

Incivo[®] (telaprewir)

w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Analiza ekonomiczna

Wersja 3.1

Kraków 2015

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 3.1 – ostatnia aktualizacja dnia 27 stycznia 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	11
Streszczenie	13
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	17
1. Analiza ekonomiczna	19
1.1 Wprowadzenie	20
1.2 Cel analizy	21
1.3 Problem decyzyjny	22
1.3.1 Populacja	22
1.3.2 Interwencja i komparatory	24
1.3.3 Wyniki zdrowotne	26
1.3.4 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo®	26
1.4 Metodyka analizy	27
1.4.1 Strategia analityczna	27
1.4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	28
1.4.3 Perspektywa analizy	29
1.4.4 Horyzont czasowy.....	29
1.4.5 Dyskontowanie	29
1.4.6 Próg opłacalności.....	29
1.5 Charakterystyka modelu farmakoeconomicznego.....	30
1.5.1 Struktura modelu ekonomicznego telaprewiru	30
1.5.1.1 Faza leczenia przeciwwirusowego.....	31
1.5.1.2 Faza naturalnej progresji choroby.....	32
1.5.1.3 Struktura modelu - zestawienie	37
1.5.2 Walidacja modelu.....	38
1.6 Założenia i parametry modelu.....	39
1.6.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu.....	40
1.6.1.1 Przegląd systematyczny badań RCT.....	40
1.6.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	41
1.6.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT.....	41
1.6.1.4 Badanie ankietowe dotyczące kosztów leczenia w Polsce chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.....	42

1.6.1.5	Badanie ankietowe dotyczące epidemiologii i istniejącej praktyki leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce	42
1.6.2	Oszacowania parametrów wejściowych modelu	42
1.6.2.1	Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty	42
1.6.2.2	Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna).....	45
1.6.2.3	Czas trwania leczenia przeciwwirusowego	47
1.6.2.4	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	49
1.6.2.5	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)	50
1.6.2.6	Umieralność z dowolnej przyczyny	68
1.6.2.7	Użyteczności stanów zdrowia.....	70
1.6.2.7.1	Przegląd systematyczny	71
1.6.2.7.2	Wartości przyjęte w modelu – faza leczenia przeciwwirusowego	84
1.6.2.7.3	Wartości przyjęte w modelu – faza naturalnej progresji choroby	85
1.6.2.8	Parametry kosztowe	87
1.6.2.8.1	Koszty leków przeciwwirusowych	88
1.6.2.8.1.1	Ceny jednostkowe leków	88
1.6.2.8.1.2	Dawkowanie i koszt tygodniowy leków	90
1.6.2.8.1.3	Koszty pełnej terapii przeciwwirusowej.....	93
1.6.2.8.2	Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie	94
1.6.2.8.3	Koszty działań niepożądanych.....	96
1.6.2.8.4	Koszty stanów zdrowotnych.....	97
1.6.3	Podsumowanie założeń modelu.....	98
1.6.4	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	99
1.6.5	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	104
1.7	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	108
1.7.1	Cel	108
1.7.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	108
1.7.3	Źródła danych wtórnych.....	108
1.7.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	109
1.7.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	110
1.8	Wyniki analizy podstawowej	143
1.8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	144

1.8.1.1	Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których	
		144
1.8.1.1.1		144
1.8.1.1.2		147
1.8.1.2	Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w	151
1.8.2	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy z	154
1.8.2.1		155
1.8.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	155
1.8.2.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	155
1.8.2.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	155
1.8.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	156
1.8.2.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	156
1.8.2.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	156
1.8.2.2		157
1.8.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	157
1.8.2.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	157
1.8.2.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	157
1.8.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	158
1.8.2.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	158
1.8.2.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	158
1.8.3	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których	159

1.8.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	159
1.8.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	159
1.8.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	160
1.8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	160
1.8.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	160
1.8.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	161
1.8.4	Analiza progowa	162
1.8.4.1	Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, [REDACTED]	162
1.8.4.1.1	[REDACTED]	162
1.8.4.1.2	[REDACTED]	163
1.8.4.2	Wyniki analizy progowej: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których [REDACTED]	163
1.9	Dodatkowa analiza ekonomiczna dla całkowitej populacji programu Incivo® (z uwzględnieniem obecnych i nowych wskazań refundacyjnych)	164
1.9.1	Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo [REDACTED]	164
1.9.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	164
1.9.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	164
1.9.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	164
1.9.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	165
1.9.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	165
1.9.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	165
1.9.2	Chorzy z genotypem 1 HCV, [REDACTED]	166
1.9.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	166
1.9.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	166

1.9.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	166
1.9.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	167
1.9.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	167
1.9.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	167
1.10	Analiza wrażliwości.....	169
1.10.1	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	169
1.10.2	Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, [REDACTED]	174
1.10.2.1	[REDACTED]	174
1.10.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	174
1.10.2.1.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	174
1.10.2.1.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	176
1.10.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	178
1.10.2.1.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	178
1.10.2.1.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	180
1.10.2.2	[REDACTED]	182
1.10.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	182
1.10.2.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	182
1.10.2.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	184
1.10.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	186
1.10.2.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	186
1.10.2.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	188

1.10.3 Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo [REDACTED]	
[REDACTED]	190
1.10.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	190
1.10.3.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	190
1.10.3.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	192
1.10.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	194
1.10.3.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	194
1.10.3.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	196
1.10.4 Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo [REDACTED]	
[REDACTED]	199
1.10.4.1 [REDACTED]	
[REDACTED]	199
1.10.4.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	199
1.10.4.1.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	199
1.10.4.1.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	201
1.10.4.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	204
1.10.4.1.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	204
1.10.4.1.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	206
1.10.4.2 [REDACTED]	
[REDACTED]	209
1.10.4.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	209
1.10.4.2.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	209
1.10.4.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	211
1.10.4.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	214

1.10.4.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	214
1.10.4.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	216
1.10.5	Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo	219
1.10.5.1		219
1.10.5.2		221
1.10.6	Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo,	224
1.10.6.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	224
1.10.6.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	224
1.10.6.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	226
1.10.6.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	229
1.10.6.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	229
1.10.6.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	231
1.10.7	Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo,	234
1.11	Dyskusja	237
1.12	Ograniczenia analizy	242
1.13	Wnioski końcowe	243
	Piśmiennictwo	244
	Załączniki	258
1.14	Parametry modelu rozważane w analizie wrażliwości	259
1.14.1	Charakterystyka początkowa kohorty	259
1.14.1.1	Genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonych (naïve)	259
1.14.1.2	Genotyp 1, populacja wcześniej leczonych (experienced)	259
1.14.2	Skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwo uzyskania SVR)	260

1.14.3	Odsetek chorych z wczesną odpowiedzią (eRVR), kwalifikujący się do skróconej terapii wg schematu RGT.....	260
1.14.4	Odsetek chorych przerywających terapię TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia.....	260
1.14.5	Koszty stanów zdrowotnych.....	261
1.14.6	Koszty działań niepożądanych.....	261
1.15	Szczegółowa kalkulacja częstości działań niepożądanych st. 3/4	262
1.16	Spis tabel	264
1.17	Spis wykresów	269
1.18	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	269

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
AW	analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
BOC	boceprewir
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>); w statystyce bayesowskiej: przedział wiarygodności (z ang. <i>credibility interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DCC	marskość niewyrównana (z ang. <i>decompensated cirrhosis</i>)
eRVR	przedłużona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virological response</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
G1	Genotyp 1 HCV
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PegIFN α	interferon pegylowany alfa (peginterferon alfa)
PI	Inhibitory proteazy (z ang. <i>protease inhibitors</i>)
PICO	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O – outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	peginterferon alfa + rybawiryna

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

lekowy z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny (PR).

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

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

Struktura modelu farmakoekonomicznego obejmowała dwie oddzielne fazy:

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

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

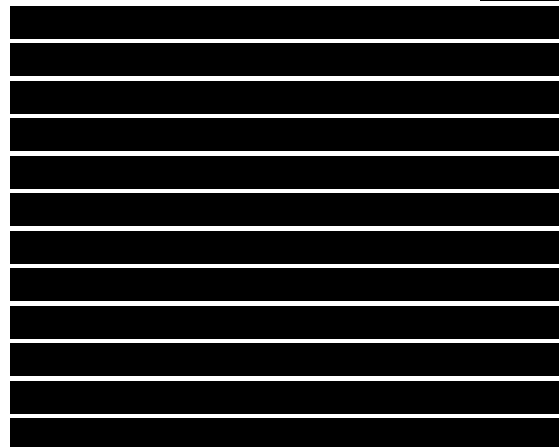
Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4): F0-F2 (łagodne WZW typu C), F3 (umiarkowane WZW typu C) i F4 (wyrównana marskość wątroby). W zależności od wyników skuteczności klinicznej (prawdopodobieństw SVR) porównywanych strategii, po zakończeniu fazy leczenia modelowanie

przechodzi do fazy naturalnej progresji, w której wyróżniono następujące stany zdrowotne: SVR z łagodnego WZW C, SVR z umiarkowanego WZW C, SVR z marskości wątroby, łagodne WZW C (F0-F2), umiarkowane WZW C (F3), marskość wątroby (F4), niewyrównana marskość wątroby (DCC), rak wątrobowokomórkowy (HCC), przeszczep wątroby (w podziale na 1 i kolejne lata po przeszczepie) i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w fazie po zakończeniu leczenia określono w oparciu o publikowane badania dotyczące naturalnej progresji WZW C.

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

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

Cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Incivo® (42 tabl. powł. a 375 mg) ██████████



[REDACTED]

Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka. W analizie bez uwzględnienia RSS, koszty leków przeciwwirusowych obliczano w oparciu o ceny urzędowe, zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 r. (MZ 22/10/2014).

[REDACTED]

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS

Chorzy uprzednio nieleczeni [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania telaprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED]

Dodatkowy efekt zdrowotny, wynikający z zastosowania strategii TPV/PR zamiast PR u jednego chorego, wynosi [REDACTED] dyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Chorzy uprzednio nieleczeni [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania telaprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED]

Dodatkowy efekt zdrowotny, wynikający z zastosowania strategii TPV/PR zamiast PR u jednego chorego, wynosi [REDACTED] dyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Chorzy wcześniej leczeni [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania telaprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED]

Dodatkowy efekt zdrowotny, wynikający z zastosowania strategii TPV/PR zamiast PR u jednego chorego, wynosi [REDACTED] dyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS

Chorzy uprzednio nieleczeni, [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania telaprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED]

Chorzy uprzednio nieleczeni, [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania telaprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED]

Chorzy wcześniej leczeni, z włóknieniem w stopniu 0-1 (experienced, F0-F1)

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku dodania telaprewiru do schematu terapii dwulekowej PegIFN α /RBV, wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

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

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, niezależnie od rozważanej subpopulacji oraz perspektywy kosztów, strategia TPV/PR pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od

standardowej terapii dwulekowej, a wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności wynoszącego 119 577 zł/QALY.

Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, strategia TPV/PR pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od standardowej terapii dwulekowej.

Kosztową efektywność strategii TPV/PR potwierdzono w każdym wariantcie AW dla populacji wcześniej nieleczonych chorych [REDACTED] (Wariant 1) oraz w zdecydowanej większości wariantów dla pozostałych subpopulacji. Wartość ICUR przekraczającą próg opłacalności wynoszący 119 577 zł/QALY obserwowano w następujących wariantach AW: minimalne prawdopodobieństwo przejścia do stanu umiarkowanego WZW C ([REDACTED]), minimalne prawdopodobieństwo przejścia do stanu marskości, charakterystyka demograficzna pacjentów z badania RCT ([REDACTED]), minimalna skuteczność TPV, horyzont 30 lat i dyskontowanie efektów na poziomie [REDACTED]

Wnioski

Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru, peginterferonu alfa-2a/2b i rybawiryny jest kosztowo-efektywna względem obecnie stosowanego schematu dwulekowego (PR) we wszystkich wskazaniach, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla produktu Incivo®. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.8
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.7
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdziały: 1.8.1.1, 1.8.1.2
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdziały: 1.8.1.1, 1.8.1.2
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdziały: 1.8.2, 1.8.3
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdziały: 1.8.4.1, 1.8.4.2
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.6.4
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.6.5 szerzej: Rozdziały 1.4, 1.5
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w programie <i>Microsoft Office Excel</i>
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy

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

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały: 1.8.1.1, 1.8.1.2, 1.8.2.1, 1.8.2.1.1, 1.8.3.1, 1.8.4.1, 1.8.4.2, 1.6.5
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały: 1.8.1.1, 1.8.1.2, 1.8.2.2.2, 1.8.2.1.2, 1.8.3.2, 1.8.4.1, 1.8.4.2, 1.6.5
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdziały: 1.4.4, 1.4.5, 1.8
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.6.2.7.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.10.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.10.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdziały: 1.10.2, 1.10.3, 1.10.4, 1.10.5, 1.10.6, 1.10.7
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały: 1.4.3, 1.8, 1.9, 1.10
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały: 1.4.3, 1.8, 1.9, 1.10
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdziały: 1.4.4, 1.8
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.7, Rozdział 1.6.2.7.1

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Wprowadzenie

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

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

W ostatnich latach rozpoczęto badania nad opracowaniem nowych leków przeciwwirusowych działających bezpośrednio na HCV RNA lub enzymy cyklu replikacyjnego HCV (DAA, z ang. *direct acting antivirals*). W 2011 roku dopuszczono do obrotu na terenie Unii Europejskiej dwa leki z grupy inhibitorów proteazy, nowej klasy leków ograniczających namnażanie się enzymów wirusów: telaprewir (TPV; Incivo®) i boceprewir (BOC; Victrelis®) stosowane u chorych zakażonych genotypem 1 HCV. 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 standardowej terapii dwulekowej w populacji chorych zakażonych geno-

typem 1, zarówno dotychczas nieleczonych jak i ponownie poddanych terapii po uprzednio nieskutecznym leczeniu w schemacie dwulekowym. Zgodnie z Rekomendacjami leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014 (*PGE HCV 2014*), leki bezpośrednio działające na wirusy (oprócz obecnie refundowanych telaprewiru i boceprewiru, w rekomendacjach wymieniono także nowo zarejestrowane DAA – symeprewir, sofosbuwir i daklataswir) powinny być stosowane u wszystkich chorych z genotypem 1 HCV.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna telaprewiru stanowi jeden z elementów dokumentacji złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych w związku z wnioskiem dotyczącym rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Incivo® w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Na chwilę obecną, dostęp do leczenia z udziałem refundowanych inhibitorów proteazy – telaprewiru i boceprewiru jest ograniczony restrykcyjnymi wskazaniami refundacyjnymi, obejmującymi włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u chorych uprzednio nieleczonych dodatkowo genotyp rs12979860 IL28 TT). We wnioskowanym projekcie zmodyfikowanego programu lekowego zakłada się, że telaprewir będzie dostępny dla pacjentów z genotypem typu 1 bez istniejących ograniczeń refundacyjnych, co umożliwi dostęp do terapii trójlekowej dla grupy pacjentów zgodnej z Rekomendacjami leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014 (*PGE HCV 2014*).

1.2 Cel analizy

Analizę wykonano w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania telaprewiru (produkt leczniczy Incivo®) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów:

[Redacted text block]

Analiza, wykonana na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., stanowi jeden z elementów dokumentacji złożonej do ministra właściwego do spraw zdrowia w związku z wnioskiem o objęcie refundacją

produktu leczniczego Incivo® 375 mg 42 tabl. powł. w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

1.3 Problem decyzyjny

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

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

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

1.3.1 Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Incivo® (*ChPL Incivo*), telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest wskazany w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni, lub którzy byli uprzednio leczeni interferonem alfa, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie.

Aktualny program lekowy ogranicza dodatkowo populację kwalifikującą się do otrzymania telaprewiru do chorych, u których stwierdza się włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a u chorych wcześniej nieleczonych dodatkowo do pacjentów, u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28 TT (obecna populacja refundacyjna).

Zgodnie z ostatecznie uzgodnionym kształtem programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, przedstawionym w załączeniu do pisma Ministra Zdrowia z dnia 2 grudnia 2014 r. (*MZ-PLA-4610-389/LP/14*), do terapii telaprewirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną kwalifikują się świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia z genotypem 1:

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ celem raportu jest przede wszystkim ocena zasadności finansowania telaprewiru we wskazaniach, o które wnioskowane jest poszerzenie programu z udziałem Incivo®, populację docelową stanowią dorośli chorzy z genotypem 1:

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono dodatkowo w populacji całkowitej zmodyfikowanego programu, tj. z uwzględnieniem obecnych i nowych wskazań refundacyjnych dla Incivo®.

Podsumowując, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach populacyjnych:

- **Analiza podstawowa** w populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla Incivo®:

o [redacted]
[redacted]
[redacted]

o [redacted]
[redacted]

- Analiza uzupełniająca w populacji łącznej programu po rozszerzeniu (z uwzględnieniem zarówno aktualnych i wnioskowanych wskazań refundacyjnych dla Incivo®)

o [redacted]
[redacted]
[redacted]

o [redacted]
[redacted]

1.3.2 Interwencja i komparatory

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie telaprewiru (produkt leczniczy Incivo®) w terapii trójlewkowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (schemat TPV/PR).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku (MZ 02/04/2012).

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (AOTM 2010).

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

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

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

Tabela 1. Aktualne wskazania refundacyjne terapii przeciwwirusowych w ramach obowiązującego programu leczenia pWZW typu C u dorosłych chorych z WZW typu C, z genotypem 1 HCV (na podst. zał. B.2. do MZ 22/10/2014).

Schemat leczenia	Wskazania refundacyjne w programie leczenia WZW C
TPV/PR (telaprewir / peginterferon alfa / rybawiryna); BOC/PR (boceprewir / peginterferon alfa / rybawiryna)	<p>1) u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo b) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo c) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo d) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne). <p>Świadczeniobiorcy, o których mowa w lit. a-d muszą mieć stwierdzone włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.</p> <p>2) u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia, uprzednio nieleczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz b) u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28 T/T.
PR (peginterferon alfa / rybawiryna)	<p>U świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nieleczonych uprzednio interferonami; b) z nawrotem zakażenia; c) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawiryną okazała się nieskuteczna; d) przed i po przeszczepach narządowych; e) u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności rozszerzenia obecnego programu lekowego o chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego,

[Redacted text]

W tych podgrupach aktualnie refundowana jest wyłącznie standardowa terapia dwulekowa pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną. Projekt zmodyfikowanego programu lekowego z zastosowaniem telaprewiru (PPL Incivo 2014) zakłada, że wskazania refundacyjne dla pozostałych aktualnie refundowanych schematów leczenia przeciwwirusowego (BOC/PR, PR) nie zmienią się w stosunku do obowiązującego programu.

W związku z powyższym, jedynym zasadnym komparatorem dla strategii TPV/PR w populacji chorych, o którą wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego programu lekowego dla telaprewiru, jest schemat dwulekowy z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny (PR).

Ze względu na fakt, że zarówno w terapii dwu- jak i trójlekowej mogą być stosowane oba rodzaje pegylowanych interferonów alfa (2a lub 2b), w modelu rozważano strategię uwzględniającą stosowanie obu interferonów zgodnie z ich udziałami w leczeniu chorych z WZW typu C w ostatnich latach (56% - PegIFN α -2a i 44% - PegIFN α -2b; *Aestimo 2012a*). Nie wyróżniano natomiast oddzielnych schematów z zastosowaniem poszczególnych rodzajów PegIFN α , zakładając równoważną efektywność kliniczną obu interferonów (zob. także *Incivo AK 2014*).

1.3.3 Wyniki zdrowotne

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

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

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

Produkt leczniczy Incivo® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (*MZ 22/10/2014*), w obrębie następujących wskazań refundacyjnych:

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

Uzgodniony projekt programu lekowego (*PPL Incivo 2014*) zakłada zmiany w obecnie obowiązującym programie leczenia WZW C, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo® [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Wnioskowana modyfikacja programu nie spowoduje zmian w zakresie kwalifikacji leku Incivo® do grupy limitowej.

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo® w programie leczenia pWZW C podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo® w terapii pWZW C.

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Pozostałe leki przeciwwirusowe uwzględnione w analizie (interferon pegylowany alfa-2a i alfa-2b; rybawiryna), są objęte refundacją w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)" (MZ 22/10/2014).

1.4 Metodyka analizy

1.4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego wykonanego we współpracy Janssen [REDACTED]. Model wykorzystano uprzednio na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir), innego leku przeciwwirusowego z grupy inhibitorów proteazy wytwarzanego przez Wnioskodawcę. Zachowując strukturę modelu centralnego, w ramach adaptacji kluczowe parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeglądach systematycznych literatury i badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

1.4.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

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

Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) w przypad-

ku zastosowania rozważanej interwencji zamiast porównywanego komparatora. Ogólnie, inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności 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);
- uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR);
- odsetek chorych, u których wystąpiła niewyrównana marskość wątroby;
- odsetek chorych, u których wystąpił rak wątrobowokomórkowy (HCC);
- odsetek chorych, u których wystąpiło przeszczepienie wątroby;
- odsetek chorych, u których wystąpił zgon z powodu powikłań marskości.

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

1.4.3 Perspektywa analizy

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

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

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

1.4.4 Horyzont czasowy

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

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

1.4.5 Dyskontowanie

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

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

1.4.6 Próg opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł ($3 \times 39\,859$ zł; *GUS 31/10/2014*).

1.5 Charakterystyka modelu farmakoekonomicznego

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model kosztów-użyteczności, skonstruowany pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla symeprewiru (Olysio®), innego leku przeciwwirusowego wytwarzanego przez Wnioskodawcę.

