/kg/tydz. + RBVf: 800 mg/d.
	Płeć [% mężczyzn]	76		II. peg-IFN α -2b +	peg-IFNwb: 1,5 μ g/kg/tydz.
	Genotyp 2,3	32%			

Badanie: <i>Simon 2006</i>						
	Łagodne WZW C	15%		RBV	+ RBVwb: >10,6 mg/kg/d.	
	Umiarkowane WZW C i włóknienie mostkowe	78%		III. IFN α -2b + RBV	IFN: 3 x 3 MU/tydz. + RBV: 800 mg/d.	
	Marskość	7%		IV. Brak leczenia		
Struktura analizy						
Rodzaj analizy	Analiza efektywności kosztów		Metoda analizy		Model Markowa	
Perspektywa	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+ pacjent)		Opis modelu		W modelu wyróżniono 7 stanów zdrowotnych; pacjenci włączani do modelu w stanie przewlekłego WZW C. Model oparty na założeniach przedstawionych w analizach <i>Siebert 2003a</i> i <i>Wong 1998a</i> . Analizę kosztów przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika dla horyzontu czasowego równego średniemu okresowi badań klinicznych włączonych do tej analizy (48 tyg.). Wyróżniono 4 kategorie naliczania kosztów terapii przeciwwirusowej.	
Horyzont czasowy	20 letni					
Dyskontowanie	-		Waluta		zł	
Wyniki zdrowotne						
Miara wyników	LYG					
Użyteczności	-					
Wyniki ekonomiczne						
Zasoby	Terapia przeciwwirusowa, dodatkowe leki, diagnostyka, hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, koszty leczenia powikłań.					
Źródło zasobów	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności Akademii Medycznej we Wrocławiu.					
Źródło jednostek kosztowych	Dolnośląski Oddział Wojewódzki NFZ, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności Akademii Medycznej we Wrocławiu.					
Najważniejsze wyniki						
Efektywność i użyteczność		peg-IFN α -2b vs IFN α -2b (I i II vs III)		peg-IFN α -2b vs brak leczenia(I i II vs IV)		
		0,12-0,7 LYG		1,84-4,03LYG		
Kategoria kosztów						
Koszty (zł) (terapia przeciwwirusowa – 48 tyg.)		FULL		ACTUAL	STOP	STOP 2/3
		I	47 483,00	37 763,00	32 911,00	27 763,00
		II	40 534,27	32 236,71	28 094,76	23 700,12
		III	34 702,56	30 364,74	24 052,72	20 290,36
ICER	Czas terapii	Genotyp	I vs III	II vs III	I vs IV	II vs IV

Badanie: <i>Simon 2006</i>					
	Wszystkie	23 844 zł/LYG	9 124 zł/LYG	11 159 zł/LYG	9 165 zł/LYG
48 tyg.	HCV 1	18 588 zł/LYG	7 151 zł/LYG	15 526 zł/LYG	12 184 zł/LYG
	HCV 2,3	83 875 zł/LYG	19 549 zł/LYG	6 447 zł/LYG	5 530 zł/LYG
24 tyg. (HCV 2,3); 48 tyg. (pozostałe)	Wszystkie	19 434 zł/LYG	6 517 zł/LYG	8 505 zł/LYG	6 739 zł/LYG
	HCV 2,3	32 223 zł/LYG	4 606 zł/LYG	307 zł/LYG	Terapia dominująca
Analiza w podgrupach				-	
Analiza wrażliwości				-	
Konkluzje autorów	Leczenie pegylowanym interferonem α-2b z rybawiryną jest leczeniem bardziej skutecznym i opłacalnym w porównaniu z leczeniem interferonem α-2b z rybawiryną (bez względu na dawkę rybawiryny), niezależnie od rodzaju genotypu HCV, jakim zakażeni są pacjenci.				

ACTUAL –uwzględniono możliwości przerywania lub wycofania się pacjenta z terapii oraz zmniejszenie dawki leku;
f – stała dawka (z ang. *fix*);
FULL –terapia pełną dawką leku przez okres 48 tyg.;
IFN – interferon;
peg-IFN – peginterferon;

RBV – rybawiryna;
STOP – terapia przerywana po 24 tyg. w przypadku stwierdzenia obecności HCV;
STOP2/3 – terapia przerywana po 24 tyg. w przypadku stwierdzenia obecności HCV, oraz u pacjentów z genotypem 2,3;
wb – dawka dopasowana do wagi (z ang. *weight based*).

Tabela 98. Ocena krytyczna analiz ekonomicznych – zestaw pytań na podst. Drummond 2003, badanie Simon 2006.