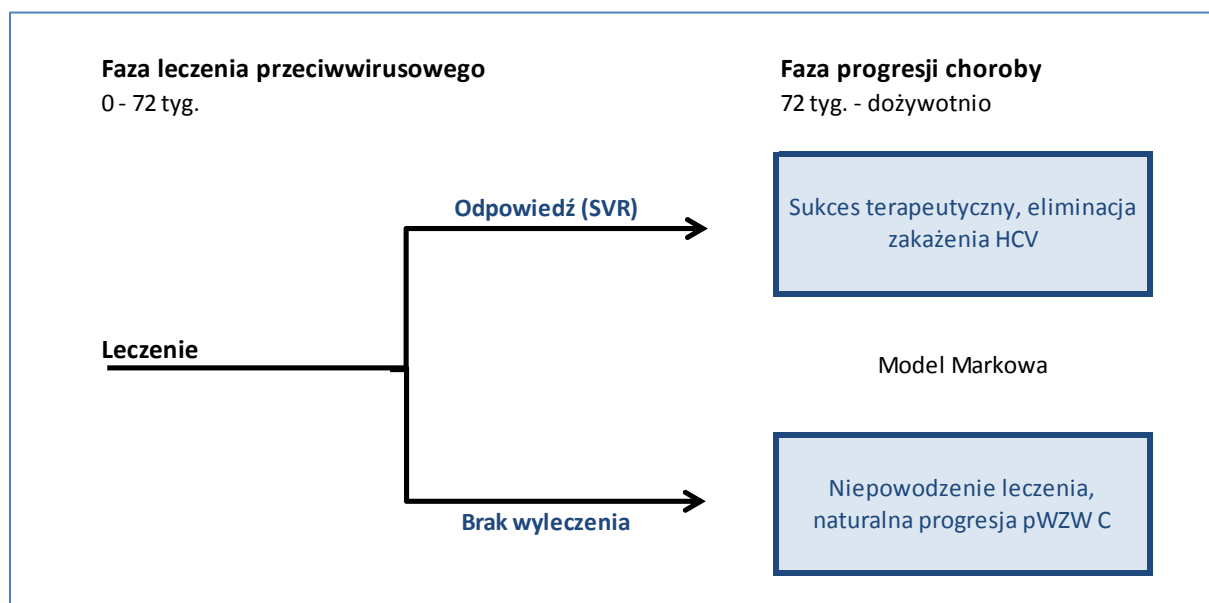
Przeprowadzenie modelowania w analizie ekonomicznej telaprewiru jest uzasadnione koniecznością ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych, stanowiących źródło danych pierwotnych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego. Badania RCT dla terapii przeciwwirusowych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

1.5.1 Struktura modelu ekonomicznego telaprewiru

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

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

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



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

1.5.1.1 Faza leczenia przeciwwirusowego

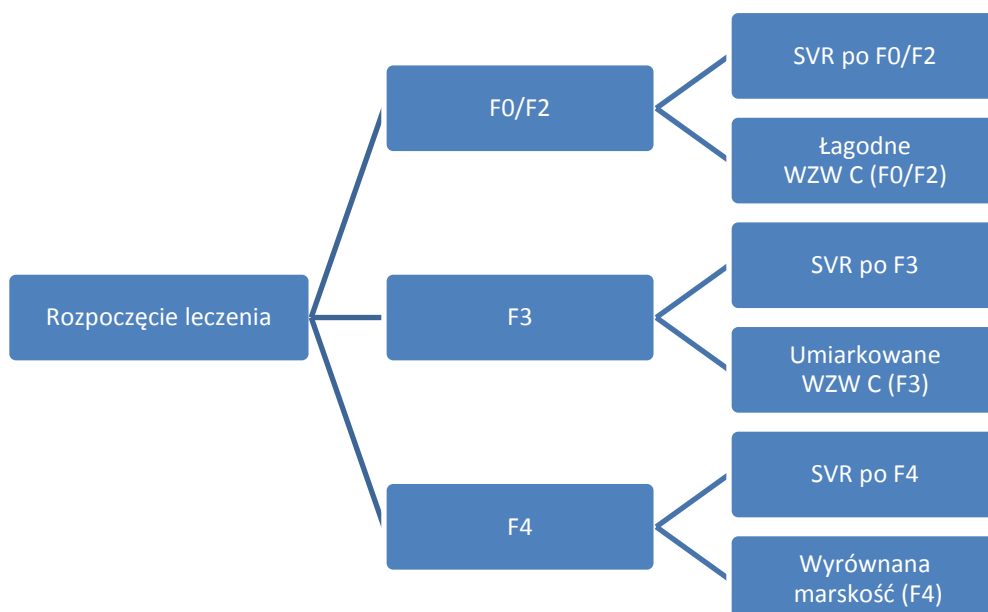
Koszty i wyniki zdrowotne, występujące podczas leczenia przeciwwirusowego oraz w okresie obserwacji przed oceną SVR, modelowano w ramach pojedynczego 72-tygodniowego cyklu. Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej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

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

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

Schematyczne przedstawienie fazy leczenia przeciwwirusowego zamieszczono na poniższym rysunku.

Wykres 2. Schemat fazy leczenia przeciwwirusowego w modelu ekonomicznym.



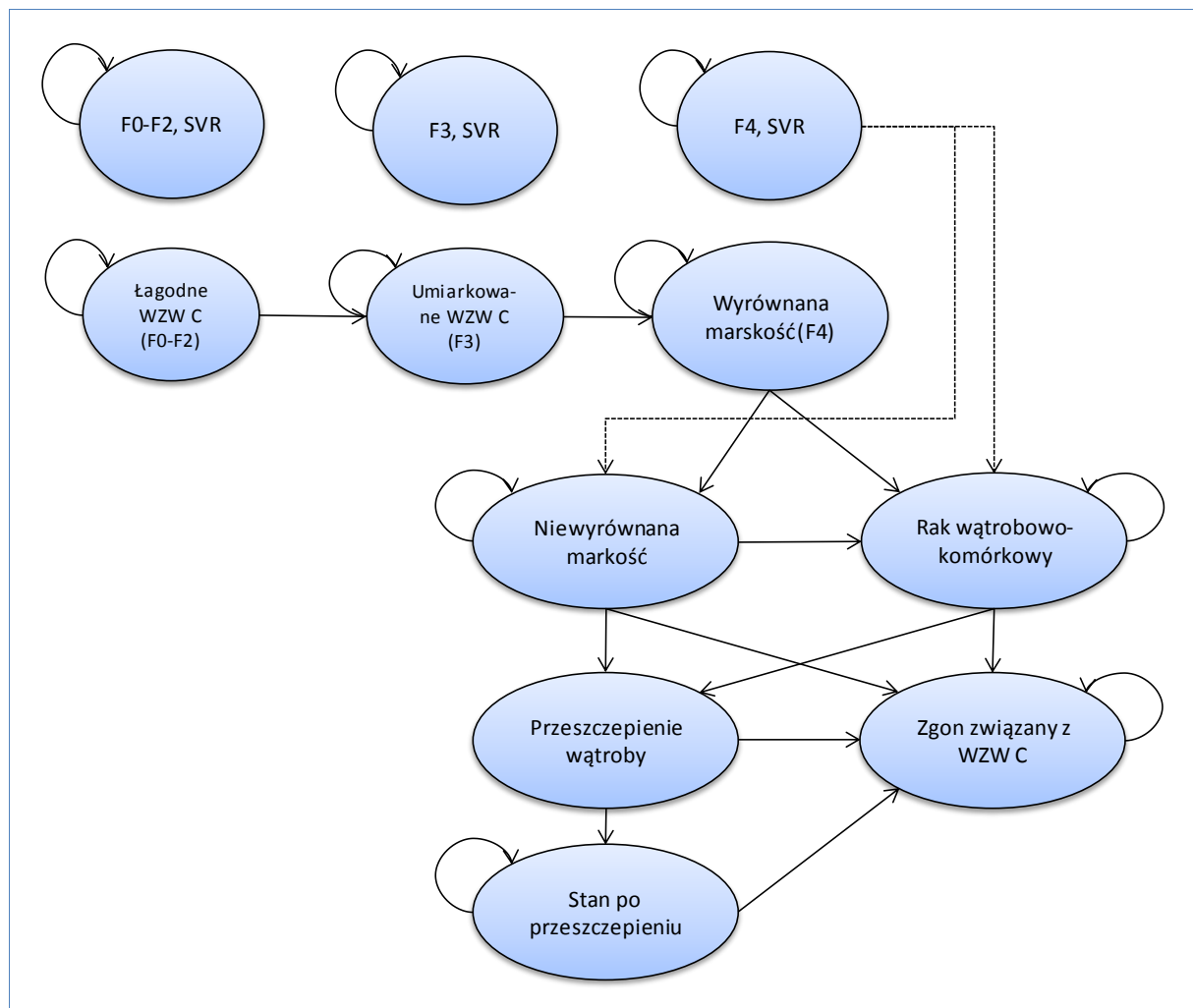
Po przejściu do odpowiednich – w zależności od wyjściowego stadium zwłóknienia oraz wyniku leczenia – stanów zdrowotnych, dalsze modelowanie kosztów i efektów odbywa się w fazie naturalnej progresji choroby w oparciu o model Markowa.

1.5.1.2 Faza naturalnej progresji choroby

Struktura wykorzystanego modelu Markowa jest oparta na publikowanych modelach progresji WZW C (*Bennett 1997, Grishchenko 2009, Shepherd 2007, Wright 2006, Grieve 2006*). Analogiczny model wykorzystano między innymi w raporcie NICE dotyczącym leczenia przeciwwirusowego HCV (*Hartwell 2011*).

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

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



Zgodnie z założeniami klasycznego modelu Markowa, w trakcie pojedynczego cyklu pacjenci znajdują się dokładnie w jednym stanie zdrowotnym, a przeciętnie w połowie cyklu przechodzą do innego stanu (lub pozostają w tym samym stanie), zgodnie z wyznaczoną macierzą przejść między stanami. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Wszystkie prawdopodobieństwa przejść między stanami w fazie naturalnej progresji choroby są niezależne od zastosowanego leczenia przeciwwirusowego.

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

mórkowego oraz dekompensacji marskości. W modelu nie rozważano możliwości reaktywacji zakażenia HCV u osób wyleczonych.

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

Przejście do stanu raka wątrobowokomórkowego w modelu było możliwe ze stanów wyrównanej oraz niewyrównanej marskości, włączając chorych z marskością uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną. Chorzy znajdujący się w stanach marskości niewyrównanej oraz raka wątrobowokomórkowego są kandydatami do przeszczepienia wątroby. W modelu pominięto natomiast możliwość przejścia ze stanu raka wątrobowokomórkowego do marskości niewyrównanej. Założenie to poczyniono z uwagi na niewielki wpływ na wyniki analizy oraz brak danych klinicznych i ekonomicznych związanych z wpływem rozwinięcia marskości z objawami dekompensacji na przebieg raka wątrobowokomórkowego. Przejścia z raka wątrobowokomórkowego do marskości niewyrównanej nie rozważano także w żadnym z najważniejszych modeli kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego WZW C (*Bennett 1997, Shepherd 2007, Wright 2006, Kim 1997, Dusheiko 1995*).

Dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami wraz z regułami przejść przedstawiono także w formie tabelarycznej (*Tabela 3*).

Tabela 3. Zasady przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu – faza naturalnej progresji choroby.

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

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

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

Średnie koszty i wyniki zdrowotne dla każdej ze strategii leczenia, przypadające na chorego w trakcie pojedynczego cyklu, obliczono jako odpowiednio koszty i efekty w poszczególnych stanach, ważone proporcją chorych przebywających w danym stanie w tym cyklu. Całkowite koszty (efekty) w horyzoncie dożywotnym stanowiły sumę kosztów (efektów) zgromadzonych we wszystkich cyklach. Miarę efektywności kosztów telaprewiru względem terapii dwulekowej stanowił koszt uzyskania dodatkowego QALY. Analiza miała charakter deterministyczny (tj. parametry modelu nie były określone roz-

kładami prawdopodobieństwa) i kohortowy (nie przeprowadzono symulacji indywidualnych pacjentów).

1.5.1.3 Struktura modelu - zestawienie

W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze założenia dotyczące struktury modelu ekonomicznego, wraz z uzasadnieniem. Założenia są wspólne dla obu rozważanych subpopulacji (*naïve* i *experienced*).

Tabela 4. Najważniejsze założenia strukturalne modelu ekonomicznego.

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
U chorych z przewlekłym HCV nie występuje spontaniczne wyeliminowanie zakażenia	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi; samoistna eliminacja HCV u chorych zakażonych przewlekłe występuje bardzo rzadko (0,02% rocznie; <i>Juszczak 2014</i>), w związku z czym uwzględnienie tego parametru nie miałyby istotnego wpływu na wyniki analizy	<i>Hartwell 2011</i> <i>STA TPV/ STA BOC 2011</i>
Wystąpienie SVR u chorych bez wyjściowej marskości (F0-F3) jest równoznaczne z wyleczeniem; u chorych uzyskujących SVR nie występuje ryzyko reaktywacji / ponownego zakażenia HCV	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>Wright 2006</i> <i>STA TPV/ STA BOC 2011</i>
U pacjentów z niepowodzeniem leczenia (tj. nieuzyskujących SVR) nie występują inne długookresowe korzyści z leczenia	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TPV/ STA BOC 2011</i>
Nie rozważano kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego u chorych nieuzyskujących SVR	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>STA TPV/ STA BOC 2011</i>
U pacjentów z wyjściową marskością uzyskujących SVR uwzględniono możliwość późniejszego wystąpienia HCC oraz progresji do marskości niewyrównanej	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego	<i>Opinia ekspertów (Aestimo 2012c)</i>
Stan zdrowotny "marskość niewyrównana" jest stanem zagregowanym, obejmującym różne manifestacje kliniczne dekomensacji czynności wątroby (encefalopatia, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze). Prawdopodobieństwa przejść, koszty i wyniki zdrowotne w zbiorczym stanie niewyrównanej marskości obliczono jako średnią z oszacowań dla poszczególnych powikłań ważoną częstością ich występowania	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>Wright 2006</i>
U chorych poddanych przeszczepieniu wątroby nie występuje ryzyko reaktywacji choroby (np. DCC, HCC, konieczności ponownego przeszczepu)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TPV/ STA BOC 2011</i>
Nie rozważano możliwości redukcji zaawansowania włóknienia z umiarkowanego do łagodnego u chorych osiągających SVR	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i>

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

Tabela 5. Podsumowanie charakterystyki modelu ekonomicznego i założeń analizy podstawowej.

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

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

1.5.2 Walidacja modelu

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

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

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

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.10.

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

W ramach walidacji zewnętrznej poszukiwano badań długookresowych dotyczących zastosowania TPV/PR (np. wyników dotyczących wpływu na odległe powikłania marskości), nie zidentyfikowano jednak odpowiednich badań, których wyniki można porównać z wynikami modelu. Wyniki krótkookresowej skuteczności w modelu (prawdopodobieństwa SVR) pochodzą z badań RCT włączonych do analizy klinicznej, w związku z czym wyniki modelowania dotyczące odsetków trwałych wyleczeń należy uznać za zgodne z dowodami empirycznymi.

1.6 Założenia i parametry modelu

Parametry wejściowe modelu ekonomicznego telaprewiru można podzielić na następujące kategorie:

- Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna chorych;
- Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (prawdopodobieństwo uzyskania SVR – trwałej odpowiedzi wirusologicznej);
- Schematy dawkowania i czas leczenia przeciwwirusowego
- Koszty jednostkowe leków
- Zużycie zasobów i koszty ponoszone podczas leczenia przeciwwirusowego;
- Częstości występowania i koszty jednostkowe działań niepożądanych;
- Cykliczne prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi;
- Cykliczne koszty w stanach zdrowotnych po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego;

- Umieralność ogólna;
- Użyteczności stanów zdrowia w trakcie i po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

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

1.6.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu

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

1.6.1.1 Przegląd systematyczny badań RCT

Dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w zakresie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji z genotypem 1 HCV pochodzą z badań klinicznych z randomizacją zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, stanowiącego element analizy klinicznej telaprewiru (*Incivo AK 2014*).

Dane z badań RCT wykorzystano również do oszacowania częstości występowania działań niepożądanych 3/4 stopnia, odsetków pacjentów przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie terapii (*futility*) oraz odsetków chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną, kwalifikujących się do skróconej terapii TPV/PR w schemacie zależnym od odpowiedzi (RGT).

1.6.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Wykonany przegląd badań ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego miał na celu przede wszystkim ocenę struktury, założeń i źródeł danych wejściowych w publikowanych modelach farmakoekonomicznych leczenia przeciwwirusowego WZW C. Pierwotny model *Bennett 1997* oraz jego późniejsze adaptacje na potrzeby NICE (m.in. *Hartwell 2011*) posłużyły jako podstawa struktury niniejszego modelu kosztów-użyteczności. Również niektóre parametry modelu, w tym większość prawdopodobieństw przejść między stanami oraz użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z odnalezionych analiz ekonomicznych, w szczególności z analiz kosztów-użyteczności interferonu pegylowanego (lub niepegylowanego) i rybawiryny w populacji chorych z histologicznie łagodnym przewlekłym WZW C, wykonanych w ramach raportów HTA publikowanych przez NICE (*Shepherd 2007, Wright 2006*).

1.6.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT

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

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

- charakterystyka początkowa kohorty
 - średni wiek;
 - rozkład masy ciała chorego, wymagany do określenia dawki interferonu pegylowanego alfa-2b oraz rybawiryny;
 - rozkład stopni zaawansowania włóknienia (F0-F2 / F3 / F4);
 - struktura poszczególnych typów odpowiedzi na wcześniejszą terapię (nawrót / częściowa odpowiedź / brak odpowiedzi);
- udziały poszczególnych rodzajów pegylowanego interferonu (PegIFN α -2a i PegIFN α -2b) w leczeniu WZW typu C w Polsce;
- jako alternatywne oszacowanie średniej długości terapii dwulekowej (w analizie wrażliwości).

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

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

Ankiętę przeprowadzono pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®) z 2012 r. celem uzyskania danych o zasobach systemu ochrony zdrowia zużywanych w procesie leczenia chorych z WZW C w różnych stadiach zaawansowania choroby, mogących posłużyć do oszacowania rocznego kosztu leczenia przeciętnego chorego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. W badaniu wzięło udział 7 polskich ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a zestawienie wartości przyjętych w modelu zamieszczono w Rozdziale 1.6.2.8.4.

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

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

1.6.2 Oszacowania parametrów wejściowych modelu

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

1.6.2.1 Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty

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

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

Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z WZW typu C (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	47,5 lat	SMPT
Średnia wyjściowa masa ciała	75,9 kg	SMPT
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	54,7% / 45,3%	SMPT

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

W wariantach analizy ekonomicznej dla populacji bez ograniczeń ze względu na stopień włóknienia oraz dla populacji z włóknieniem w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera, wyjściowy rozkład zaawansowania włóknienia zaczerpnięto z całkowitej populacji objętej badaniem SMPT (zob. tabela poniżej). Dostępne dane z rejestru SMPT uniemożliwiły wyodrębnienie charakterystyki demograficzno-klinicznej chorych ze względu na wariant genetyczny IL28B. Biorąc jednak pod uwagę brak jednoznacznych dowodów na korelację między polimorfizmem IL28B a progresją naturalną WZW C (Cieśla 2012), założenie struktury zaawansowania włóknienia w oparciu o dane dla szerszej populacji bez ograniczenia na wariant IL28B można uznać za wystarczające.

Tabela 7. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia (populacja nie selekcyjowana ze względu na stopień włóknienia).

Stopień zwłóknienia	Populacja chorych wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)		Populacja chorych wcześniej leczonych (<i>experienced</i>); F0-F4 (tj. bez ograniczeń za st. włóknienia)	Źródło
	F0-F4 (tj. bez ograniczeń za st. włóknienia)	F2-F4		
F0-F2	68,5%	51,9%	62,4%	SMPT
F3	17,8%	27,2%	22,4%	SMPT
F4	13,7%	20,9%	15,1%	SMPT

Z kolei w wariacie analizie dla subpopulacji chorych z włóknieniem w stopniu 0-1 wg Scheuera, wyjściowy rozkład zaawansowania włóknienia wynika bezpośrednio z definicji populacji i kształtuje się następująco: 100% (F0-F2), 0% (F3), 0% (F4).

W ramach badania opartego na rejestrze SMPT zebrano dane pozwalające oszacować odsetki pacjentów z niepowodzeniem pierwszorazowej terapii przeciwwirusowej, w podziale na pacjentów z na-

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

Z uwagi na brak szczegółowych danych z rejestru SMPT dotyczących stopnia zaawansowania włóknienia w momencie rozpoczęcia reterapii w podziale na przyczynę niepowodzenia pierwszej terapii (należy zauważyć, że proporcje chorych z nawrotem, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi obliczono w oparciu o skuteczność leczenia pierwszorazowego, a nie wyjściową charakterystykę chorych poddanych powtórnej terapii) założono, że proporcje chorych w stadiach łagodnego, umiarkowanego WZW C oraz marskości są jednakowe u chorych z nawrotem, odpowiedzią częściową i brakiem odpowiedzi. Z tych samych przyczyn założono, że startowy wiek chorych w rozważanych podgrupach jest jednakowy. Charakterystykę kliniczno-demograficzną populacji docelowej chorych uprzednio leczonych w oparciu o dane z polskiego rejestru SMPT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię.

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

W ramach analizy wrażliwości, charakterystyki kliniczno-demograficzne zaczerpnięto z badań klinicznych z udziałem telaprewiru, w których Incivo® stosowano w schematach zgodnych z programem lekowym:

- *ADVANCE* w populacji wcześniej nieleczonych chorych z genotypem 1,
- *REALIZE* w populacji uprzednio leczonych chorych z genotypem 1 HCV.

Wartości przyjęte w AW przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 1.14.1).

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

Prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (*naïve*) zaczerpnięto z badania *ADVANCE*, jedynej próby z randomizacją włączoną do analizy klinicznej produktu Incivo® (*Incivo AK 2014*), w którym telaprewir stosowano w schemacie zależnym od odpowiedzi (RGT), zgodnym z obowiązującym w programie lekowym. Podobnie, odsetki SVR w populacji chorych uprzednio leczonych (*experienced*) pochodzą z badania *REALIZE*, najbardziej zgodnego z w zakresie schematu dawkowania telaprewiru z programem lekowym.

Dane dotyczące skuteczności (prawdopodobieństwa SVR) leczenia przeciwwirusowego chorych wcześniej nieleczonych nie były dostępne dla populacji ściśle zgodnej z określoną w programie, tj. spełniającej jednocześnie kryteria: [REDACTED] natomiast były dostępne dla podgrup spełniających oddzielnie każde z ww. kryteriów (z zastrzeżeniem, że w badaniach RCT stosowano skalę oceny włóknienia *METAVIR*, podczas gdy w programie lekowym ocena włóknienia opiera się na skali Scheuera). W związku z powyższym, analizę dla populacji *naïve* przeprowadzono w dwóch wariantach z wykorzystaniem wyników skuteczności z podgrup częściowo zgodnych z rozszerzoną populacją refundacyjną:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę podstawową dla populacji wcześniej leczonej oparto o wyniki [REDACTED]

[REDACTED]

W każdej z powyższych subpopulacji, jak również w populacjach ITT, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie SVR między grupami (*Incivo AK 2014*), w związku z czym uznano za zasadne założenie różnych prawdopodobieństw SVR dla porównywanych strategii leczenia. Wykorzystane w analizie podstawowej prawdopodobieństwa trwałej odpowiedzi wirusologicznej przedstawiono w tabeli.

Tabela 9. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji (warianty analizy podstawowej).

Populacja	Schemat leczenia	SVR		Źródło	
		r / N	%		
Chorzy wcześniej nieleczeni, ██████████	TPV/PR	162 / 229	70,7%	ADVANCE	
	PR	91 / 214	42,5%	ADVANCE	
Chorzy wcześniej nieleczeni, ██████████	TPV/PR	48 / 68	70,6%	ADVANCE	
	PR	20 / 80	25,0%	ADVANCE	
Nawrót	TPV/PR	29 / 34	85,3%	REALIZE	
	PR	7 / 20	35,0%	REALIZE	
██████████	Częściowa odpowiedź	TPV/PR	5 / 7	71,4%	REALIZE
	PR	0 / 10	0,0%	REALIZE	
Brak odpowiedzi	TPV/PR	1 / 10	10,0%	REALIZE	
	PR	0 / 5	0,0%	REALIZE	

Jak wspomniano w Rozdziale 1.3.1, w uzupełnieniu analizy podstawowej przeprowadzono dodatkowo analizę w populacji łącznej po wprowadzeniu wnioskowanego rozszerzenia programu, tj. z uwzględnieniem zarówno obecnych i nowych wskazań refundacyjnych dla Incivo®. W subpopulacji chorych uprzednio nieleczonych wykorzystano wyniki SVR z badania ADVANCE w podgrupie chorych z ██████████), natomiast w subpopulacji uprzednio leczonej wykorzystano wyniki skuteczności ██████████

Ponadto, ze względu na mało realistyczne oszacowania prawdopodobieństw SVR u chorych uprzednio leczonych w stadiach zwłóknienia ██████████ w ramieniu PR badania REALIZE (w szczególności chorych z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię), wynikające z niewielkiej liczebności grup, w ramach analizy wrażliwości odsetki SVR zaczerpnięto z rozszerzonej populacji obejmującej stadia zwłóknienia ██████████

Odsetki SVR rozważane w omawianych wariantach dodatkowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji (warianty analizy uzupełniającej).

Populacja	Schemat leczenia	SVR		Źródło
		r / N	%	
██████████	TPV/PR	64 / 90	71,1%	ADVANCE
	PR	26 / 106	24,5%	ADVANCE

Populacja	Schemat leczenia	SVR		Źródło		
		r / N	%			
Chorzy wcześniej leczeni, bez ograniczeń ze względu na stadium włóknienia	Nawrót	TPV/PR	121 / 145	83,4%	REALIZE	
		PR	16 / 68	23,5%	REALIZE	
	Częściowa odpowiedź	TPV/PR	29 / 49	59,2%	REALIZE	
		PR	4 / 27	14,8%	REALIZE	
	Brak odpowiedzi	TPV/PR	21 / 72	29,2%	REALIZE	
		PR	2 / 37	5,4%	REALIZE	
	[Redacted]	Nawrót	TPV/PR	67 / 81	82,7%	REALIZE
			PR	12 / 38	31,6%	REALIZE
Częściowa odpowiedź		TPV/PR	18 / 24	75,0%	REALIZE	
		PR	3 / 17	17,6%	REALIZE	
Brak odpowiedzi		TPV/PR	9 / 29	31,0%	REALIZE	
		PR	1 / 18	5,6%	REALIZE	

W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności telaprewiru, przyjmując odpowiednio dolne i górne granice 95% CI dla prawdopodobieństw SVR w ramieniu TPV/PR i zachowując podstawowe oszacowania SVR dla komparatora. Prawdopodobieństwa te przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 1.14.2).

1.6.2.3 Czas trwania leczenia przeciwwirusowego

Czas trwania leczenia przeciwwirusowego w modelu określono zgodnie ze schematami dawkowania obowiązującymi w programie lekowym, jak również określonymi w charakterystykach produktów leczniczych. Zalecana długość terapii trójlekowej jest zależna od linii leczenia i rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, jak również obecności marskości wątroby. Zasady dotyczące czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami we wnioskowanym programie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Czas trwania terapii przeciwwirusowej w programie.

Podgrupa	Czas trwania leczenia w programie	
	Telaprewir/PR	
Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez marskości	Niewykrywalne HCV RNA w 4. i 12. tyg. (eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie

Podgrupa	Czas trwania leczenia w programie	
wątroby)	Wykrywalne HCV RNA w 4. lub 12. tyg. (brak eRVR)	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz wszyscy pacjenci z marskością wątroby		Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
PR		
Wszyscy pacjenci		PR: 48 tygodni

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

Odsetki pacjentów, kwalifikujących się do skróconej terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru, zaczerpnięto bezpośrednio z badań RCT. Dane, dostępne jedynie dla populacji ITT, tj. [REDACTED]

Tabela 12. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej TPV/PR.

Parametr	EVR		Źródło
	r / N	%	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	212 / 363	58,4%	ADVANCE
Pacjenci z nawrotem	95 / 145	65,5%	REALIZE

Minimalne i maksymalne odsetki, testowane w analizie wrażliwości, przedstawiono w załączniku (Rozdział 1.14.2).

W kalkulacji średniego czasu leczenia chorych z genotypem 1 HCV uwzględniono także przedwczesne przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie terapii (związane ze stosowaniem tzw. *futility rules*). Odsetki pacjentów zaczerpnięto bezpośrednio z badań RCT dla poszczególnych trójlekowej. Uwzględniono przerwania leczenia telaprewirem w 4 tygodniu, jako

istotne dla kosztów leczenia (przerwanie leczenia w drugim punkcie czasowym, tj. 12 tygodniu, nie wpływa na koszt inhibitora proteazy a jedynie PR, zatem ma znacznie mniejsze znaczenie dla wyników analizy). Należy także dodać, że zasady *futility* określone w charakterystyce produktu leczniczego Incivo® (zgodne z programem lekowym) różniły się nieco od użytych w jednym z RCT (*REALIZE*), jednak w modelu użyto odsetków odpowiadających kryteriom wcześniejszego przerwania leczenia z ChPL/programu (tj. brak redukcji HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 tyg.), publikowanych w pracy *Adda 2013*. Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia.

Parametr	Punkt czasowy	Chorzy przerywający leczenie		Źródło
		r / N	%	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Tydz. 4	6 / 363	1,7%	<i>ADVANCE (STA TPV 2011)</i>
Pacjenci z nawrotem	Tydz. 4	1 / 138	0,7%	<i>REALIZE (Adda 2013)</i>
Pacjenci z częściową odpowiedzią	Tydz. 4	0 / 46	2,1%	<i>REALIZE (Adda 2013)</i>
Pacjenci z brakiem odpowiedzi	Tydz. 4	10 / 70	14,3%	<i>REALIZE (Adda 2013)</i>

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

- minimalne i maksymalne odsetki przerwania leczenia w ramieniu TPV/PR, ustalone w oparciu o granice 95% CI dla odsetków z badań RCT (wartości przedstawiono w załączniku, zob. Rozdział 1.14.4).
- nieuwzględnienie (w żadnej z grup) przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej (tj. założenie pełnej terapii).

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

1.6.2.4 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono najbardziej istotne ciężkie (stopnia 3. i 4.) zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia przeciwwirusowego – anemię, wysypkę i świąd. Prawdopodobieństwa poszczególnych działań niepożądanych uzyskano poprzez połączenie wyników badań RCT II i III fazy włączonych do analizy efektywności klinicznej produktu Incivo® (subpopulacja *naïve*: *ADVANCE*, *PROVE 1*, *PROVE 2*, *ILLUMINATE*, *C208*, *Kumada 2012*; subpopulacja *experienced*: *REALIZE*,

PROVE3). W oszacowaniach częstości zdarzeń niepożądanych dla telaprewiru wykorzystano dane dla grup leczenia, w których telaprewir był stosowany przez 12 tygodni w terapii trójlekowej (niezależnie od całkowitej długości leczenia), pominięto natomiast ramiona leczenia, w których telaprewir podawano przez 8 tygodni (1 grupa w *ADVANCE*) oraz schemat leczenia bez udziału rybawiryny (1 grupa w *PROVE 2*).

Obliczone prawdopodobieństwa wystąpienia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia zestawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowe dane dla pojedynczych badań i ramion leczenia przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 1.15).

Tabela 14. Częstości działań niepożądanych stopnia 3/4 dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.

Działanie niepożądane	Prawdopodobieństwo AE		Źródło obliczeń	
	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)
PR				
Anemia	1,8%	3,3%	<i>ADVANCE, Kumada 2012, PROVE 2</i>	<i>REALIZE, PROVE3</i>
Wysypka	1,0%	0%	<i>ADVANCE, PROVE 1, PROVE 2,</i>	<i>REALIZE, PROVE3</i>
Świąd	0%	0%	<i>PROVE 2</i>	<i>REALIZE</i>
Telaprewir/PR				
Anemia	7,7%	9,9%	<i>ADVANCE, Kumada 2012, PROVE 2, C208, ILLUMINATE</i>	<i>REALIZE, PROVE3</i>
Wysypka	5,6%	3,4%	<i>ADVANCE, PROVE 1, PROVE 2, C208, ILLUMINATE</i>	<i>REALIZE, PROVE3</i>
Świąd	1,8%	0,9%	<i>PROVE 2</i>	<i>REALIZE</i>

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

1.6.2.5 Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi wyróżnionymi w modelu ekonomicznym telaprewiru, przyjęte w podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść do stanów trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po pierwszym cyklu modelu, wyrażające efekt zdrowotny terapii przeciwwirusowej, jako jedyne były

zależne od rodzaju otrzymywanego leczenia i zostały omówione w oddzielnym rozdziale (zob. Rozdział 1.6.2.2).

Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej.

Przejście w modelu	Wartość	Źródło oszacowań
łagodne (zawężone do F0-F1) → umiarkowane WZW C	0,040	na podst. <i>Thein 2008</i>
łagodne (zawężone do F2) → umiarkowane WZW C	0,120	na podst. <i>Thein 2008</i>
łagodne (F0-F2, bez zawężenia) → umiarkowane WZW C *	0,064	na podst. <i>Thein 2008</i>
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094	na podst. <i>Thein 2008</i>
wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	■	Opinia eksperta
SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005	<i>Chhatwal 2013</i> (na podst. <i>Cardoso 2010</i>)
niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03	opinia eksperta + inne analizy ekonomiczne (np. <i>Bennett 1997</i>)
niewyrównana marskość wątroby → zgon związany z WZW C	0,13	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
rak wątrobowokomórkowy → przeszczepienie wątroby	■	Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów
rak wątrobowokomórkowy → zgon **	0,43	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon **	0,152	<i>Poltransplant 2013</i>
przeszczepienie wątroby (rok 2+) → zgon **	0,025	<i>Poltransplant 2013</i>

* - analizę dla populacji bez ograniczeń ze względu na stadium włóknienia przeprowadzono wyłącznie w ramach analizy uzupełniającej, zob. Rozdział 1.9

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

Prawdopodobieństwa przejść między stanami po zakończeniu terapii przeciwwirusowej są jednakowe dla wszystkich ramion modelu (tj. niezależne od rodzaju leczenia). Założono, że naturalna progresja choroby w subpopulacjach chorych wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych przeciwwirusowo tj. prawdopodobieństwa przejść między stanami są jednakowe dla ww. podgrup.

Publikowane w literaturze dane dotyczące progresji przewlekłego WZW typu C wywołanego zakażeniem wirusem HCV charakteryzują się znaczną heterogenicznością, zwłaszcza w odniesieniu do wczesnych stadiów zaawansowania choroby wątroby (*Wright 2006, Townsend 2011, Thein 2008*). Hetero-

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

Wczesne stadia przewlekłego WZW C i marskość wyrównana

Mając na uwadze istotne znaczenie oszacowań prawdopodobieństw przejść między stanami włóknienia dla wyników kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego (*Townsend 2011*), jak również ograniczenia związane z oszacowaniami progresji WZW C w publikowanych modelach ekonomicznych, celem uzyskania możliwie najbardziej wiarygodnych i obiektywnych oszacowań parametrów wejściowych modelu przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych dotyczących naturalnej progresji WZW C w bazie Pubmed oraz w piśmiennictwie odnalezionych badań.

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

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

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

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

Oszacowania prawdopodobieństw w badaniu *Thein 2008* wyznaczono metodami Markowa największej wiarygodności oraz metaregresji, w oparciu o duży przegląd systematyczny publikowanych badań oceniających progresję włóknienia choroby w przebiegu przewlekłego WZW C. Do przeglądu włączono 111 badań obejmujących n = 33 121 chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W analizie oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia zgodnie ze skalą METAVIR (np. przejście F1 → F2), przy czym do analizy włączano także wyniki przedstawione na innych skalach oceny włóknienia (m.in. na standardowej w Polsce skali Scheuera), przekształcane następnie na system oceny METAVIR. Z uwagi na istotną heterogeniczność oszacowań progresji włóknienia u chorych z WZW C obserwowaną w publikowanej literaturze, prawdopodobieństwa przejść wyznaczono w oparciu o metaanalizę badań pochodzących z przeglądu systematycznego (z wykorzystaniem modeli efektów stałych i losowych) oraz metaregresję, celem oceny wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki (metodyka badania, populacja, rok publikacji, odsetek mężczyzn, wiek w chwili zakażenia HCV, czas trwania zakażenia, odsetek chorych stosu-

jących dożylnie narkotyki, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych, nadużywanie alkoholu, genotyp, koinfekcja HIV, obecność HCV RNA).

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

Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia wątroby w skali METAANALIZA: metaanaliza i metaregresja wszystkich badań (Thein 2008).

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

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

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

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

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

Tabela 17. Współczynniki regresji dla wyróżnionych czynników prognostycznych ryzyka marskości u chorych z WZW typu C (Thein 2008).

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

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

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

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

Z uwagi na brak szczegółowych danych z rejestru SMPT dotyczących rozkładu większości czynników prognostycznych modelu w populacji polskiej, prawdopodobieństwa progresji włóknienia dla chorych z genotypem 1 HCV obliczono z wykorzystaniem średnich wartości czynników prognostycznych we włączonych badaniach (zob. Tabela 17) z wyjątkiem zmiennej „genotyp”, dla której przyjęto wartość 1 (tj. proporcję chorych z genotypem 1 równą 100%). Uzyskane prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami włóknienia u chorych z genotypem 1 HCV wyniosły odpowiednio: 0,109 (F0 → F1), 0,085 (F1 → F2), 0,120 (F2 → F3) i 0,094 (F3 → F4). W szczególności, oszacowane ryzyko przejścia do stanu marskości ze stadium włóknienia F3 jest mniejsze od średnich wartości uzyskanych w Thein 2008 dla łącznej populacji obejmującej chorych z różnymi genotypami (zob. Tabela 16), co wynika z faktu istotnego wpływu (wykazanego w jednoczynnikowej analizie regresji) genotypu 1 na spowolnienie progresji między rozważanymi stadiami (RR=0,59; Thein 2008).

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

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

Zdefiniowany w modelu stan łagodnego WZW C obejmował stopnie włóknienia F0-F2 (zarówno w skali METAVIR i Scheuera), dlatego konieczne było obliczenie rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze zbiorczego stanu F0-F2 do stanu F3 (umiarkowane WZW C). Ponieważ prawdopodobieństwo to jest zależne od wyjściowego rozkładu stadiów włóknienia F0 / F1 / F2 w stanie łagodnego WZW C, kalkulację przeprowadzono oddzielnie dla następujących populacji analizy ekonomicznej:

- chorych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera (F2)
- chorych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (F0-F1)
- bez ograniczania ze względu na stopień włóknienia wątroby.

Poniżej opisano kolejne etapy oszacowania.

W pierwszym z wyminenionych przypadków (populacja z wyjściowym włóknieniem w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera), stan łagodnego WZW C w modelu jest tożsamy z F2, co oznacza, że prawdopodobieństwo progresji ze stanu łagodnego do umiarkowanego WZW C jest równe prawdopodobieństwu przejścia F2 -> F3, tj. 0,120 (Thein 2008).

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

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

Analogiczny rozkład w subpopulacji chorych z wyjściowym włóknieniem w stadium 0 lub 1 wyznaczono jak powyżej, przy czym udział stadium F2 ustalono na poziomie 0%.

$$x_{rok\ 0} = [F0\ F1\ F2\ F3]_{rok\ 0} = [13\% \ 87\% \ 0\% \ 0\%]$$

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

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

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

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

Symulację przeprowadzono do momentu wystąpienia stadium włóknienia F3 u co najmniej 50%, tj. do 11 roku (populacja całkowita) oraz 18 roku (populacja z wyjściowym włóknieniem F0-F1). Rozkład przebywania w poszczególnych stanach włóknienia w kohorcie w tych punktach czasowych wynosił odpowiednio:

$$\text{Z wyjściowym F0-F2: } [F0\ F1\ F2\ F3]_{rok\ 11} = [2\% \ 19\% \ 27\% \ 52\%].$$

$$\text{Z wyjściowym F0-F1: } [F0\ F1\ F2\ F3]_{rok\ 18} = [2\% \ 22\% \ 25\% \ 52\%].$$

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

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

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

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

Analogicznie obliczone prawdopodobieństwo progresji ze stanu łagodnego WZW C, zawężonego do stadiów F0-F1, do umiarkowanego WZW C (stadium F3) wynosi 0,040.

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

W wariantach minimalnych prawdopodobieństw wykorzystano oszacowania użyte w analizach przygotowanych dla NICE, specyficzne dla warunków brytyjskich (*Wright 2006, Shepherd 2007*), wynoszące odpowiednio 0,025 (łagodne \rightarrow umiarkowane WZW C) i 0,037 (umiarkowane WZW C \rightarrow marskość). Wartości te pochodzą z analizy kohorty obejmującej 373 chorych z łagodnym WZW C (w tym 109 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV), leczonych w szpitalu St. Mary's Hospital między 1990 a 2001 rokiem. Stany łagodnego i umiarkowanego włóknienia oraz marskości określano w oparciu o skalę Ishaka (odpowiednio: F0-F2, F3-F5 i F6).

Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości u chorych z umiarkowanym WZW typu C przyjęto na poziomie 0,135/rok. Oszacowanie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej leczenia przeciwwirusowego w Szwecji *Lidgren 2007* (pierwotne dane pochodzą z badania naturalnego przebiegu WZW C *Poynard 1997; N=2235*). Wartość 0,135 obliczono jako średnią z przedstawionych w *Lidgren 2007* prawdopodobieństw zależnych od płci (0,154 dla mężczyzn i 0,111 dla kobiet) ważoną odsetkami mężczyzn i kobiet w polskiej populacji zgodnie z wynikami analizy danych z ośrodków objętych rejestrem SMPT (55% mężczyzn; *Aestimo 2012a*). Prawdopodobieństwo przejścia z łagodnego do umiarkowanego stadium włóknienia w wariantcie maksymalnym oszacowano na 0,052/rok (populacja zawężona do F0-F1) oraz 0,135 (populacja F2), w oparciu o metodę zastosowaną w analizie podstawowej przy założeniu prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia F0-F3 równego 0,135 (*Lidgren 2007; zob. powyżej*).

Zaawansowana choroba wątroby – marskość niewyrównana i rak wątrobowokomórkowy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oszacowane roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi zatem:

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

Przeszczepienie wątroby

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

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

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

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

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

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

Tabela 18. Odsetki pacjentów z HCV wśród chorych na HCC.

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

Ekspert	Roczne odsetki chorych z HCC i HCV, u których wykonuje się przeszczepienie wątroby
█	█

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

W opinii większości polskich ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym dotyczącym epidemiologii i leczenia przewlekłego WZW typu C (*Aestimo 2012c*), prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby wśród chorych z niewyrównaną marskością wątroby w przebiegu WZW C jest niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów w Polsce leczonych z powodu niewyrównanej marskości wątroby na tle zakażenia HCV. █ podaje, iż na terenie Dolnego Śląska odsetek ten wynosi █, co zgodne jest z wartością raportowaną w większości badań ekonomicznych odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, wynoszącą 3,1% (zob. Tabela 21). Oszacowanie to przyjęto w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej.