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
1. Czy ściśle określone pytanie zadano w formie umożliwiającej odpowiedź?	T	
1.1. Czy w analizie przedstawiono łącznie koszty i efekty usługi lub programu?	T	
1.2. Czy analiza obejmuje porównanie alternatywnych rozwiązań?	T	
1.3. Czy punkt widzenia analizy został określony i czy jest ona częścią szerszego procesu podejmowania decyzji?	T	
2. Czy wyczerpująco opisano porównywane alternatywne metody postępowania (tj. czy można powiedzieć kto, komu, co, gdzie i jak często)?	T	
2.1. Czy pominięto jakieś ważne metody alternatywne?	N	
2.2. Czy rozważano (czy trzeba rozważyć) alternatywę polegającą na zaniechaniu działania?	T	
3. Czy przedstawiono dane dowodzące skuteczności analizowanych procedur?	T	
3.1. Czy dokonano tego na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego? Jeśli tak, czy protokół badania odzwierciedla warunki spotykane w codziennej praktyce?	N	
3.2. Czy efektywność ustalono na podstawie przeglądu prac klinicznych?	T	Nie podano czy przegląd miał charakter systematyczny
3.3. Czy dane z badań obserwacyjnych lub przypuszczenia posłużyły do oceny efektywności? Jeśli tak, jakie jest możliwe zniekształcenie wyników?	N	
4. Czy uwzględniono wszystkie istotne koszty i konsekwencje każdej procedury medycznej?	T	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
4.1. Czy zakres był wystarczająco szeroki dla badanego zagadnienia?	T	
4.2. Czy obejmował wszystkie istotne punkty widzenia? (Do możliwych aspektów należą stanowiska społeczeństwa, chorego lub ubezpieczającego. Możliwe są inne punkty widzenia, zależnie od rodzaju analizy).	T	
4.3. Czy uwzględniono koszty kapitałowe i manipulacyjne?	TP	Rozważana interwencja nie powinna wpływać na koszty kapitałowe
5. Czy koszty i konsekwencje mierzono dokładnie, w odpowiednich jednostkach fizycznych (tj. godzinach opieki pielęgniarskiej, liczbie wizyt lekarskich, utraconych dni pracy bądź oszczędzonych lat życia)?	T	
5.1. Czy przy pomiarach pominięto jakikolwiek z elementów badania? Jeżeli tak, czy oznaczało to, że ten element nie miał znaczenia dla dalszej analizy?	TP	
5.2. Czy wystąpiły szczególne okoliczności (np. wspólne użycie środków) utrudniające pomiar? Czy w takich okolicznościach postępowano właściwie?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności.
6. Czy koszty i konsekwencje oszacowano wiarygodnie?	T	
6.1. Czy jasno określono źródła wszystkich wartości? (Możliwe źródła obejmują: wartość rynkową, preferencje i poglądy pacjenta lub klienta, poglądy polityków, oceny ekspertów zdrowotnych).	T	
6.2. Czy stosowano wartości rynkowe w celu oceny zmian oznaczających zysk środków lub stratę?	T	
6.3. W sytuacji, gdy nie można było zastosować wartości rynkowych (jak w wypadkach pracy ochotnika) lub wartości te nie odzwierciedlały wartości rzeczywistych (jak w przypadku udostępnienia części powierzchni kliniki po niższej cenie), czy przybliżano wartość rynkową, stosując odpowiednią poprawkę?	N	Autorzy nie przedstawili informacji świadczących o tym, że wystąpiły takie okoliczności
6.4. Czy ocena konsekwencji była właściwa dla postawionego pytania (tj. czy wybrano właściwy typ analizy: efektywności kosztów, wydajności kosztów, użyteczności kosztów)?	T	
7. Czy w ocenie kosztów i konsekwencji programu zdrowotnego uwzględniono czas jego trwania?	T	
7.1. Czy szacowane na przyszłość koszty i konsekwencje dyskontowano do poziomu ich obecnych wartości?	N	
7.2. Czy wielkość dyskontowania była uzasadniona?	N	Brak informacji o dyskontowaniu
8. Czy przeprowadzono inkrementalną analizę kosztów i konsekwencji badanych metod alternatywnych?	T	
8.1. Czy dodatkowe (inkrementalne) koszty jednej alternatywy w stosunku do drugiej porównano z dodatkowymi skutkami, korzyściami, poprawą jakości życia?	T	
9. Czy uwzględniono wątpliwości dotyczące oszacowania kosztów i konsekwencji?	N	
9.1. Czy przeprowadzono właściwą analizę statystyczną, odpowiednią dla populacji porównywanych danych dotyczących kosztów lub konsekwencji?	T	
9.2. Jeśli przeprowadzono analizę wrażliwości, czy uzasadniono zakres zastosowanych wartości (dla najważniejszych parametrów badania)?	N	