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

Tabela 20. Wyniki przeszczepienia wątrób (n=2 489) pobranych od zmarłych dawców w latach 1998-2012 w Polsce (*Poltransplant 2013*).

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

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

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

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

Roczne ryzyko zgonu w kolejnych latach po przeszczepieniu wątroby obliczono poprzez dopasowanie funkcji wykładniczej do danych obserwacyjnych Poltransplantu (prawdopodobieństw przeżycia w 2, 4 i 9 roku, licząc od 2 roku po przeszczepieniu; zob. Tabela 20) w programie Microsoft Excel. Dopasowania funkcja miała postać $S(t) = e^{-0,02564 \cdot t}$, zatem roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi:

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

Przegląd analiz ekonomicznych

Przegląd danych dotyczących naturalnej progresji przewlekłego WZW typu C uzupełniono o zestawienie prawdopodobieństw przejść użytych w analizach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby wcześniejszego raportu dla produktu Incivo® (zob. **Tabela 21**). Dane z badań ekonomicznych posłużyły m.in. do określenia zakresów wartości parametrów modelu w analizie wrażliwości.

Badanie:	Prawdopodobieństwa przejścia																
	Ze stanu:	Łagodne WZW C					Umiarkowane WZWC		Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość			HCC	Przeszczep ^{Przeszczep} (1 rok) (2+ rok)		
	Do stanu:	Umiarkowane WZWC					Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość		HCC	Prze- szczep	Zgon	Zgon	Zgon		
	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70	≥80											
Salomon 2003	K	2,8%	6,5%	11,4%	15,4%	21%	#				b.d.	b.d.	30,6%		43,3%	b.d.	b.d.
	M	5,4%	12,5%	22,1%	30,1%												
Shepherd 2004		b.d.					1%	1,6%	*	b.d.		1%	75%		80%	b.d.	b.d.
Lidgren 2007	K						11,1%										
	M						15,4%										
Sullivan 2004																	
Younossi 1999		b.d.					7,3% ^{##}			3,9%							
Annemans 2004										1,4%			12,9%		42,7%	21%	5,7%
Orlewska 2003											1,4%		3,1%				
Gerkens 2007	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%												
Yeh 2007	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70			0,4%					68% 40%		43,3%	14%	5%
	M	5,4%	12,5%	22,1%	30,1%			1,1%	2,1%				40% 13%				
								2,5%				11%					
Shepherd 2007		2,5%					3,7%	3,9%		1,4%		2%	13%		43%	21%	5,7%
Grieve 2002		6%					6%	4%		b.d.	1%	3%	\$		\$	b.d.	b.d.

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

1.6.2.6 Umieralność z dowolnej przyczyny

Jak wspomniano w poprzednich podrozdziałach, poza zwiększonym ryzykiem zgonu związanego z powikłaniami zaawansowanego WZW C (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy, stan po przeszczepieniu wątroby; zob. *Tabela 15*), w każdym stanie zdrowotnym modelu uwzględniono

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

Tabela 22. Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w Polsce w 2013 r. (GUS 2014).

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

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

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

1.6.2.7 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

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

1.6.2.7.1 Przegląd systematyczny

Wykonany przegląd stanowi aktualizację przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach wcześniejszej analizy ekonomicznej produktu leczniczego Incivo® z 2012 roku. Analiza, stanowiąca element wniosku o objęcie refundacją leku Incivo®, została zweryfikowana przez AOTM w 2012 r. (AOTM-RK-4351-1/2012).

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

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

Tabela 23. 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

Nr	Zapytania (kwerendy)
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 24. 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 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.

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

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.

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

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

Kryteria włączenia i wykluczenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w tabeli.

Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przebiegu pWZW C.

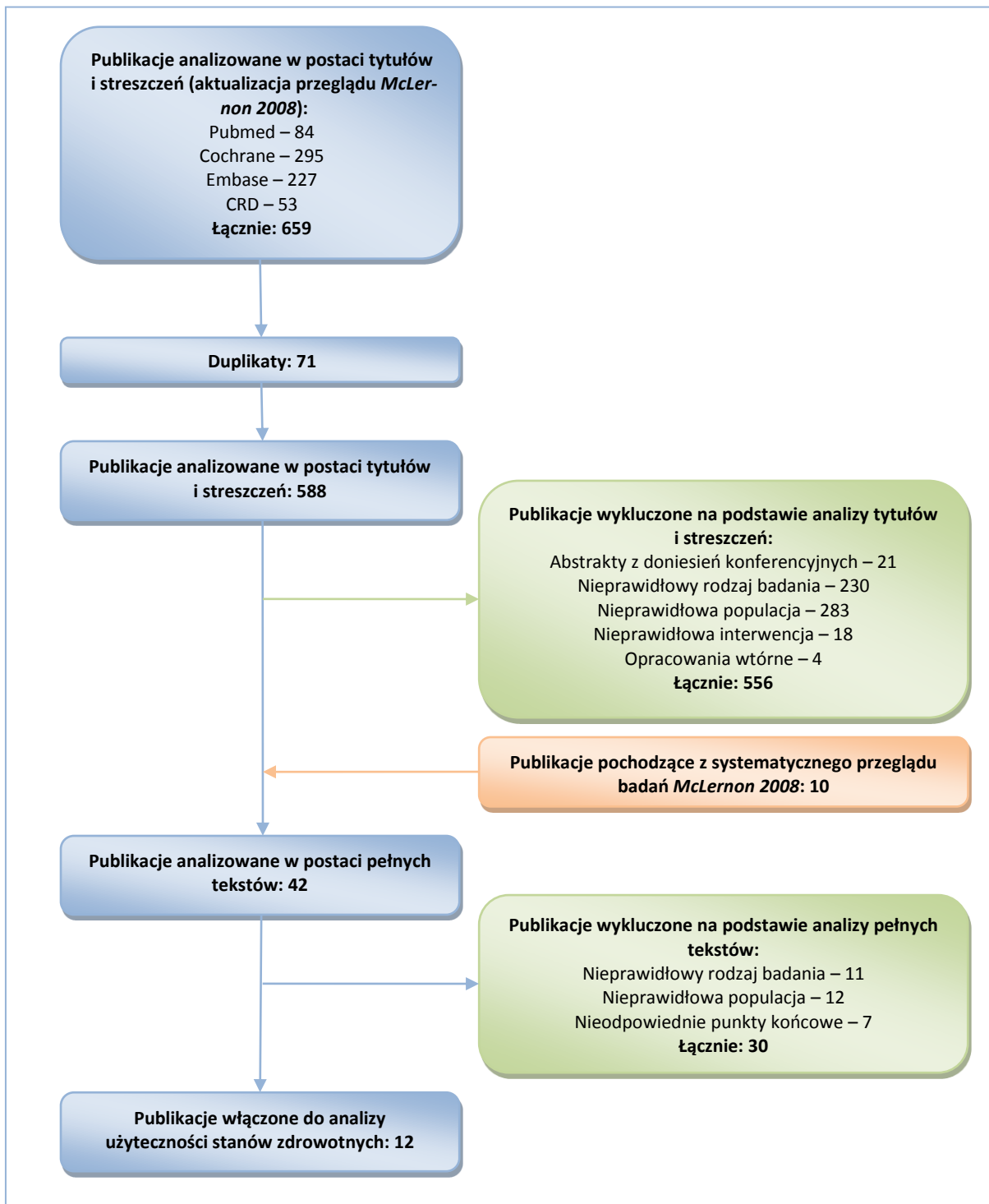
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (bez koinfekcji HIV)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	publikacje przeglądowe; badania, w których opisane użyteczności nie zostały oryginalnie obliczone, lecz jedynie przytoczone lub zaczerpnięte z danych literaturowych
Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu

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

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

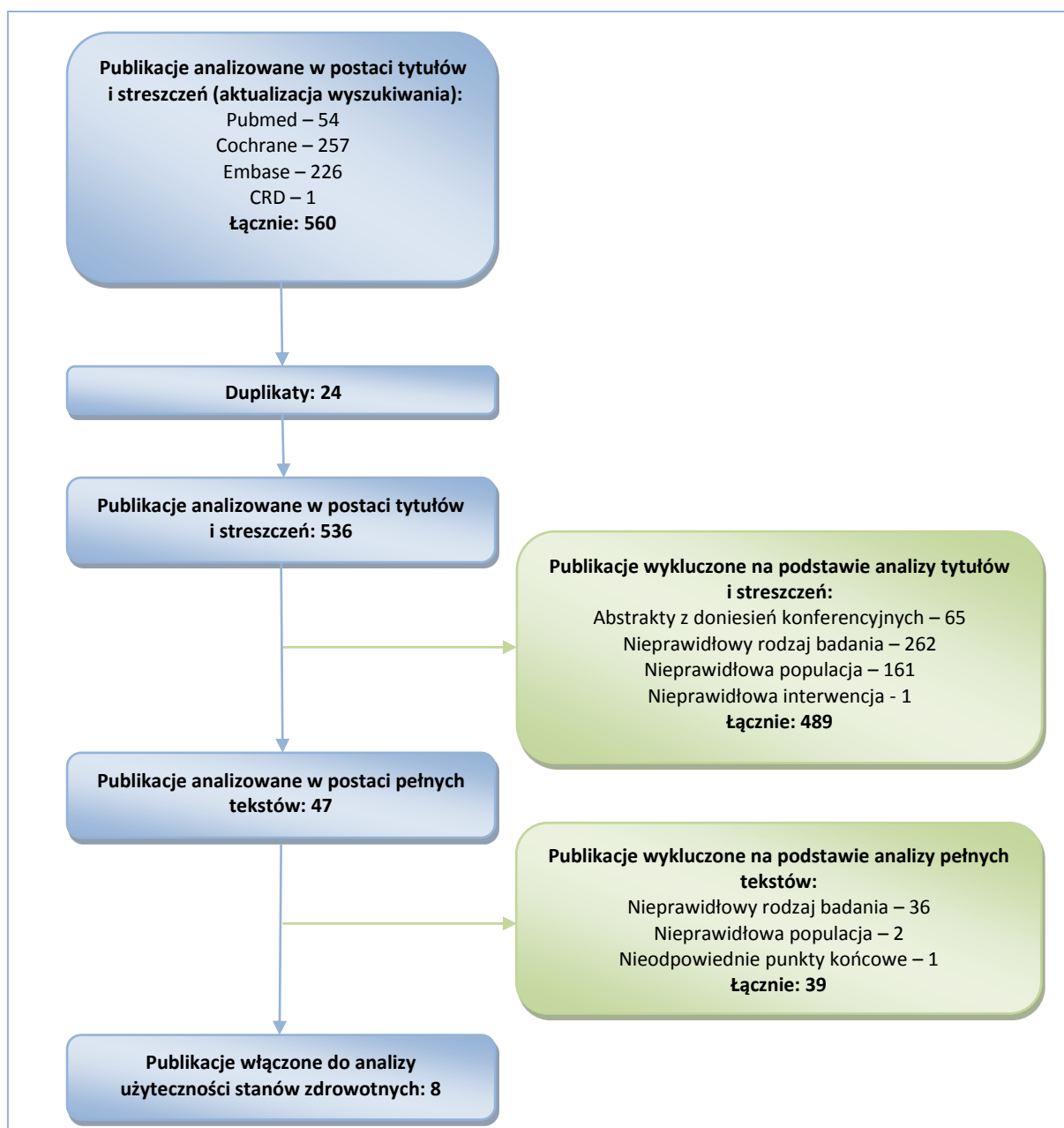
Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

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



W dniu 7 listopada 2014 roku została wykonana aktualizacja wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Na poniższym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces aktualizacji wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

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



W wyniku aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano 560 publikacji (w tym 24 duplikaty), z czego kryteria włączenia do przeglądu spełniło dodatkowo 8 publikacji: *El Houry 2014*, *Stepanova 2014*

(dodatkowo abstrakt konferencyjny: *Younossi 2013*), *Younossi 2014*, *Turnes 2013*, *Samp 2014*, *Sherman 2013* oraz *Scalone 2013* (patrz: Tabela 28).

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

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

W badaniu *Chong 2003* oceniono użyteczności bezpośrednio u chorych zarażonych wirusem HCV stosując alternatywne techniki pomiarowe: *Visual Analog Scale* (VAS), metodę loterii (*Standard Gamble*; SG) oraz kwestionariusze *Health Utility Index Mark 3* (HUI 3) i *EuroQol Index* (EQ_{Index}). 193 pacjentów biorących udział w badaniu sklasyfikowano na podstawie stopnia zaawansowania choroby. W ten sposób wyróżniono 7 stanów zdrowotnych, dla których dokonano pomiaru użyteczności: 1) brak biopsji (lub biopsja bez oznak marskości wykonana ponad 2 lata przed badaniem), 2) łagodna i umiarkowana postać WZW C, 3) wyrównana marskość wątroby, 4) niewyrównana marskość, 5) rak wątrobowokomórkowy (HCC), 6) przeszczep wątroby oraz 7) SVR po terapii IFN \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 pacjentów z HCV zostało przebadanych przez jednego doświadczonego badacza. Dane pacjentów z koinfekcją HIV oraz chorych po przeszczepie wątroby analizowano oddzielnie. Użyteczności oszacowano dla następujących stanów zdrowotnych: 1) biopsja wątroby bez oznak marskości, 2) biopsja wątroby potwierdzająca marskość, 3) wyrównana marskość z normalnym lub zbliżonym do normalnego stężeniem ALT, 4) wyrównana marskość z podwyższonym stężeniem ALT, 5) niewyrównana marskość, 6) wyrównana marskość, w trakcie leczenia IFN α \pm RBV, 7) wyrównana marskość, wcześniej leczenia IFN α \pm RBV, 8) po przeszczepie wątroby oraz 9) HCV z koinfekcją HIV.

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

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

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

W publikacji *Björnsson 2009* przedstawiono ocenę jakości życia chorych w różnych stadiach zaawansowania przewlekłego WZW typu C. Analizę przeprowadzono w grupie 472 chorych, w tym 339 z zakażeniem HCV (w tym 158 z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby, 76 z wyrównaną marskością wątroby, 53 z marskością niewyrównaną, 52 bez marskości po uzyskaniu SVR) oraz 133 osób z grup kontrolnych bez infekcji HCV (32 z marskością wyrównaną i 101 z marskością 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 negatywizację wirerii, 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 wirerii. Pacjenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariuszy osobiście w szpitalu, przesłanie ich drogą elektroniczną lub też telefonicznie uzupełnienie poprzez ankietera.

Badanie *Lidgren 2007* jest analizą farmakoekonomiczną kosztów-użyteczności zastosowania różnych strategii terapii WZW C opartych na pegyelowanym interferonie oraz rybawirynie, w zależności od genotypu wirusa. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) przewlekłe WZW typu C, 2) wyrównana marskość wątroby, 3) marskość niewyrównana, 4) rak wątrobowokomórkowy, 5) pierwszy rok po przeszczepie wątroby, 6) kolejne lata po przeszczepie wątroby.

Wykorzystane w modelu użyteczności dla stanu przewlekłego WZW typu C pochodziły z ankietowego badania, przeprowadzonego przy użyciu kwestionariusza SF-36 wśród 147 chorych z populacji szwedzkiej, przy czym wyniki na skali SF-36 przekształcono na miarę użyteczności w oparciu o uprzednio publikowany model (*Lundberg 1999*). Dane dotyczące pozostałych stanów zdrowotnych występujących w modelu zostały odnalezione w ramach przeglądu literatury.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowotnych występujących w WZW typu C pochodzące z badań włączonych do przeglądu *McLernon 2008* oraz z badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukania pierwotnego (na dzień 28.02.2012 rok) oraz późniejszej aktualizacji systematycznego przeglądu pierwotnych badań dotyczących oceny użyteczności stanów zdrowotnych występujących w WZW C w dniu 7 listopada 2014 roku.

Tabela 28. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.

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

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

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

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

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

^ terapia sofosbuvir + pegylated interferon + ribavirin;

^^Terapia IFN +RBV przez 24 tyg.;

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

⁶ stopień ciężkości choroby nie został określony.

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

Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przewlekłego WZW typu C wskazują generalnie na obniżoną jakość życia chorych w zaawansowanych stadiach choroby wątroby oraz podczas trwania terapii przeciwwirusowych, choć zakres redukcji użyteczności uzyskiwany w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. Szczególnie niskie wartości użyteczności w zaawansowanych stanach choroby pochodzą z oszacowań ekspertów (*Dusheiko 1995, Wong 1998*), podczas gdy badania jakości życia w populacji chorych z WZW C wskazują na słabszy – w porównaniu z oceną ekspertów – związek między użytecznością a stanem klinicznym. Istotną korelację między zaawansowaniem choroby a użytecznością zaobserwowano m.in. w badaniu *Siebert 2001*, choć jedynie w ocenie za pomocą EQ-5D i RS. Z kolei w badaniu *Björnsson 2009* nie wykazano różnic w jakości życia między chorymi zakażonymi HCV a pacjentami wyleczonymi (z SVR), a numeryczne różnice w indeksach użyteczności EQ-5D między poszczególnymi stanami były względnie niewielkie. Podobnie mniej znaczący, niż wynikałoby z pierwotnych oszacowań bazujących na opiniach ekspertów, wpływ stopnia zaawansowania choroby na ogólną użyteczność obserwowano w badaniach *Chong 2003, Hsu 2009* i *Hsu 2012* wskazując, że obniżenie użyteczności wyjaśniane jest przede wszystkim czynnikami demograficznymi (wiek), społecznymi (dochody, stan cywilny) oraz współwystępowaniem innych chorób. W 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 1998*, a zakres podanych wartości był szeroki (0,82-0,98 dla łagodnego WZW C, 0,72-0,92 dla umiarkowanego WZW C). Dodatkowe ograniczenia oszacowań u chorych z SVR wynikają z metody pomiaru (panel ekspertów; *Wong 1998*) lub krótkiego horyzontu obserwacji i bardzo nielicznej próby badanych (*Wright 2006*). W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono oddzielnego oszacowania użyteczności u chorych wyleczonych z marskością wątroby.

1.6.2.7.2 Wartości przyjęte w modelu – faza leczenia przeciwwirusowego

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

Redukcję użyteczności w okresie leczenia obliczano dla każdego z ramion leczenia użyteczności wyjściowej (w dniu 1.) ze średnim HRQoL w okresie leczenia (w tyg. 4-48), oddzielnie dla subpopulacji *naïve* i *experienced*.

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

Leczenie	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>naïve</i>)			Pacjenci wcześniej lečení (<i>experienced</i>)		
	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Źródło	Zmiana wzgl. <i>baseline</i>	Zmiana wzgl. PR	Źródło
TPV/PR	-0,102	0,007	<i>ADVANCE (STA TPV 2011)</i>	-0,154	-0,028	<i>REALIZE (STA TPV 2011)</i>
PR	-0,109			-0,126		

* średnia ważona odwrotnością wariancji

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

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

Bezwzględne wartości użyteczności w fazie leczenia przeciwwirusowego obliczano jako sumę użyteczności podstawowych (tj. bez leczenia) dla danego stopnia włóknienia, wynoszące odpowiednio

0,77 (F0/F2), 0,66 (F3) i 0,55 (F4), oraz zmiany użyteczności w okresie leczenia. Zestawienie wartości w analizie podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Zestawienie użyteczności w pierwszych 48 tygodniach modelu.

Stadium zwłóknienia	Wartość baseline (bez leczenia)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (<i>naïve</i>)		Pacjenci wcześniej leczeni (<i>experienced</i>)	
		TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
F0-F2	0,77	0,668	0,661	0,616	0,644
F3	0,66	0,558	0,551	0,506	0,534
F4	0,55	0,448	0,441	0,396	0,424

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

Użyteczność w tygodniach 48-72 (tj. od zakończenia leczenia do oceny SVR) obliczano jako średnią z użyteczności stanów F0-F2 (0,77), F3 (0,66) i F4 (0,55), ważoną wyjściowym rozkładem zwłóknienia w kohorcie modelu (zob. [Tabela 7](#)). Liczba QALY zgromadzona w tym przedziale czasowym jest zatem jednakowa dla porównywanych schematów leczenia.

1.6.2.7.3 Wartości przyjęte w modelu – faza naturalnej progresji choroby

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

- Dane dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłym WZW typu C w populacji polskiej nie są dostępne;
- Stadia przewlekłego WZW typu C, dla których szacowano użyteczności, w największym stopniu spośród zidentyfikowanych badań odpowiadały stanom zdrowotnym niniejszego modelu;
- Pomiaru użyteczności dokonano w oparciu o badanie na próbie chorych na przewlekłe WZW typu C (badanie RCT i oddzielne badanie obserwacyjne), podczas gdy w większości (zwłaszcza

starszych) analiz ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego użyteczności pochodzący z mniej wiarygodnych oszacowań ekspertów;

- Użyteczności szacowano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, opartej na preferencjach (i w związku z tym szeroko wykorzystywanej w analizach kosztów-użyteczności) miary jakości życia związanej ze zdrowiem;
- Badanie stanowiło źródło danych dotyczących użyteczności w większości najnowszych analiz kosztów-użyteczności, w tym analiz ekonomicznych terapii przeciwwirusowej przeprowadzonych dla NICE (*Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*).

Zestawienie wartości wykorzystanych w wariancie podstawowym analizy przedstawia **Tabela 31**.

Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowotnych wykorzystane w modelu.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
SVR z łagodnego WZW C	0,82	
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	Założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. <i>Hartwell 2011</i> i <i>Wright 2006</i>)
SVR z marskości wątroby	0,60	
Łagodne WZW C (F0-F2)	0,77	<i>Wright 2006</i>
Umiarkowane WZW C (F3)	0,66	<i>Wright 2006</i>
Marskość wątroby (F4)	0,55	<i>Wright 2006</i>
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	<i>Wright 2006</i>
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	<i>Wright 2006</i>
Przeszczep wątroby	0,45	<i>Wright 2006</i>
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	<i>Wright 2006</i>

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

Tabela 32. Minimalne i maksymalne użyteczności stanów zdrowotnych rozważane w analizie wrażliwości.

Stan zdrowotny	Podstawowa użyteczność	Min. użyteczność	Max. użyteczność	Źródło obliczeń
SVR z łagodnego WZW C	0,82	0,79	0,85	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczno-

Stan zdrowotny	Podstawowa użyteczność	Min. użyteczność	Max. użyteczność	Źródło obliczeń
				ści o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	0,65	0,77	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
SVR z marskości wątroby	0,60	0,49	0,71	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
Łagodne WZW C	0,77	0,74	0,80	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=185), średniej (0,77) i SD (0,22)
Umiarkowane WZW C	0,66	0,60	0,72	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=71), średniej (0,66) i SD (0,25)
Wyrównana marskość wątroby	0,55	0,44	0,66	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=40), średniej (0,55) i SD (0,34)
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	0,40	0,50	95% CI; ponieważ w publikacji <i>Wright 2006</i> oraz w pierwotnym źródle danych (<i>Ratcliffe 2002</i>) nie przedstawiono miar rozrzutu wokół średnich dla podgrupy chorych z WZW typu C (N=64), przedziały ufności oszacowano przyjmując odchylenie standardowe na poziomie SD dla wartości EQ-5D (po 24 mies. obserwacji po przeszczepie) w łącznej grupie badanych (N=209); odchylenie to, obliczone na podstawie liczebności i 95% CI, wyniosło 0,22
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	0,40	0,50	
Przeszczep wątroby	0,45	0,40	0,50	
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	0,62	0,72	

1.6.2.8 Parametry kosztowe

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

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

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

Zgodnie z przyjętą perspektywą, ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania

- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

W analizie bez uwzględnienia RSS, ceny leków przeciwwirusowych przyjmowano na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 r. (MZ 22/10/2014).

W wariantach z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka, cenę produktu Incivo® założono na poziomie [REDACTED] za opakowanie (zgodną z proponowanym RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 34. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Grupa leków	Lek	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			Urzędowa (wariant bez RSS)	Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Telaprewir	42 tabl. × 375 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
	Peginterferon alfa-2a	1 × 180 mcg	850,50 zł	[REDACTED]
		1 × 50 mcg	311,85 zł	[REDACTED]
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2b	1 × 80 mcg	498,96 zł	[REDACTED]
		1 × 100 mcg	623,70 zł	[REDACTED]
		1 × 120 mcg	748,44 zł	[REDACTED]
		1 × 150 mcg	935,55 zł	[REDACTED]

Grupa leków	Lek	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			Urzędowa (wariant bez RSS)	Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)
Rybawiryna	Copegus®	168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	■
	Rebetol®	140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	■

1.6.2.8.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków

Telaprewir (Incivo®) jest stosowany doustnie w postaci tabletek. Produkt Incivo® należy podawać w dawce 1 125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) dwa razy na dobę, lub alternatywnie 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z posiłkiem (całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg). Jednostkowe opakowanie produktu leczniczego Incivo® (42 tabl.) odpowiada tygodniowej terapii jednego chorego.

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

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

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

Tabela 35. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.

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

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

Tabela 36. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.

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

Tabela 37. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.

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

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

Poniżej zestawiono koszty leków przeciwwirusowych w przeliczeniu na terapię tygodniową, kolejno w wariacie z uwzględnieniem (Tabela 38) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 39).

Tabela 38. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Telaprewir	375 mg	██████	2 250 mg/d.	██████	██████
	Peginterferon alfa-2a	180 mcg	██████	180 mcg/tydz.	█	██████
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2b	50 mcg	██████	Zależna od masy ciała (Tabela 36)	█	██████
		80 mcg	██████			
		100 mcg	██████			
		120 mcg	██████			
		150 mcg	██████			
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	██████	Zależna od masy ciała (Tabela 37)	██████	██████
	Rebetol®	200 mg	██████		██████	██████

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Tabela 39. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Telaprewir	375 mg	██████	2 250 mg/d.	██████	██████
	Peginterferon alfa-2a	180 mcg	698,24 zł	180 mcg/tydz.	-	850,50 zł
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2b	50 mcg	311,85 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 36)	-	699,11 zł *
		80 mcg	498,96 zł			
		100 mcg	623,70 zł			

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
		120 mcg	748,44 zł			
		150 mcg	935,55 zł			
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł	(Tabela 37)	61,07 zł	427,47 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

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

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

1.6.2.8.1.3 Koszty pełnej terapii przeciwwirusowej

W poniższej tabeli przedstawiono koszty pełnej terapii przeciwwirusowej (bez uwzględnienia przerwania leczenia), obliczone na podstawie kosztów tygodniowych leków i schematów dawkowania określonych w programie lekowym, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Tabela 38) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 39).

Tabela 40. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	PI	Peg-IFN	Rybawiryna	łącznie
Telaprewir/PR				
TPV12PR24	■	■	■	■
TPV12PR48	■	■	■	■
PR				

Schemat leczenia	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	PI	Peg-IFN	Rybawiryna	łącznie
PR48	■	■	■	■

Tabela 41. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	PI	Peg-IFN	Rybawiryna	łącznie
Telaprewir/PR				
TPV12PR24	■	■	■	■
TPV12PR48	■	■	■	■
PR				
PR48	■	■	■	■

Ze względu na fakt, że:

- zalecany czas trwania terapii trójlekowej jest zależny od linii leczenia, rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię oraz obecność marskości wątroby,
- u chorych z niewystarczającą odpowiedzią podczas terapii, leczenie jest przedwczesnie przerywane (tzw. reguły *futility*),
- u części chorych leczonych TPV istnieje możliwość skróconej terapii (schemat RGT),

obliczany w modelu średni koszt poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego stanowi w praktyce wypadkową przedstawionych kosztów pełnej terapii. Koszt ten obliczano w oparciu o przedstawione schematy leczenia (zob. [Tabela 11](#)) z uwzględnieniem wyjściowej struktury włóknienia, odsetków chorych spełniających kryteria skróconej terapii RGT ([Tabela 12](#)) oraz przerywających terapię z powodu niewystarczającej odpowiedzi ([Tabela 13](#)). Przykładowo, średni koszt stosowania interferonów i rybawiryny w schemacie TPV/PR jest nieco niższy w subpopulacji z wyjściowym włóknieniem F0-F1 w porównaniu z subpopulacją z wyjściowym włóknieniem w stopniu co najmniej 2, gdyż udział chorych z marskością (wymagających pełnej 48-tygodniowej terapii PR) w podgrupie F0-F1 jest zerowy.

W przypadku populacji pacjentów uprzednio leczonych, koszt leczenia obliczano oddzielnie dla subpopulacji z nawrotem, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi i wazono proporcją chorych z poszczególnym typem odpowiedzi (zob. [Tabela 8](#)).

1.6.2.8.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie

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

Tabela 42. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.

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

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

Monitorowanie leczenia w programie, zarówno dla terapii dwu- jak i trójlekowej, obejmuje wykonanie badań diagnostycznych w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12, i następnie co 4 tygodnie aż do ukończenia terapii. Dodatkowo u wszystkich chorych uwzględniano koszt wizyty kwalifikującej do programu oraz wizyty po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W analizie przyjęto, że koszt wizyty związanej z monitorowaniem leczenia w programie będzie odpowiadał wycenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004) z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 57/2014), wynoszącej 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.

Tabela 43. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.

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

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

Tabela 44. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii.

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

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

1.6.2.8.3 Koszty działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – wysypki, świądu i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Metodologię i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*). Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

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

Tabela 45. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.

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

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

1.6.2.8.4 Koszty stanów zdrowotnych

Roczne koszty leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu (z wyjątkiem kosztów procedury przeszczepienia wątroby, obliczanych w oparciu o dane w Poltransplantu) oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Ankiety wykonano pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (AOTM-RK-4351-1/2012). Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków odzwierciedlające stan na 2011 rok. Szczegółowy opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (Aestimo 2012b).

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

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

Tabela 46. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.

Stan zdrowotny modelu	Perspektywa wspólna (płatnik publiczny i pacjent)	Perspektywa płatnika publicznego
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	████████	████████
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	████████	████████
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	████████	████████
Łagodne WZW C (SVR)	████████	████████
Umiarkowane WZW C (SVR)	████████	████████
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	████████	████████
Niewyrównana marskość wątroby	████████	████████
Rak wątrobowokomórkowy	████████	████████

Stan zdrowotny modelu	Perspektywa wspólna (płatnik publiczny i pacjent)	Perspektywa płatnika publicznego
Przeszczep wątroby (1 rok)	[Redacted]	[Redacted]
Przeszczep wątroby (2 rok)	[Redacted]	[Redacted]

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

1.6.3 Podsumowanie założeń modelu

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

Tabela 47. Najważniejsze założenia modelu ekonomicznego dotyczące oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
Model dla genotypu 1 HCV		
Równoważna efektywność kliniczna schematów z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a oraz peginterferonu alfa-2b	Badania RCT <i>head-to-head</i> , wytyczne EASL	<i>IDEAL (McHutchison 2009)</i> <i>EASL 2014</i>
U chorych uzyskujących SVR występuje poprawa wyjściowego HRQoL (użyteczności)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TPV/BOC 2011</i>
W analizie podstawowej, koszty i efekty modelowano przy założeniu schematu dawkowania zgodnego z programem lekowym oraz ChPL	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Odsetki chorych kwalifikujących się do skróconej terapii trójlekowej (RGT) zaczerpnięto bezpośrednio z osiowych badań RCT III fazy	Zgodnie z odsetkami eRVR, pochodzącymi z badań RCT	<i>ADVANCE</i> <i>REALIZE</i>
W okresie leczenia u pacjentów występuje utrata użyteczności spowodowana występowaniem działań niepożądanych	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TPV/BOC 2011</i>
Schematy monitorowania leczenia określono zgodnie z programem lekowym	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Koszty w stanach SVR (F0/F2) i SVR (F3) naliczono w pierwszym roku po zakończeniu leczenia. Koszty SVR u pacjentów z wyjściową marskością uwzględniono przez	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i>

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
5 lat po zakończeniu terapii		
Roczne koszty stanów zdrowotnych w fazie naturalnej progresji były jednakowe w porównywanych grupach (tj. niezależne od rodzaju otrzymywanej terapii przeciwwirusowej); podobnie, prawdopodobieństwa przejść w modelu (za wyjątkiem prawdopodobieństwa uzyskania SVR, stanowiącego specyficzny dla danej grupy efekt leczenia) i użyteczności stanów zdrowia po zakończeniu terapii były wspólne dla wszystkich rozważanych w modelu strategii.	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i>

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

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

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

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

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

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

Tabela 49. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Ponieważ celem raportu jest przede wszystkim ocena zasadności finansowania telaprewiru we wskazaniach, o które wnioskowane jest poszerzenie programu z udziałem Incivo®, populację docelową w analizie podstawowej stanowią dorośli pacjenci z genotypem 1 HCV:</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Interwencja	Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie telaprewiru (produkt leczniczy Incivo®) w terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (schemat TPV/PR).
Komparatory	Komparator dla strategii TPV/PR w populacji docelowej stanowi schemat dwulekowy z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny (PR).
Wyniki zdrowotne	<p>Główną miarę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w analizie efektywności klinicznej stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 24 tygodniach po zakończeniu leczenia (<i>Incivo AK 2014</i>).</p> <p>Wyniki skuteczności krótkookresowej, uzyskane w horyzoncie badań RCT, ekstrapolowano na horyzont dożywności poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (<i>MZ 02/04/2012</i>) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p>
Technika analityczna	Porównawczą analizę telaprewiru ze standardową terapią dwulekową (PR) przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór analizy kosztów-użyteczności uzasadniają istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej między schematem z udziałem telaprewiru a terapią standardową oraz wpływ leczenia przeciwwirusowego na jakość i długość życia chorych.
Perspektywa analizy	W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.
Horyzont czasowy	<p>Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są z reguły odległe. W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywności, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (<i>AOTM 2010</i>).</p> <p>Horyzont dożywności oznacza, że obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do</p>

Parametr	Wyjaśnienie
	zgonu, maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.
Dyskontowanie	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p> <p>Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model kosztów-użyteczności skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, wykorzystany uprzednio na potrzeby raportu HTA dla symeprewiru (Olysio®), innego leku przeciwwirusowego wytwarzanego przez Wnioskodawcę.</p> <p>Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) ➤ Faza naturalnej progresji choroby, zależna od efektu zdrowotnego (SVR) leczenia przeciwwirusowego, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa). <p>Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 72 tygodni (do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok.</p> <p>Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Łagodne WZW typu C, obejmujące stopnie od F0 do F2 ➤ Umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia ➤ Wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej). <p>W zależności od wyników skuteczności klinicznej (prawdopodobieństw SVR) porównywanych strategii, po zakończeniu fazy leczenia modelowanie przechodzi do fazy naturalnej progresji, w której wyróżniono następujące stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SVR z łagodnego WZW C ➤ SVR z umiarkowanego WZW C ➤ SVR z marskości wątroby ➤ Łagodne WZW C (F0-F2) ➤ Umiarkowane WZW C (F3) ➤ Marskość wątroby (F4) ➤ Niewyrównana marskość wątroby ➤ Rak wątrobowokomórkowy ➤ Przeszczep wątroby ➤ Stan po przeszczepie wątroby ➤ Zgon. <p>Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w fazie po zakończeniu leczenia określono w oparciu o publikowane badania dotyczące naturalnej progresji WZW C.</p> <p>Analiza miała charakter deterministyczny (tj. parametry modelu nie były określone rozkładami prawdopodobieństwa) i kohortowy (nie przeprowadzono symulacji indywidualnych pacjentów).</p>
Struktura modelu	<p>Celem odzwierciedlenia warunków rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, charakterystykę wyjściową chorych z pWZW C, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ cechy demograficzne (średni wiek, masa ciała, struktura płci) ➤ rozkład stopni zaawansowania włóknienia (łagodne - F0-F2 /umiarkowane - F3 /marskość - F4) ➤ strukturę typów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w populacji uprzednio leczonych (nawrót / częściowa odpowiedź / brak odpowiedzi) <p>określono w oparciu o cechy demograficzno-kliniczne dorosłych chorych z WZW typu C leczonych w trzech polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT (n=813).</p> <p>W analizie dla subpopulacji chorych z wyjściowym włóknieniem w stopniu 0 lub 1 wg Scheuera, rozkład stanów zaawansowania włóknienia wynikał bezpośrednio z definicji populacji (łagodne = 100%; umiarkowane i marskość = 0%).</p>
Charakterystyka początkowa kohorty	<p>Prawdopodobieństwa uzyskania SVR dla porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego u chorych z genotypem 1 HCV pochodziły z osiowych badań klinicznych dla telaprewiru, włączonych do analizy efektywności klinicznej. Zgodnie z definicją populacji docelowej, wykorzystano wyniki skuteczności klinicznej w następujących podgrupach badań RCT:</p>
Skuteczność kliniczna	

Parametr	Wyjaśnienie
	<p>związane z wykonaniem programu” o wycenie 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.</p> <p>Koszty jednostkowe działań niepożądanych oraz roczne koszty stanów zdrowotnych obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo® z 2012 roku. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. <i>Consumer Price Index</i>). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego.</p> <p>W obliczeniach kosztów działań niepożądanych dla poszczególnych strategii leczenia wykorzystano częstości AEs pochodzące z badań RCT II i III fazy z udziałem telaprewiru.</p>
Ocena użyteczności	<p>Celem uwzględnienia wpływu terapii przeciwwirusowej na jakość życia chorych, w fazie leczenia przeciwwirusowego w modelu uwzględniono specyficzne dla danej terapii użyteczności mierzone w okresie terapii. Tym celu wykorzystano dane HRQoL, pochodzące z badań RCT III fazy dla telaprewiru (<i>ADVANCE</i> w populacji wcześniej nieleczonej oraz <i>REALIZE</i> w populacji uprzednio leczonej przeciwwirusowo).</p> <p>Użyteczności stanów zdrowotnych (po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego) zaczerpnięto z badania <i>Wright 2006</i>. Użyteczności oszacowano pierwotnie na potrzeby analizy kosztów-użyteczności standardowej terapii przeciwwirusowej w łagodnym WZW typu C w Wielkiej Brytanii, a następnie wykorzystano m.in. w późniejszych adaptacjach modelu ekonomicznego na potrzeby NICE (<i>Shepherd 2007, Hartwell 2011</i>).</p>

1.7 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.7.1 Cel

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

1.7.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.7.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 29 października 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase, Pubmed oraz Cochrane Library. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

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

Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	telaprevir OR incivek OR Incivo OR "VX950 c" OR "VX-950" OR "VX 950"	1 003
#2	"CMA" OR "CEA" OR "CUA" OR "cost-minimization" OR "Cost-utility" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-effectiveness" OR "cost analysis" OR "economic model" OR "economic analysis" OR „economic review"	111 784
#3	#1 AND #2	31
Data przeszukania: 29 październik 2014 rok		

Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	telaprevir OR incivek OR Incivo OR 'VX950 c' OR 'VX-950' OR 'VX 950'	3 418

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	'CMA' OR 'CEA' OR 'CUA' OR 'cost-minimization' OR 'Cost-utility' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost-effectiveness' OR 'cost analysis' OR 'economic model' OR 'economic analysis' OR 'economic review'	256 415
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	186
Data przeszukania: 29 październik 2014 rok		

Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i aportów HTA dla produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	telaprevir OR incivek OR Incivo OR "VX950 c" OR "VX-950" OR "VX 950" :ti,ab,kw	3 418
#2	CMA OR CEA OR CUA OR cost-minimization OR Cost-utility OR pharmacoeconomic OR cost-effectiveness OR "cost analysis" OR "economic model" OR "economic analysis" OR "economic review"	26 605
#3	#1 AND #2	4
Data przeszukania: 29 październik 2014 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 221 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.7.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (chorzy którzy nie byli wcześniej leczeni jak i chorych już leczonych);
- Interwencja: telaprewir w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i interferonem pegylowanym alfa;
- Komparator: dowolna strategia leczenia;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne. Do analizy włączano publikacje z języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

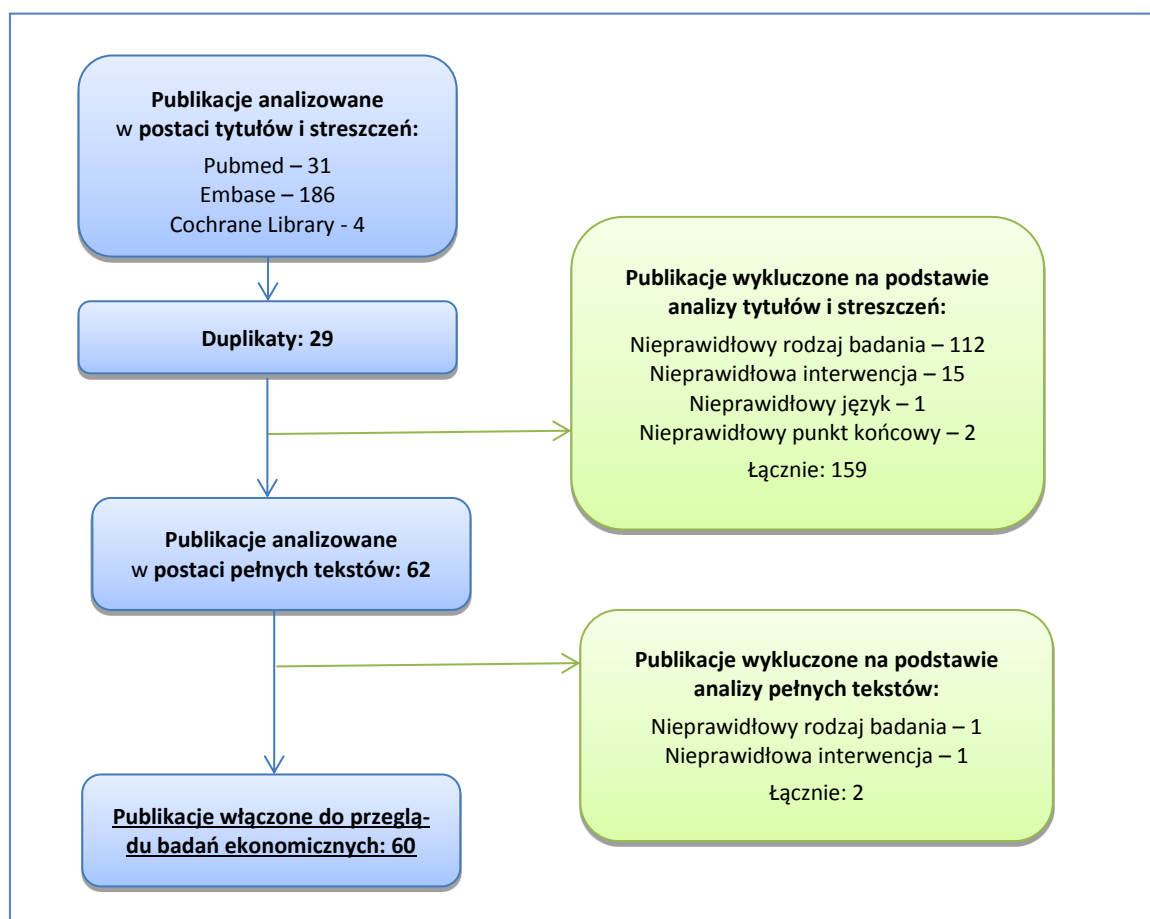
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.7.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 186 publikacji, w bazie Pubmed – 31 publikacji, a w bazie Cochrane Library – 4 publikacje. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Łącznie do analizy pełnotekstowej zostało zakwalifikowane 62 publikacje.

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

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



W wyniku przeprowadzonego w dniu 29 października 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 60 prac.