Pytanie	T/N/TP	Komentarz
9.3. Czy na wyniki badania wpływały zmiany wartości (w obrębie założonego zakresu dla analizy wrażliwości lub w obrębie przedziału ufności dotyczącego stosunku kosztów do konsekwencji)?	N	Nie przeprowadzono takiej analizy.
10. Czy przedstawienie i omówienie wyników badania obejmowało wszystkie zagadnienia ważne dla użytkowników?	T	
10.1. Czy wnioski analizy oparto na pewnym wskaźniku lub stosunku kosztów do konsekwencji (np. współczynnika koszty/efektywność)? Jeśli tak, czy zadano sobie pytanie o jego sens, czy też po prostu odwołano się do przyczyn fizycznych lub biologicznych?	T	
10.2. Czy wyniki badania porównano z wynikami podobnych badań? Jeśli tak, czy uwzględniono potencjalne różnice w zastosowanej metodologii?	T	
10.3. Czy próbowano uogólnić wyniki, aby objąć inne warunki i grupy pacjentów/klientów?	T	
10.4. Czy badanie odnosi się do innych ważnych czynników lub uwzględnia je w rozpatrywanym wyborze lub decyzji (np. rozkład kosztów i konsekwencji lub istotne zagadnienia etyczne)?	T	
10.5. Czy w badaniu omówiono problem zastosowania wyników, na przykład możliwość zaadaptowania wybranego programu przy obecnych trudnościach finansowych, czy omówiono możliwości wykorzystania „uwolnionych” środków w innych wartościowych programach?	T	

T/N/TP – tak/nie/trudno powiedzieć.

2.5 Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

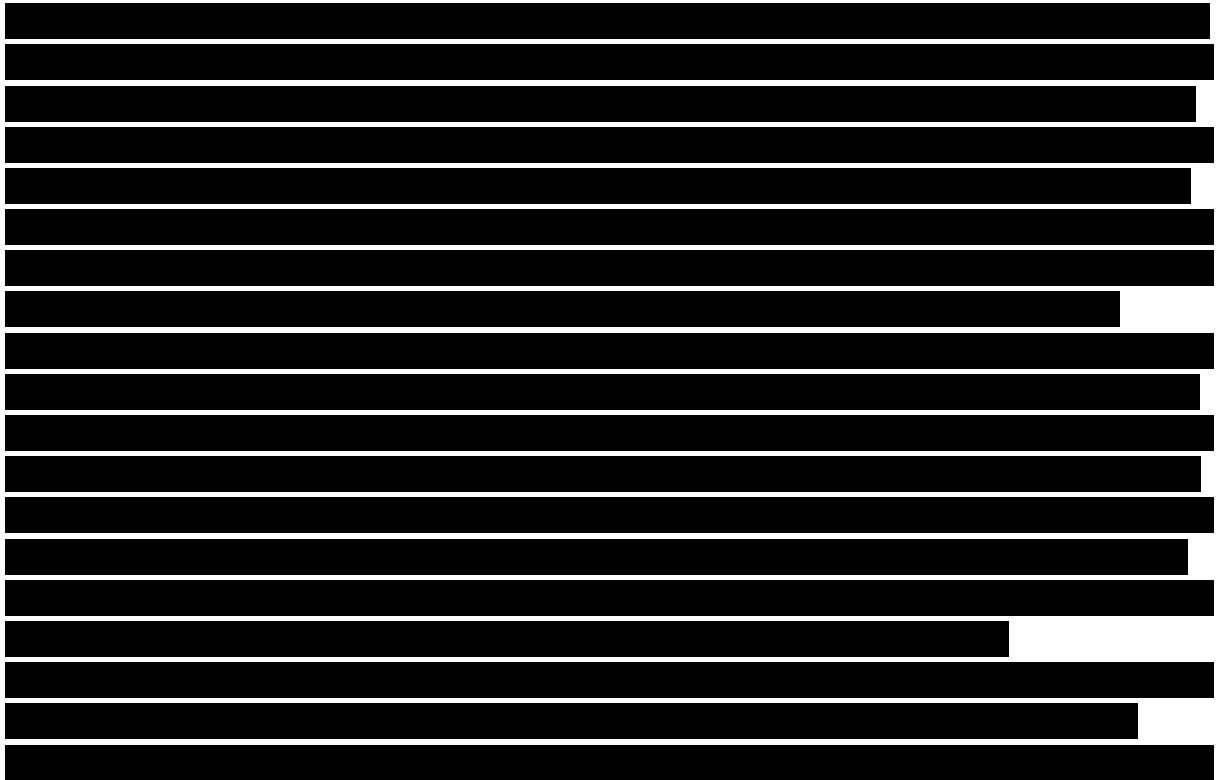
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6 Spis wykresów



2.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]