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

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

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Almadiyeva 2013			
Kraj: Kazachstan; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: bd.; Analiza wykonana w oparciu o dane z badania <i>ADVANCE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni	TPV+PR: kosztowniejsza, bardziej skuteczna
Ariza 2013			
Kraj: Peru; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: koszt całkowity [\$], SVR, QALY, częstość marskości wątroby / 1 000 chorych.	TPV(12) + PR vs BOC(24/44) + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni	TPV + PR(12)- terapia dominująca (koszt całkowity: 56 058\$ vs 64 536\$; 76% SVR vs 60% SVR; 6,02 QALY vs 5,87 QALY; marskość wątroby 311 vs 363)
Blazquez-Perez 2013			
Kraj: Hiszpania; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego;	PR vs TPV + PR PR vs TPV + PR (wg genotypu)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni	TPV + PR vs PR: dyskontowanie 3% 33 751 €/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%/0%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badań <i>SPRINT-2, ADVANCE</i> .	IL28B)		dyskontowanie 0%	16 116 €/QALY
			<u>PR vs TPV + PR (wg genotypu IL28B):</u>	
			dyskontowanie 3%	25 914 €/QALY
			dyskontowanie 0%	11 902 €/QALY
				30 13 298 €/QALY
				40 18 131 €/QALY
			Wiek w chwili rozpoczęcia terapii	50 27 113 €/QALY
				60 44 760 €/QALY
				70 81 640 €/QALY
				3,2 31 827 €/QALY
				4,4 28 140 €/QALY
			Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości	5,1 25 545 €/QALY
				6,4 23 626 €/QALY
				7,3 22 153 €/QALY
			10% redukcja SVR	61,2% 38 376 €/QALY
			Rzeczywiste koszty leków	26 180 €/QALY
Rzeczywiste koszty leków -20%	19 708 €/QALY			
Ryzyko względne zgonu: 2,5	12 992 €/QALY			

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Brogan 2011				
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [\$/QALY, \$/LYG]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badania <i>ADVANCE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni	13 500 \$/QALY 19 500 \$/LYG	
Brogan 2012				
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: model Markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [\$/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badań <i>ADVANCE, REALIZE</i> .	TPV(12)+PR(24/48) vs 1 linia: PR (48) + w razie konieczności (brak SVR) 2 linia: TPV(12) + PR (48) TPV(12) + PR (12) vs 1 linia: PR (48) + w razie konieczności (brak SVR) 2 linia: TPV(12) + PR (48)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1 (IL28B CC); chorzy wcześniej nie leczeni	<u>TPV (12) + PR (24/48) vs 1linia: PR (48 tyg.) + jeśli brak SVR 2 linia: TPV (12) + PR (48):</u>	
			2 linia: otrzymuje 50% kwalifikujących się	30 766 \$/QALY
			2 linia: otrzymuje 75% kwalifikujących się	25 517 \$/QALY
			<u>TPV (12) + PR (12) vs 1linia: PR (48) + jeśli brak SVR 2 linia: TPV (12) + PR (48):</u>	
2 linia: otrzymuje 50% kwalifikujących się	32 300 \$/QALY			
2 linia: otrzymuje 75% kwalifikujących się	24 429 \$/QALY			
Brogan 2014				
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego;	TPV(12) + PR(24/48) vs PR(48)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1 z wyrównaną chorobą wątroby, chorzy wcześniej leczeni, chorzy	<u>Subpopulacja chorych wcześniej nie leczonych:</u> podstawowa 23 054 \$/LYG	

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Sposób modelowania: model Markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [\$/LYG, \$/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badań <i>ADVANCE</i> , <i>REALIZE</i> .		wcześniej nie leżeni	podstawowa	16 778 \$/QALY
			mężczyźni	14 592 \$/QALY
			kobiety	25 100 \$/QALY
			wiek ≥50 lat	21 795 \$/QALY
			wiek <50 lat	14 229 \$/QALY
			zwłóknienie wątroby F0-F2	19 172 \$/QALY
			zwłóknienie wątroby F3-F4	10 997 \$/QALY
			horyzont 10 lat	210 415 \$/QALY
			horyzont 20 lat	66 980 \$/QALY
			dyskontowanie 0%	dominująca
			dyskontowanie 5%	34 919 \$/QALY
			użyteczności dla TPV+PR=PR	16 597 \$/QALY
			wartość użyteczności SVR = 1,0	10 175 \$/QALY
			brak pogorszenia stanu wątroby po SVR bez względu na skalę METAVIR	15 797 \$/QALY
			mniejsze prawdopodobieństwo śmierci po transplantacji wątroby	16 466 \$/QALY
			<u>Subpopulacja chorych wcześniej leczonych z nawrotem choroby:</u>	
			podstawowa	Dominująca

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
		mężczyźni	Dominująca
		kobiety	2 026 \$/QALY
		wiek ≥50 lat	Dominująca
		wiek <50 lat	Dominująca
		zwłóknienie wątroby F0-F2	2 584 \$/QALY
		zwłóknienie wątroby F3-F4	Dominująca
		horyzont 10 lat	59 344 \$/QALY
		horyzont 20 lat	7 254 \$/QALY
		dyskontowanie 0%	dominująca
		dyskontowanie 5%	3 052 \$/QALY
		użyteczności dla TPV+PR=PR	dominująca
		wartość użyteczności SVR = 1,0	dominująca
		brak pogorszenia stanu wątroby po SVR bez względu na skalę METAVIR	dominująca
		mniejsze prawdopodobieństwo śmierci po transplantacji wątroby	dominująca
		<u>Subpopulacja chorych wcześniej leczonych z częściową odpowiedzią:</u>	
		podstawowa	31 528 \$/LYG
		podstawowa	24 173 \$/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
		mężczyźni	149 806 \$/QALY
		kobiety	24 381 \$/QALY
		wiek ≥50 lat	25 390 \$/QALY
		wiek <50 lat	19 358 \$/QALY
		zwłóknienie wątroby F0-F2	20 965 \$/QALY
		zwłóknienie wątroby F3-F4	26 861 \$/QALY
		horyzont 10 lat	274 035 \$/QALY
		horyzont 20 lat	74 294 \$/QALY
		dyskontowanie 0%	4 228 \$/QALY
		dyskontowanie 5%	44 890 \$/QALY
		użyteczności dla TPV+PR=PR	23 967 \$/QALY
		wartość użyteczności SVR = 1,0	14 735 \$/QALY
		brak pogorszenia stanu wątroby po SVR bez względu na skalę METAVIR	22 148 \$/QALY
		mniejsze prawdopodobieństwo śmierci po transplantacji wątroby	23 908 \$/QALY
		<u>Subpopulacja chorych wcześniej leczonych PR z brakiem odpowiedzi:</u>	
		podstawowa	41 990 \$/LYG
		podstawowa	34 279 \$/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
		mężczyźni	29 548 \$/QALY
		kobiety	59 812 \$/QALY
		wiek ≥50 lat	31 756 \$/QALY
		wiek <50 lat	39 359 \$/QALY
		zwłóknienie wątroby F0-F2	26 140 \$/QALY
		zwłóknienie wątroby F3-F4	40 631 \$/QALY
		horyzont 10 lat	392 877 \$/QALY
		horyzont 20 lat	100 953 \$/QALY
		dyskontowanie 0%	9 505 \$/QALY
		dyskontowanie 5%	60 289 \$/QALY
		użyteczności dla TPV+PR=PR	33 953 \$/QALY
		wartość użyteczności SVR = 1,0	22 074 \$/QALY
		brak pogorszenia stanu wątroby po SVR bez względu na skalę METAVIR	32 608 \$/QALY
		mniejsze prawdopodobieństwo śmierci po transplantacji wątroby	34 087 \$/QALY
Buti 2013			
Kraj: Hiszpania; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego;	TPV + PR(24/48) vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej nie leczeni	Podstawowy Horyzont 20 lat
			17 887 €/QALY 26 707 €/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badań <i>ADVANCE</i> , <i>OPTIMIZE</i> .			±25% prawdopodobieństwo przejść	19 711-16 048 €/QALY
			Dyskontowani 0%	9 889 €/QALY
			Dyskontowanie 6%	28 056 €/QALY
Buti 2014²				
Kraj: Hiszpania; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badań <i>ADVANCE</i> , <i>OPTIMIZE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej nie leczeni	Populacja całkowita	18 288 €/QALY
			Subpopulacja z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby	14 152 €/QALY
			Subpopulacja z przęsłowym włóknieniem wątroby	11 364 €/QALY
			Subpopulacja z marskością wątroby	15 929 €/QALY
Camma 2013				
Kraj: Włochy; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model semi-markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY, €/LYG]; Analiza wykonana w oparciu o dane	TPV + PR vs brak terapii (jeśli strategia nie była dominująca to porównanie najbardziej efektywnej terapii vs kolejna nie zdominowana terapia)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej leczeni (PR)	<u>Subpopulacja chorych z odpowiedzią:</u>	
			ogólna	7 910 €/LYG 4 481 €/QALY
			TPV-LEAD-IN-RR	Subpopulacja F3-F4 7 387 €/LYG 3 988 €/QALY
			TPV-RR	8 908 €/LYG 5 030 €/QALY
			<u>Subpopulacja z częściową odpowiedzią:</u>	

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
z badań RESPOND-2, REALIZE.			
			14 931 €/LYG 8 303 €/QALY
		TPV-PAR	
		vs kolejna nie zdominowana terapia	38 580 €/LYG 22 258 €/QALY
		TPV-LEAD-IN-PAR	
		ogólna	16 464 €/LYG 9 125 €/QALY
		Subpopulacja F3-F4	17 495 €/LYG 9 160 €/QALY
<u>Subpopulacja z brakiem odpowiedzi:</u>			
		TPV-LEAD-IN-NR	
		ogólna	26 499 €/LYG 14 486 €/QALY
		F3-F4	30 491 €/LYG 15 778 €/QALY
		TPV-NR	30 251 €/LYG 16 494 €/QALY
<u>Subpopulacja z dobrą odpowiedzią:</u>			
		TPV-GOOD	
		vs kolejna nie zdominowana terapia	10 430 €/LYG 5 886 €/QALY 44 277 €/LYG 26 436 €/QALY
<u>Subpopulacja ze słabą odpowiedzią:</u>			
		TPV-POOR	26 499€/LYG 14 486 €/QALY
Camma 2012			
Kraj: Włochy; Typ analizy: CEA;	PR vs TPV(12) + PR (24/48) (RGT)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej nie leczeni	PR vs TPV(12) + PR (24-48) (RGT)
			118 000 €/SVR 19 204 €/LYG 10 755 €/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model semi-markowa; Horyzont: 20 lat; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/SVR, €/LYG, €/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z badań ADVANCE, Ge 2009.	PR vs TPV (wg genotypu IL-28B)+ PR (48)		PR vs TPV IL-28B + PR(48) 74 600€/SVR 11 455€/LYG 6 414 €/QALY
Chan 2013			
			<u>TPV + PR vs brak terapii:</u> Nie uwzględniając kosztu erytropoetyny TPV+PR: SVR = 44% 38 181 \$/QALY TPV+PR: SVR = 57% 24 467\$/QALY Uwzględniając koszt erytropoetyny TPV+PR: SVR = 44% 38 181 \$/QALY TPV+PR: SVR = 57% 24 467 \$/QALY
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/SVR, €/LYG, €/QALY].	TPV + PR vs brak terapii TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni	<u>TPV + PR vs PR:</u> Nie uwzględniając kosztu erytropoetyny TPV+PR: SVR = 44% 88 880 \$/QALY TPV+PR: SVR = 57% 44 247 \$/QALY Uwzględniając koszt erytropoetyny TPV+PR: SVR = 44% 73 388 \$/QALY TPV+PR: SVR = 57% 35 094 \$/QALY
Chhatwal 2013			
Kraj: Stany Zjednoczone;	TPV(12) + PR(48) vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez	Populacja całkowita 24 431 \$/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wyniki: ICER [\$/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z REALIZE.		genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni	Subpopulacja z odpowiedzią na leczenie 14 397 \$/QALY Subpopulacja z częściową odpowiedzią 30 322 \$/QALY Subpopulacja z brakiem odpowiedzi 66 779 \$/QALY
	Cortesi 2014a, Cortesi 2014b, Cortesi 2014c		
	Kraj: Włochy; Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model semi-markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY, €/LYG, €/uniknięta schyłkowa niewydolność wątroby lub uniknięta śmierć]	PR + TPV (wg genotypu IL28B) (F3-F4) vs PR + TPV (wg genotypu IL28B) (F2-F4) PR + TPV (wg genotypu IL28B) (F3-F4) vs PR + TPV (wg genotypu IL28B) (F1-F4)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni
Cure 2014a			
Kraj: Wielka Brytania; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa	TPV(12) + PR(24/48)(RGT) vs PR(48) TPV(12) + PR(24/48)(RGT) vs BOC(4) + PR(24/44)(RGT)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni	<u>TPV(12) + PR(24/48)(RGT) vs PR(48):</u> Populacja ogólna 12 733 £/QALY Subpopulacja IL28b CC 16 419 £/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
wa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3,5%; Wynik: ICER [£/QALY, £/LYG]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE, SPRINT-2</i> .			Subpopulacja IL28b CT	5 986£/QALY
			Subpopulacja IL28b TT	4 820 £/QALY
			Łagodne przewlekłe WZW C	17 595 £/QALY
			Umiarkowane przewlekłe WZW C	11 446 £/QALY
			Marskość wątroby	9 607 £/QALY
			<u>TPV(12) + PR(24/48)(RGT) vs BOC(4) + PR(24/044)(RGT):</u>	
			TPV + PR – terapia dominująca (Koszt inkrementalny:-2 758 £ QALY inkrementalne: 0,20)	
Cure 2014b				
Kraj: Wielka Brytania; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3,5%; Wynik: ICER [£/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>REALIZE, RESPOND-2</i> .	TPV(12) + PR(48) vs PR(48)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni	<u>TPV + PR vs PR:</u>	
			Populacja ogólna	6 079£/QALY
	TPV + PR vs BOC(32/44) + PR(4)		Subpopulacja z nawrotem choroby	2 658£/QALY
			Subpopulacja z częściową odpowiedzią	7 593£/QALY
			Subpopulacja z brakiem odpowiedzi	20 875£/QALY
			Subpopulacja z genotypem IL-28B CC	9 747 £/QALY
			Subpopulacja z genotypem IL-28B CT	5 986 £/QALY
			Subpopulacja z genotypem IL-28B TT	6 647 £/QALY
	<u>TPV + PR vs BOC + PR:</u>			

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
			Subpopulacja z nawrotem choroby Inkrementalny koszt: -13 960£ Inkrementalne QALY: 0,57 TPV + P – terapia dominująca
			Subpopulacja z częściową odpowiedzią Inkrementalny koszt: -7 687£ Inkrementalne QALY: -0,06 TPV + P – terapia mniej kosztowna i mniej skuteczna (128 117 £/QALY)
Cure 2012			
Kraj: Szkocja; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [£/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> .	TPV(12) + PR(24/48) vs PR (chorzy nie leczeni) TPV(12) + PR(48) vs PR (chorzy leczeni)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni oraz nie leczeni	TPV(12) + PR(24/48) vs PR całkowita z nawrotem choroby TPV(12) + PR(48) vs PR z częściową odpowiedzią z brakiem odpowiedzi
			14 230 £/QALY 9 440 £/QALY 5 363 £/QALY 10 558 £/QALY 27 725 £/QALY
Curtis 2012a			
Kraj: Anglia i Walia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: bd.; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>REALIZE, ADVANCE</i> .	TPV(12) + PR(24/48) vs PR (chorzy nie leczeni) TPV(12) + PR(48) vs PR (chorzy leczeni)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni oraz nie leczeni	Terapia TPV + PR jest kosztowo efektywna w subpopulacji chorych uprzednio leczonych oraz nie leczonych bez względu na genotyp IL-28B (TT, CC, CT).

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Curtis 2012b				
Kraj: Anglia i Walia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [£/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>REALIZE, ADVANCE</i> .	TPV(12) + PR(24/48) vs PR (chorzy nie leczeni)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni oraz nie leczeni	<u>TPV(12) + PR(24/48) vs PR:</u>	
			całkowita	13 553 £/QALY
			Z genotypem IL-28B CC	16 585 £/QALY
			Z genotypem IL-28B CT	16 224 £/QALY
			Z genotypem IL-28B TT	5 056 £/QALY
			<u>TPV(12) + PR(48) vs PR:</u>	
	TPV(12) + PR(48) vs PR (chorzy leczeni)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni oraz nie leczeni	całkowita	8 688 £/QALY
			z nawrotem choroby	4 514 £/QALY
			z częściową odpowiedzią	12 554 £/QALY
			z brakiem odpowiedzi	23 981 £/QALY
			Z genotypem IL-28B CC	19 037 £/QALY
			Z genotypem IL-28B CT	7 516 £/QALY
Z genotypem IL-28B TT	8 248 £/QALY			
D'Angelo 2013				
Kraj: Hiszpania; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa;	Terapia: TPV + PR Chorzy z łagodnym zwłóknieniem wątroby (F2) vs chorzy z przęsłowym włóknieniem wątroby i marskością (F3+F4)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni oraz nie leczeni	Terapia TPV + PR jest bardziej kosztowo efektywna w populacji chorych z łagodnym zwłóknieniem wątroby niż w populacji chorych z przęsłowym włóknieniem wątroby i marskością (94 vs 71 wyleczeni chorzy za 1 mln €)	

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: [koszt/wyleczony chory], [liczba wyleczonych chorych/ 1 mln €].				
Deniz 2011				
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [\$/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>REALIZE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni PR (z nawrotem choroby, z częściową odpowiedzią, z brakiem odpowiedzi)	27 500\$/QALY	
Deuffic-Burban 2014				
Kraj: Francja; Typ analizy: CEA; Perspektywa: społeczna; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY]. Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>REALIZE</i> .	TPV + PR vs IFN TPV + PR vs terapia bez interferonu	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni (37% z IL-28B CC)	<u>Subpopulacje ze zwłóknieniem wątroby F0-F1 (49 lat)</u> <u>TVR + PR, gdy \geqF2 vs</u>	
			Terapia z IFN nowe leki przeciwwirusowe (DAA), gdy \geq F2	37 900 €/QALY
			Terapia z IFN nowe leki przeciwwirusowe (DAA), niezależnie od zwłóknienia	103 500 €/QALY
			Terapia \geq F2 (przed 2015 rokiem: IFN nowe DAA; po 2015 roku: terapia bez IFN)	dominująca
			Oczekiwanie na terapię bez IFN, leczenie, gdy \geq F2	dominująca
Terapia IFN nowe DAA, gdy \geq F3, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN i leczenie gdy \geq F2	dominująca			

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
			Terapia IFN nowe DAA, gdy F4, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN i leczenie gdy \geq F2 dominująca
			Terapia IFN nowe DAA, gdy \geq F2, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN i leczenie niezależnie od zwłóknienia 321 300 €/QALY
			Terapia IFN nowe DAA, gdy \geq F3, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN i leczenie niezależnie od zwłóknienia 321 300 €/QALY
			Terapia IFN nowe DAA, gdy F4, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN i leczenie niezależnie od zwłóknienia 321 300 €/QALY
			Oczekiwanie na terapię bez IFN, następnie leczenie niezależnie od zwłóknienia 321 300 €/QALY
			<u>Subpopulacje ze zwłóknieniem wątroby F2 (54 lat)</u> <u>TVR/BOC + PR, gdy \geqF2 vs</u>
			Terapia IFN nowe DAA 34 900 €/QALY
			Terapia IFN nowe DAA, gdy \geq F3, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN 318 700 €/QALY
			Oczekiwanie na terapię bez IFN 318 700 €/QALY
			<u>Subpopulacje ze zwłóknieniem wątroby F3 (56 lat)</u> <u>TVR/BOC + PR vs</u>
			Terapia IFN nowe DAA 19 500 €/QALY
			Terapia IFN nowe DAA, gdy F4, w innym wypadku oczekiwani na terapię bez IFN 137 700 €/QALY
			Oczekiwanie na terapię bez IFN 137 700 €/QALY
			<u>Subpopulacje ze zwłóknieniem wątroby F4 (59 lat)</u> <u>TVR/BOC + PR vs</u>

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
			Terapia IFN nowe DAA 30 200 €/QALY Oczekiwanie na terapię bez IFN dominująca
Fonseca 2012a			
Kraj: Brazylia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>SPRINT-2, ADVANCE</i> .	PR(4/24) + BOC(24) vs TPV(12)+PR(12/36)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni	PR+BOC - terapia dominująca (Inkrementalny LYG: 0,78; Inkrementalny QALY:1,2 QALY; Koszt inkrementalny: -25 924 R\$)
Fonseca 2012b			
Kraj: Brazylia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>RESPOND-2, REALIZE</i> .	PR(4/16) + BOC(32) vs TPV(12)+PR(36)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej leczeni, którzy nie uzyskali SVR	PR+BOC - terapia dominująca (Inkrementalny LYG: 0,60; Inkrementalny QALY: 0,89 QALY; Koszt inkrementalny: -23 428 R\$)
Garcia Marti 2013a			
Kraj: Kolumbia;	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez	TPV + PR vs Chorzy wcześniej leczeni 8 461,107 \$/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja		Wyniki
Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [\$/QALY].	TPV + PR vs BOC + PR	genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni, chorzy wcześniej leczeni	PR	Chorzy wcześniej nie leczeni 21 260,647 \$/QALY
			TPV + PR vs BOC + PR	TVP + PR - terapia dominująca w populacji nie leczonych , oraz w populacji leczonych uprzednio (z wyjątkiem subpopulacji z częściową odpowiedzią)
Garcia Marti 2013b				
Kraj: Wenezuela; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 5%; Wynik: ICER [\$/QALY].	TPV + PR vs PR TPV + PR vs BOC + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni, chorzy wcześniej leczeni	TPV + PR vs PR	Chorzy wcześniej leczeni 29 689 \$//QALY Chorzy wcześniej nie leczeni 70 149 \$/QALY
			TPV + PR vs BOC + PR	TVP + PR - terapia dominująca w populacji nie leczonych , oraz w populacji leczonych uprzednio (z wyjątkiem subpopulacji z częściową odpowiedzią)
Garcia Marti 2013c				
Kraj: Argentyna; Typ analizy: CEA; Perspektywa: prywatny sektor; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 5%; Wynik: ICER [\$/QALY].	TPV + PR vs PR TPV + PR vs BOC + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leczeni, chorzy wcześniej leczeni	TPV + PR vs PR	Chorzy wcześniej leczeni 74 332 \$/QALY Chorzy wcześniej nie leczeni 141 922 \$/QALY
			TPV + PR vs BOC + PR	TVP + PR - terapia dominująca w populacji nie leczonych , oraz w populacji leczonych uprzednio (z wyjątkiem subpopulacji z częściową odpowiedzią)

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Garcia Marti 2013d			
Kraj: Chile; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 6%; Wynik: ICER [\$/QALY].	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1; chorzy wcześniej nie leżeni, chorzy wcześniej leżeni	TPV + PR vs PR Chorzy wcześniej leżeni 8 300,511 \$/QALY
	TPV + PR vs BOC + PR		Chorzy wcześniej nie leżeni 14 730,736 \$/QALY
			TVP + PR - terapia dominująca w populacji nie leczonych , oraz w populacji leczonych uprzednio (z wyjątkiem subpopulacji z częściową odpowiedzią)
Gavart 2012			
Kraj: Wielka Brytania; Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego Sposób modelowania: Model markowa Horyzont: bd. Dyskontowanie: bd. Wynik: ICER [£/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C; chorzy wcześniej nie leżeni, zwłóknienie wątroby F2	9 930 £/QALY
Gellad 2011			
Kraj: bd.; Typ analizy: CEA Perspektywa: bd. Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%;	PR(48) vs PR(24)(RGT) vs TPV(12) + PR(24-48)(RGT) W każdym ramieniu w przypadku braku SVR, 2 linia: TPV/PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1 (IL-28B CC), wcześniej nie leżeni	PR – terapia dominująca

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Wynik: ICER [\$/QALY].			
Hasan 2014			
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: bd.; Horyzont: czas terapii + 6 msc. follow-up / 10 lat; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [\$/QALY].	PR+ TPV vs PR + BOC	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1	Horyzont: czas terapii + 6 msc. 278 614\$/QALY
			Horyzont: 10 lat 86 385\$/QALY
Ishida 2012			
Kraj: Japonia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywni; Dyskontowanie: bd.; Wynik: QALY, oszczędności [jen].	PR+TPV(24) vs PR + przedłużone leczenie dla późnej SVR (48+24)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	PR+TPV(24) vs PR + przedłużone leczenie dla późnej SVR (48+24) wzrost 0,92 QALY i oszczędności 1,3 mln jenów
	PR+TPV(24) vs brak leczenia		PR+TPV(24) vs brak leczenia wzrost 2,83 QALY i oszczędności 0,7 mln jenów
Jacobson 2012			
Kraj: Wielka Brytania; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [£/QALY];	TPV(12)+PR(24/48) vs PR(48)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, zwłóknienie wątroby F2	9 930£/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> .				
Jalundhwala 2014				
Kraj: Bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: 5%; Wynik: ICER [\$/QALY].	PR vs PR + TPV	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	64 569 \$/QALY	
Jalundhwala 2012				
Kraj: Bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 5%; Wynik: ICER [\$/QALY].	PR vs PR + TPV	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	PR vs PR + TPV	19 878\$/QALY
	PR + BOC vs PR + TPV		PR + BOC vs PR+TPV	642 485 \$/QALY
Kaczor 2013				
Kraj: Polska; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni;	PR(48) vs PR(RGT/48) + TPV(12)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, chorzy wcześniej leczeni	<u>Chorzy wcześniej nie leczeni:</u>	
			ogółem	80 917 PLN/QALY (≈19 736 €/QALY)
			Subpopulacja z IL-28B TT	42 407 PLN/QALY (≈10 343 €/QALY)
			Subpopulacja z Scheuer ≥ 2	86 984 PLN/QALY (≈ 21 216 €/QALY)

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICUR [PLN/QALY].			Chorzy wcześniej leczeni: ogółem 81 793 PLN/QALY (≈19 950 €/QALY) Subpopulacja z Scheuer ≥ 2 72 448 PLN/QALY (≈17 670 €/QALY)
	Lee 2013a		
	Kraj: Francja; Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywni; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICER [€/QALY].	TPV + PR vs oczekiwanie 1 rok na nową terapię TPV + PR vs oczekiwanie 2 lata na nową terapię TPV + PR vs oczekiwanie 3 lata na nową terapię	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni
Lee 2013b			
Kraj: Francja; Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywni; Dyskontowanie: 4% przez 30 lat, 2% w kolejnych latach; Wynik: ICER [€/QALY, €/LYG].	TPV + PR rozpoczęte u chorych w F2 vs TPV + PR rozpoczęte u chorych w F3	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, powyżej 40 roku życia	57 506 €/LYG 37 197 €/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Linac 2014			
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: symulacja Monte Carlo; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [\$/QALY].	A: brak terapii vs B: PR(48) vs C: PR(48), jeśli w 4 tyg. brak RVR to [E], jeśli RVR ale brak SVR to [E] vs D: PR(48) chorzy z genotypem IL-28B CC, PR(48) + TPV chorzy z genotypem innym niż IL-28B CC vs E: PR(48) + TPV(12)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, bez marskości wątroby z koinfekcją HIV, chorzy wcześniej nie leczeni	PR(48) vs PR(48), jeśli w 4 tyg. Brak RVR to [E], jeśli RVR ale brak SVR to [E] 37 500 \$/QALY PR(48) chorzy z genotypem IL-28B CC, PR(48) + TPV chorzy z genotypem innym niż IL-28B CC vs PR(48), jeśli w 4 tyg. brak RVR to [E], jeśli RVR ale brak SVR to [E] 319 4000 \$/QALY PR(48) + TPV(12) vs PR(48) chorzy z genotypem IL-28B CC, PR(48) + TPV chorzy z genotypem innym niż IL-28B CC 1 240 000 \$/QALY
Liu 2012			
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: społeczna; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [\$/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> , <i>SPRINT-2</i> , <i>IDEAL</i> .	PR vs TPV + PR (wg genotypu IL-28B) PR vs TPV + PR TPV + PR vs TPV + PR (wg genotypu IL-28B)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	<u>Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F2):</u> PR vs TPR + PR (wg genotypu IL-28B) 86 800 \$/QALY TPV + PR vs TPV + PR (wg genotypu IL-28B) 102 400 \$/QALY Terapia wskazana wg IL-28B jest niedostępna PR vs TPR + PR 91 000 \$/QALY <u>Zaawansowane zwłóknienie wątroby (F2-F4):</u> PR vs TPR + PR (wg genotypu IL-28B) 45 300 \$/QALY TPV + PR vs TPV + PR (wg genotypu IL-28B) 54 100 \$/QALY Terapia wskazana wg IL-28B jest niedostępna PR vs TPR + PR 47 400 \$/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Liu 2011				
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [\$/QALY].	FibroTest vs natychmiastowe leczenie bez badań zwłóknienia wątroby PR(24/48) + TPV(12)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	Kobiety	30 000 \$/QALY
			mężczyźni	27 200 \$/QALY
Lukac 2012				
Kraj: Słowacja; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 5%; Wynik: ICER [€/QALY, €/LYS]; Analiza wykonana w oparciu o dane z REALIZE.	PR vs TPR + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej leczeni	14 209 €/QALY	20 026 €/LYS
McEwan 2014				
Kraj: Japonia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni;	Daklataswir(D) + asunaprewir(A) vs TPR + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1b, chorzy wcześniej leczeni	Subpopulacja z brakiem odpowiedzi:	740 SVR vs 420 SVR 13,03 QALY vs 12,07 QALY 13,99 LY vs 13,49 LY 1 975,431¥ dodatkowych kosztów w porównaniu z DA/pacjenta
			Subpopulacja z częściową odpowiedzią:	850 SVR vs 590 SVR 13,35 QALY vs 12,58 QALY 14,16 LY vs 13,76 LY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Dyskontowanie: 2%; Wynik: QALY, LY, dodatkowy koszt w porównaniu z terapią DA na pacjenta.			1 613,146€ dodatkowych kosztów w porównaniu z DA/pacjenta DCV + ASV – terapia tańsza i skuteczniejsza
McGinnis 2014			
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: 20 lat; Dyskontowanie: bd.; Wynik: QALY, całkowity koszt, ICER [\$/QALY].	BOC + PR vs TPV + PR vs SOF + ledipaswir(L) + R vs brak leczenia	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej nie leczeni	BOC + PR 11,06 QALY; Koszt: 132 070\$ TPV + PR 11,08QALY; Koszt: 132 482\$ SOF + ledipaswir(L) + R 11,90 QALY; Koszt: 172,384\$ Brak leczenia 9,76 QALY; Koszt: 41 434\$ Terapia SOF + ledipaswir(L) + R najbardziej kosztowo-efektywna terapią w porównaniu z brakiem leczenia (ICER: 61 291\$/QALY) Terapia BOC + PR oraz TPV + PR – słabo dominujące
Morais 2013			
Kraj: Brazylia; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3,5%; Wynik: ICER [R\$/QALY, R\$/uniknięty przeszczep wątroby, R\$/uniknięty zgon].	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy wcześniej nie leczeni, zwłóknienie wątroby F2	23 734 R\$/QALY 1 595 R\$/uniknięty przeszczep wątroby 2 613 R\$/uniknięty zgon
Northup 2009			
Kraj: Bd.;	PR(48) vs TPV(12)+PR(12) vs BOC(44) +PR(4)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	PR(48) – 440 SVR; 130 zgonów z powodu progresji choroby wątroby, 30 przeszczepów wątroby

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Metoda Monte Carlo; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: marginalna kosztowa efektywność terapii [\$/]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>PROVE 1, SPRINT-1</i> .			TPV(12)+PR(12) - 640 SVR; 100 zgonów z powodu progresji choroby wątroby, 10 przeszczepów wątroby, NNT = 4 BOC(44) +PR(4) - 740 SVR; 50 zgonów z powodu progresji choroby wątroby, 10 przeszczepów wątroby, NNT = 2 Przy założeniu w analizie podstawowej kosztu kursu równego 50 000\$ dla kursu terapii BOC(44) +PR(4) lub TPV(12)+PR(12), marginalna kosztowa efektywność dla TPV (nad PR) wynosi 7 876 \$, a dla BOC (nad TPV) 7 678 \$.
Papatheodoridis 2012			
Kraj: Bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: Metoda Monte Carlo; Horyzont: 48 + 24 tyg. Dyskontowanie: bd.; Wynik: marginalna kosztowa efektywność terapii [\$/]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE, SPRINT-1</i> .	A: PR(24/48) (w zależności od RVR) vs B: TPV + PR(24/28) (w zależności od eRVR) vs C: PR(24) jeśli RVR, jeżeli brak RVR to [B] vs D: 30% chorych z IL28-CC to [C]; 70% chorych z IL28-CT/TT to [B] vs E: PR(4) + BOC + PR(24/32 ± PR(12) w zależności od eRVR vs F: PR(24) jeśli RVR, jeśli brak RVR to [E]	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	Częstość SVR: A: 46%; B: 74%; C: 77%; D: 69%; E: 65%; F: 69% Koszt na pacjenta z SVR: A: 30 167 €; B: 49 553 €; C: 42 071 €; D: 42 086 €; E: 59 383 €; F: 49 046 € Dla RVR 30%: częstość SVR: A: 53%; C: 79%; F: 72% Koszt na pacjenta z SVR: A: 24 466 €; C: 35 982 €; F: 40 943 € Terapia PR najbardziej kosztowo efektywna, ale z najniższą częstością SVR. Wśród terapii trójlekowych terapia [C] jest kosztowo-efektywna w porównaniu ze standardową terapią trójlekową (oszczędności na pacjenta: 7 500-10 000 € (16% RVR) lub 13 000-18 000 € (RVR 30%)).
Paveliu 2013			
Kraj: Rumunia; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model Marko-	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	23 291 €/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
wa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> .			
Petta 2014			
			Populacja całkowita SOF+PR vs TPV + PR(RGT) 24 754 €/LYG 16 914 €/QALY
			Subpopulacja z IL-28B CC SOF+PR (IL-28B CC) vs TPV + PR(RGT-IL-28B CC) 43 330 €/LYG 29 770 €/QALY SOF+PR (IL-28B CC) + EPO vs TPV + PR(RGT-IL-28B CC)+ EPO 37 267 €/LYG
			Subpopulacja z IL-28B CT/TT SOF+PR (IL-28B CT/TT) vs TPV + PR(RGT-IL-28B CT/TT) 22 229 €/LYG 15 335 €/QALY SOF+PR (IL-28B CT/TT) + EPO vs TPV + PR(RGT-IL-28B CT/TT) + EPO 18 375 €/LYG
Kraj: Włochy; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model semi-Markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICER [€/LYG] [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>NEUTRINO</i> , <i>ADVANCE</i> , <i>SPRINT-2</i> .	TPV + PR(±EPO) vs SOF+PR(±EPO) Terapie stosowane w zależności od genotypu (IL-28B CC/CT/TT, 1b, 1a) stopnia zwłóknienia wątroby), od odpowiedzi (RGT), bez uwzględnienia kosztu epoetyny (EPO)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni,	Subpopulacja ze zwłóknieniem wątroby F0-F3 SOF+PR (F0/F3) vs TPV + PR(RGT F0/F3) 26 444 €/LYG 18 036 €/QALY SOF+PR (F0/F3) + EPO vs TPV + PR(RGT F0/F3) + EPO 21 776 €/LYG
			Subpopulacja z marskością wątroby (F4) SOF+PR (F4) vs TPV + PR(F4) 34 906 €/LYG 22 761 €/QALY SOF+PR (F4) + EPO vs TPV + PR(F4) + EPO 25 409€/LYG
			Subpopulacja z genotypem 1a SOF+PR (1a) vs TPV + PR(1a) 19 359 €/LYG 13 707 €/QALY SOF+PR (1a)+EPO vs TPV +

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
			PR(1a)+ EPO	
			Subpopulacja z genotypem 1b	Zdominowana [€/LYG] Zdominowana [€/QALY]
Ramachandran 2012				
Kraj: Bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: 28 lat; Dyskontowanie: 5%; Wynik: ICER [\$/QALY].	PR vs TPV + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni	17 974,93 \$/QALY	
Ruggeri 2014				
Kraj: Włochy; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego Sposób modelowania: Bayesian; Horyzont: 30 lat; Dyskontowanie: 3,5%; Wynik: ICER [€/QALY]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> .	BOC + PR vs TPV + PR	Przewlekłe WZW C, chorzy nie leczeni	ICER poniżej progu opłacalności 20 000-30 000 €. Terapia z TPV współczynnik kosztów efektywności - 12 000 €.	
Saab 2014				
Kraj: Stany Zjednoczone;	SOF + PR vs TPV + PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez	Subpopulacja chorych nie leczonych, ogółem	SOF + PR - dominująca

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki	
Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3,0%; Wynik: ICER [\$/QALY].		genotyp 1, chorzy nie leczeni, chorzy leczeni	Subpopulacja chorych nie leczonych, brak marskości wątroby	SOF + PR - dominująca
			Subpopulacja chorych nie leczonych, z marskością wątroby	SOF + PR - dominująca
			Subpopulacja chorych nie leczonych, z koinfekcją HIV	SOF + PR - dominująca
			Subpopulacja chorych uprzednio leczonych	SOF + PR - dominująca
Said 2012				
Kraj: Austria; Typ analizy: CEA Perspektywa: bd. Sposób modelowania: Model markowa Horyzont: 24/48 tygodni Dyskontowanie: bd. Wynik: koszt na pacjenta z odpowiedzią Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i> , <i>REALIZE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, chorzy leczeni	Chorzy wcześniej leczeni	47 097,89 €/pacjent z odpowiedzią vs 80 563,05 €/pacjent z odpowiedzią
			Chorzy wcześniej leczeni, z częściową odpowiedzią	78 541,24 €/pacjent z odpowiedzią vs 128 900,89 €/pacjent z odpowiedzią
			Chorzy wcześniej leczeni, z brakiem odpowiedzią	159 790,80 €/pacjent z odpowiedzią vs 386 702,66 €/pacjent z odpowiedzią
			Chorzy wcześniej nie leczeni	54 410,53 €/pacjent z odpowiedzią vs 43 943,48 €/pacjent z odpowiedzią
			Populacja całkowita	68 260,84 €/pacjent z odpowiedzią vs 118 559,52 €/pacjent z odpowiedzią
			Stahmeyer 2012	
Kraj: Niemcy; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego Sposób modelowania: Model markowa Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3% Wynik: ICER [€/QALY] Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE</i>	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni,	Podstawowa (dyskontowanie 3%)	21 277€/QALY
			Dyskontowanie: 0%	7 381 €/QALY
			Dyskontowanie: 5%	34 694 €/QALY

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki		
Vellopoulou 2014					
Kraj: Holandia; Typ analizy: CUA Perspektywa: społeczna; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 4% (koszty) 1,5% (efekty zdrowotne); Wynik: ICUR [€/QALY, €/LYG]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE, REALIZE</i> .	TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, chorzy leczeni	<u>TPV + PR vs PR:</u>		
			Subpopulacja wcześniej nie leczona	299 €/QALY 640 €/LYG	
	TPV + PR vs BOC +PR			Subpopulacja wcześniej leczona, populacja ogólna	Domunująca [+0,81 LYG; -7 819 €] Dominująca [+1,63 QALY; -7 819 €]
				Subpopulacja wcześniej leczona, częściowa odpowiedź/całkowita odpowiedź	Dominująca [+0,93 LYG; -12 833 €] Dominująca [+1,91 QALY; -12 833 €]
				<u>TPV + PR vs BOC +PR:</u>	
				Subpopulacja wcześniej nie leczona	Dominująca [+0,12 LYG; -7 296 €] Dominująca [+0,26 QALY; -7 296 €]
				Subpopulacja wcześniej leczona, populacja ogólna	Dominująca [+0,35 LYG; -18 114 €] Dominująca [+0,71 QALY; -18 114 €]
				Subpopulacja wcześniej leczona, częściowa odpowiedź/całkowita odpowiedź	Dominująca [+0,27 LYG; -16 149 €] Dominująca [+0,55 QALY; -16 149 €]
	Vellopoulou 2012				
	Kraj: Holandia; Typ analizy: CUA; Perspektywa: społeczna; Sposób modelowania: Model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 4% (koszty) 1,5% (efekty zdrowotne); Wynik: ICUR [€/QALY].		TPV + PR vs PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, chorzy leczeni	<u>TPV + PR vs PR:</u>
Subpopulacja wcześniej nie leczona		746 €/QALY			
TPV + PR vs BOC +PR			Subpopulacja wcześniej leczona		Dominująca [+1,78 QALY, -6 621 €]
			<u>TPV + PR vs BOC +PR:</u>		
			Subpopulacja wcześniej nie leczona		Dominująca [+0,20 QALY, -7 224 €]
			Subpopulacja wcześniej leczona		Dominująca [+0,79 QALY, -22 110 €]

Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
Yfantopoulos 2012			
Kraj: Grecja; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.; Wynik: ICUR [€/zyskany wyleczony pacjent]; Analiza wykonana w oparciu o dane z <i>ADVANCE, SPRINT-2, REALIZE, RESPOND-2</i> .	TPV + PR vs BOC +PR	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1, chorzy nie leczeni, chorzy leczeni	-10 403€/zyskany wyleczony pacjent
Younossi 2014a			
Kraj: Bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Sposób modelowania: model markowa; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%; Wynik: ICUR [\$/QALY].	doustna terapia bez interferonu(12) (uzależniona od stopnia zaawansowania choroby (F3-F4))) vs TVP(12) + PR(24/48)(uzależniona od stopnia zaawansowania choroby (F3-F4)) doustna terapia bez interferonu(12) (uzależniona od stopnia zaawansowania choroby (F3-F4))) vs TVP(12) + PR(24/48)(bez względu na stopień zaawansowania choroby)	Przewlekłe WZW C wywołane przez genotyp 1,	Doustna terapia bez interferonu(12) (w zależności od stopnia zaawansowania choroby) – terapia dominująca w porównaniu z TVP + PR (leczeni F2-F4) (77 133 \$ vs 93 981 \$; 17,529 QALY vs 16,386 QALY) Doustna terapia bez interferonu(12) (w zależności od stopnia zaawansowania choroby) – terapia dominująca w porównaniu z TVP + PR (bez względu na stopień zaawansowania choroby) (77 133\$ vs 106 554 \$; 17,529 QALY vs 17,201 QALY)

- 1 w celu badania populację docelową określono jako chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym genotypem 1, którzy nie byli wcześniej leczeni (z ang. „(...) for the treatment of genotype 1 hepatitis C virus (HCV) infection in previously untreated patients”) jednakże, we wnioskach odniesiono się do chorych uprzednio leczonych (z ang. „Telaprevir triple therapy for previously treated patients with HCV-genotype 1 (...)”);
- 2 ze względu na opis podstawowych założeń i wyników analizy włączono wyłącznie abstrakt do badania *Buti 2014* w języku angielskim, publikacja pełno tekstowa w języku hiszpańskim nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

Wszystkie z włączonych do przeglądu badań ekonomicznych publikacje były analizami kosztów efektywności lub kosztów-użyteczności stosowania telaprewiru w skojarzeniu z rybawiryną i interferonem pegylowanym alfa w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Terapia trójlekowa z telaprewirem była najczęściej porównywana z terapią dwulekową rybawiryną + interferon (*Almadiyeva 2013, Blazquez-Perez 2013, Brogan 2011, Brogan 2014, Buti 2013, Buti 2014, Camma 2012, Chan 2013, Chhatwal 2013, Cure 2014a, Cure 2014b, Cure 2012, Curtis 2012a, Curtis 2012b, Deniz 2011, Garcia Marti 2013a, Garcia Marti 2013b, Garcia Marti 2013c, Garcia Marti 2013d, Gavart 2012, Gelland 2011, Ishida 2012, Jacobson 2012, Jalundhwala 2014, Jalundhwala 2012, Kaczor 2013, Liu 2012, Lukac 2012, Morais 2013, Northup 2009, Paveliu 2013, Ramachandran 2012, Said 2012, Stahmeyer 2012, Vellopoulou 2014, Vellopoulou 2012*), terapią trójlekową z boceprewirem (*Ariza 2013, Cure 2014b, Fonseca 2012a, Fonseca 2012b, Garcia Marti 2013b, Garcia Marti 2013c, Garcia Marti 2013d, Hasan 2014, Jalundhwala 2012, McGinnis 2014, Ruggeri 2014, Northup 2009, Vellopoulou 2014, Vellopoulou 2012, Yfantopoulos 2012*) lub brakiem leczenia (*Camma 2013, Chan 2013, Ishida 2012, McGinnis 2014*).

1.8 Wyniki analizy podstawowej

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

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego (TPV/PR; PR);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Incivo®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (zł/QALY).

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), oddzielnie dla następujących populacji (zob. także Rozdział 1.3.1):

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

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

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

1.8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

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

1.8.1.1 Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, ■

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

Tabela 54. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	■
<i>inhibitory proteazy</i>	■	■
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	■	■
Diagnostyka i monitorowanie w programie	■	■
Leczenie działań niepożądanych	■	■
Faza leczenia, z RSS - razem	■	■
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	■	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	44 384	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 948	5 069
Leczenie działań niepożądanych	452	89
Faza leczenia, bez RSS - razem	■	■

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	158	56
SVR (F3)	157	56
SVR (F4)	1 322	468
F0-F2	2 060	5 254
F3	3 880	9 893
F4	7 666	19 548
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	4 906	9 800
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 696	5 044
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 683	5 299
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 636	3 197
Faza naturalnej progresji choroby - razem	27 164	58 616
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	■

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

Tabela 55. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (■; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	■
<i>inhibitory proteazy</i>	■	■
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	■	■
Diagnostyka i monitorowanie w programie	■	■

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Leczenie działań niepożądanych	■	■
Faza leczenia, z RSS - razem	■	■
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	■	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	44 384	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 948	5 069
Leczenie działań niepożądanych	441	87
Faza leczenia, bez RSS - razem	■	■
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	132	47
SVR (F3)	90	32
SVR (F4)	1 070	379
F0-F2	1 469	3 745
F3	2 813	7 173
F4	4 956	12 639
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 557	7 105
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 597	4 859
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 657	5 248
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 553	3 035
Faza naturalnej progresji choroby - razem	20 894	44 261
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	■

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

Tabela 56. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego

Wyniki zdrowotne	TPV/PR	PR
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	■	■
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	■	■
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	■	■
Przeszczepienie wątroby	■	■
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	■	■
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	■	■
Lata życia [dyskontowane]	■	■
QALY [niedyskontowane]	■	■
QALY [dyskontowane]	■	■

W porównaniu do terapii dwulekowej, leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem telaprewiru w skojarzeniu z PegIFN α /RBV generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości ■ zyskanych lat życia i ■ w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz ■. Stosując schemat TPV/PR zamiast terapii dwulekowej u 100 chorych, można uniknąć ■.

1.8.1.1.1

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

Tabela 57. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych ([redacted] ; PPP+P).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	[redacted]	[redacted]
<i>inhibitory proteazy</i>	[redacted]	[redacted]
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka i monitorowanie w programie	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]
Faza leczenia, z RSS - razem	[redacted]	[redacted]
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	[redacted]	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	[redacted]	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	44 384	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 948	5 069
Leczenie działań niepożądanych	452	89
Faza leczenia, bez RSS - razem	[redacted]	[redacted]
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	158	95
SVR (F3)	157	94
SVR (F4)	1 325	797
F0-F2	2 049	4 026
F3	3 859	7 582
F4	7 626	14 981
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	4 890	7 919
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 688	4 142
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 674	4 294
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 631	2 597
Faza naturalnej progresji choroby - razem	27 058	46 526

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	■

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

Tabela 58. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (■; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	■
<i>inhibitory proteazy</i>	■	■
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	■	■
Diagnostyka i monitorowanie w programie	■	■
Leczenie działań niepożądanych	■	■
Faza leczenia, z RSS - razem	■	■
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	■	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	44 384	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 948	5 069
Leczenie działań niepożądanych	441	87
Faza leczenia, bez RSS - razem	171 376	64 023
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	132	79
SVR (F3)	90	54

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
SVR (F4)	1 072	645
F0-F2	1 461	2 870
F3	2 798	5 497
F4	4 930	9 686
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 545	5 741
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 589	3 990
Przeszczerpienie wątroby (1. rok)	2 648	4 252
Przeszczerpienie wątroby (kolejne lata)	1 548	2 465
Faza naturalnej progresji choroby - razem	20 815	35 279
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	192 191	99 302

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

Tabela 59. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych schematów leczenia przeciwwirusowego (■).

Wyniki zdrowotne	TPV/PR	PR
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	■	■
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	■	■
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	■	■
Przeszczerpienie wątroby	■	■
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	■	■
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	■	■
Lata życia [dyskontowane]	■	■
QALY [niedyskontowane]	■	■
QALY [dyskontowane]	■	■

W porównaniu do terapii dwulekowej, leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem telaprewiru w skojarzeniu z PegIFN α /RBV generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości [REDACTED] zyskanych lat życia i [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz [REDACTED]. Stosując schemat TPV/PR zamiast terapii dwulekowej u 100 chorych, można uniknąć [REDACTED]

1.8.1.2 Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których [REDACTED]

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

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

Tabela 60. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych ([REDACTED]; PPP+P).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>inhibitory proteazy</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Diagnostyka i monitorowanie w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Faza leczenia, z RSS - razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	[REDACTED]	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	[REDACTED]	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	47 884	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 214	5 069

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Leczenie działań niepożądanych	447	111
Faza leczenia, bez RSS - razem	■	■
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	231	62
SVR (F3)	0	0
SVR (F4)	0	0
F0-F2	11 350	20 945
F3	3 798	7 009
F4	4 272	7 882
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	1 881	3 471
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	979	1 807
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 019	1 880
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	515	950
Faza naturalnej progresji choroby - razem	24 045	44 006
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS	■	■

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

Tabela 61. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (■; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant z uwzględnieniem RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	■	■
inhibitory proteazy	■	■

Składowa kosztu / stan zdrowotny	TPV/PR	PR
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	██████	██████
Diagnostyka i monitorowanie w programie	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych	██████	██████
Faza leczenia, z RSS - razem	██████	██████
Faza leczenia przeciwwirusowego (wariant bez uwzględnienia RSS)		
Leki przeciwwirusowe, w tym:	██████	58 867
<i>inhibitory proteazy</i>	██████	0
<i>peginterferon-alfa/rybawiryna</i>	47 884	58 867
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 214	5 069
Leczenie działań niepożądanych	439	110
Faza leczenia, bez RSS - razem	██████	██████
Faza naturalnej progresji choroby		
SVR (F0-F2)	193	51
SVR (F3)	0	0
SVR (F4)	0	0
F0-F2	8 092	14 932
F3	2 754	5 082
F4	2 762	5 096
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	1 364	2 516
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	943	1 741
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 009	1 862
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	489	902
Faza naturalnej progresji choroby - razem	17 605	32 182
Koszt całkowity		
Wariant z uwzględnieniem RSS	██████	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS	██████	██████

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

1.8.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 63. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; [Redacted] PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TPV/PR	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PR	[Redacted]	[Redacted]			

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

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

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

Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; ██████████; PPP; z uwzględnieniem RSS).

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

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

1.8.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; ██████████ PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

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

Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; ██████████ PPP; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

1.8.2.2

1.8.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 67. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████ PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

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

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

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

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

Tabela 68. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; ██████████; PPP; z uwzględnieniem RSS).

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

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

1.8.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; ██████████; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

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

Tabela 70. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; ██████████; PPP; bez uwzględnienia RSS).

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

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z włóknieniem w stopniu 0-1, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; z uwzględnieniem RSS).

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

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

1.8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFN α /RBV u wcześniej leczonych pacjentów z włóknieniem w stopniu 0-1, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; ██████████; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu ze schematem dwulekowym PegIFNα/RBV u wcześniej leczonych pacjentów z włókniem w stopniu 0-1, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza podstawowa; [redacted]; bez uwzględnienia RSS).

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

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

1.8.4 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto produktu leczniczego Incivo® (42 tabl. powł. a 375 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z dodania telaprewiru do terapii dwulekowej z zastosowaniem peginterferonu alfa i rybawiryny, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (119 577 zł/QALY).

Analizę wykonano dla wariantów z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. W pierwszym przypadku obliczano progową cenę efektywną produktu Incivo po uwzględnieniu RSS, natomiast w wariancie bez RSS – progową oficjalną cenę netto sprzedaży.

1.8.4.1 Wyniki analizy progowej: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, [REDACTED]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Incivo® (42 tabl. powł. a 375 mg) w ramach analizy kosztów-żyteczności (względem terapii dwulekowej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Analiza progowa ceny produktu Incivo® (populacja wcześniej nieleczona, [REDACTED]).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Incivo®	Cena progowa Incivo®
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	[REDACTED]	[REDACTED]
	PPP	[REDACTED]	[REDACTED]
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	[REDACTED]	[REDACTED]
	PPP	[REDACTED]	[REDACTED]

Cena efektywna netto produktu leczniczego Incivo® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii TPV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi [REDACTED]

1.8.4.1.1

Wyniki analizy progowej ceny produktu Incivo® (42 tabl. powł. a 375 mg) w ramach analizy kosztów-użyteczności (względem terapii dwulekowej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Analiza progowa ceny produktu Incivo® (populacja wcześniej nieleczona, ██████████).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Incivo®	Cena progowa Incivo®
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████

Cena efektywna netto produktu leczniczego Incivo® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii TPV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████

1.8.4.2 Wyniki analizy progowej: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których ██████████

Wyniki analizy progowej ceny produktu Incivo® (42 tabl. powł. a 375 mg) w ramach analizy kosztów-użyteczności (względem terapii dwulekowej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77. Analiza progowa ceny produktu Incivo® (██████████).

Wariant RSS	Perspektywa analizy	Cena podstawowa Incivo®	Cena progowa Incivo®
z uwzględnieniem RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████
bez uwzględnienia RSS	PPP+P	██████████	██████████
	PPP	██████████	██████████

Cena efektywna netto produktu leczniczego Incivo® po uwzględnieniu RSS, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania strategii TPV/PR zamiast schematu dwulekowego (PR), jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████

1.9 Dodatkowa analiza ekonomiczna dla całkowitej populacji programu Incivo® (z uwzględnieniem obecnych i nowych wskazań refundacyjnych)

1.9.1 Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo

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

1.9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 78. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

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

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

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

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

Tabela 79. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; PPP; z uwzględnieniem RSS).

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

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

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

1.9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 80. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; █████; █████; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

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

Tabela 81. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; █████; █████; PPP; bez uwzględnienia RSS).

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

Tabela 83. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP; z uwzględnieniem RSS).

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

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

1.9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

Tabela 84. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

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

Tabela 85. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP; bez uwzględnienia RSS).

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

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

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

1.10 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości (AW) wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

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

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie ze względu na subpopulację (u [REDACTED] [REDACTED]), perspektywę (wspólna płatnika publicznego i pacjenta / płatnika publicznego) i instrument dzielenia ryzyka (uwzględnienie / nieuwzględnienie RSS). Wyniki AW dla analizy kosztów-użyteczności, zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono oddzielnie.

1.10.1 Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników CUA zawiera tabela poniżej. AW miała charakter jednokierunkowy (np. prawdopodobieństwa SVR) lub wielokierunkowy (np. jednoczesna przyjęcie skrajnych wartości użyteczności wszystkich stanów zdrowotnych).

Tabela 86. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie (analiza kosztów-użyteczności).

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Populacja wcześniej nieleczona, F2-F4 (bez względu na genotyp IL28B)			
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w ramieniu terapii trójlekowej (TPV/PR)	70,7% (ADVANCE, subpopulacja F2-F4)	Minimalne (dolna granica 95% CI): 64,8% Maksymalne (górną granicę 95% CI): 76,6%	zakres w oparciu o 95% CI
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Populacja wcześniej nieleczona, IL28B CT (bez względu na stopień włóknienia)			
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w ramieniu terapii trójlekowej (TPV/PR)	70,6% (ADVANCE, subpopulacja IL28B CT)	Minimalne (dolna granica 95% CI): 59,8% Maksymalne (górną granicę 95% CI): 81,4%	zakres w oparciu o 95% CI
Skuteczność kliniczna (trwała odpowiedź wirusologiczna) – Populacja wcześniej leczona, F0-F1			
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w ramieniu terapii trójlekowej (TPV/PR)	85,3% (nawrót); 71,4% (częściowa odpowiedź); 10,0% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) (REALIZE, subpopulacja F0-F1)	Minimalne (dolna granica 95% CI): 73,4% (nawrót); 38,0% (częściowa odpowiedź); 0,0% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) Maksymalne (górną granicę 95% CI): 97,2% (nawrót); 100,0% (częściowa odpowiedź); 28,6% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)	zakres w oparciu o 95% CI
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR	TPV/PR: 85,3% (nawrót); 71,4% (częściowa odpowiedź); 10,0% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) PR: 35,0% (nawrót); 0,0% (częściowa odpowiedź); 0,0% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) (REALIZE, subpopulacja F0-F1)	TPV/PR: 82,7% (nawrót); 75,0% (częściowa odpowiedź); 31,0% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) PR: 31,6% (nawrót); 17,6% (częściowa odpowiedź); 5,6% (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) (REALIZE, subpopulacja F0-F2)	Ze względu na niewielką liczebność podgrupy F0-F1 w REALIZE, oszacowania w tej subpopulacji są niepewne; w związku z tym uznano za zasadne przetestowanie wyników dla zbliżonej populacji (F0-F2)

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Prawdopodobieństwa przejść między stadiami zaawansowania włóknienia (F0 -> F4)			
łagodne WZW C (zawężone do F0-F1) → umiarkowane WZW C (F3)	0,040 (na podst. <i>Thein 2008</i>)	Minimalne: 0,025 (<i>Shepherd 2007</i>) Maksymalne: 0,052 (na podst. <i>Lidgren 2007</i>)	Zakres w oparciu o przegląd literatury
łagodne WZW C (zawężone do F2) → umiarkowane WZW C (F3)	0,120 (na podst. <i>Thein 2008</i>)	Minimalne: 0,025 (<i>Shepherd 2007</i>) Maksymalne: 0,133 (na podst. <i>Thein 2008</i> , górna granica 95% CI)	Zakres w oparciu o przegląd literatury
umiarkowane WZW C (F3) → wyrównana marskość wątroby (F4)	0,094 (na podst. <i>Thein 2008</i>)	Minimalne: 0,037 (<i>Shepherd 2007</i>) Maksymalne: 0,135 (<i>Lidgren 2007</i> , <i>Poynard 1997</i>)	Zakres w oparciu o przegląd literatury
Użyteczności stanów zdrowia			
Zestaw użyteczności	<i>Wright 2006</i> (zob. Tabela 31)	Minimalne (zob. Tabela 32) Minimalne (zob. Tabela 32)	zakres w oparciu o 95% CI
Koszty stanów zdrowotnych			
Koszty stanów zdrowotnych	Tabela 46	Minimalne (zob. Tabela 121) Maksymalne (zob. Tabela 121)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów
Koszty działań niepożądanych			
Koszty działań niepożądanych	Tabela 45	Minimalne (zob. Tabela 122) Maksymalne (zob. Tabela 122)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Charakterystyka wyjściowa kohorty			
Charakterystyka demograficzna pacjentów (wiek, masa ciała, struktura płci)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT (<i>ADVANCE</i> w populacji <i>naïve</i> i <i>REALIZE</i> w populacji <i>experienced</i>)	
Rozkład stopni włóknienia wątroby (wyłącznie analiza dla populacji uprzednio nieleczonej) *	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT (<i>ADVANCE</i>)	Charakterystyka pacjentów z badań RCT
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (populacja chorych uprzednio leczonych)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badań RCT (<i>REALIZE</i>)	
Parametry związane z długością leczenia przeciwwirusowego			
Odsetki chorych z wczesną odpowiedzią (eRVR), kwalifikujących się do skróconej terapii trójlekowej	Podstawowe (Tabela 12)	Minimalne (Tabela 119)	W zakresie 95% CI dla odsetków podstawowych z badań RCT
		Maksymalne (Tabela 119)	
Przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	uwzględniono Podstawowe (Tabela 13)	nie uwzględniono	Założenie W zakresie 95% CI dla odsetków podstawowych z badań RCT
		Minimalne (Tabela 120)	
		Maksymalne (Tabela 120)	
Czas trwania terapii dwulekowej (PR)	48 tyg.	44 tyg. (<i>SMPT</i>)	Ze względu na upraszczające założenie pełnej (48 tyg.) długości terapii PR w modelu, w AW testowano założenie średniego czasu terapii dwulekowej w warunkach rzeczywistej praktyki (rejestr SMPT)
Inne			
Roczna stopa dyskontowania koszt-	5% (koszty); 3,5% (wyniki)	5% (koszty); 5% (wyniki)	Warianty zalecane w <i>AOTM 2010</i>

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
tów i wyników zdrowotnych		5% (koszty); 0% (wyniki)	
		Brak dyskontowania	
Horyzont modelu	dożywotni	30 lat	Horyzont pośredni
		50 lat	

* w rozważanej subpopulacji chorych uprzednio leczonych (włóknienie w st. F0-F1) wyjściowy rozkład stanów zwłóknienia wynika bezpośrednio z definicji populacji (100% - łagodne WZW C)

1.10.2 Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo,

1.10.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 87. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR ([redacted] 1; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerywania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Horyzont modelu: 30 lat									
Horyzont modelu: 50 lat									

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

Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (); PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									
Maksymalne koszty stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.10.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 89. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR ([REDACTED] ; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT									
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)									
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)									
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)									
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)									
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)									
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT									
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)									
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)									
Brak dyskontowania									
Horyzont modelu: 30 lat									
Horyzont modelu: 50 lat									

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

Tabela 90. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██); PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

1.10.2.2 Wariant 2 – skuteczność w podgrupie chorych w st. zwłóknienia \geq F2 (bez ograniczenia na genotyp IL28B)

1.10.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 91. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR ([REDACTED]); z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

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

Tabela 92. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR ([REDACTED]); z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

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

Tabela 94. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██); PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

1.10.3 Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których

1.10.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 95. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (); PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR									
SVR jak dla subpopulacji F0-F2									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Horyzont modelu: 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont modelu: 50 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

Tabela 96. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████); PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SVR jak dla subpopulacji F0-F2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerywania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.10.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 97. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (████████████████████ PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SVR jak dla subpopulacji F0-F2	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT									
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)									
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)									
Brak dyskontowania									
Horyzont modelu: 30 lat									
Horyzont modelu: 50 lat									

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

Tabela 98. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (); PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR									
SVR jak dla subpopulacji F0-F2									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty –PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TPV/PR [zł]	Koszty – PR [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TPV/PR [QALY]	Efekty – PR [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo® [zł]
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

1.10.4 Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza

1.10.4.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 99. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR () PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy												
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR												
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR												
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3												
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3												
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4												
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4												

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
MIN (wszystkie warianty)	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
MAX (wszystkie warianty)	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████

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

Tabela 100. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (████████████████████); PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.4.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 101. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
MIN (wszystkie warianty)	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
MAX (wszystkie warianty)	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████

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

Tabela 102. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (████████████████████); PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	█	████	████	████	████	█	█	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 > F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.4.2

1.10.4.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 103. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (); Wariant 2; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy												
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR												
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR												
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3												
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3												
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4												
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4												
Minimalne użyteczności stanów zdrowia												
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia												
Minimalne koszty stanów zdrowia												

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Tabela 104. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (■); PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewy-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
starczącej odpowiedzi (<i>futility</i>)												
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)												
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT												
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)												
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)												
Brak dyskontowania												
Horyzont modelu: 30 lat												
Horyzont modelu: 50 lat												
MIN (wszystkie warianty)												
MAX (wszystkie warianty)												

1.10.4.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 105. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([redacted]); PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 > F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.5 Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciw-wirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs12979860 IL28B CT (naïve, F2-F4, IL28B CT)

1.10.5.1 Wariant 1 – skuteczność w podgrupie chorych z genotypem CT (bez ograniczenia na st. zaawansowania włóknienia)

Tabela 107. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: TPV/PR vs PR ([REDACTED]).

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.5.2 Wariant 2 – skuteczność w podgrupie chorych w st. zwłóknienia ≥ F2 (bez ograniczenia na genotyp IL28B)

Tabela 108. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: TPV/PR vs PR (■)

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczepienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
(zasady <i>futility</i>)														
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)														
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)														
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT														
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)														
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)														
Brak dyskontowania														
Horyzont modelu: 30 lat														
Horyzont modelu: 50 lat														
MIN (wszystkie warianty)														
MAX (wszystkie warianty)														

1.10.6 Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się w [REDACTED]

1.10.6.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 109. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED]).

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SVR jak dla subpopulacji F0-F2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.10.6.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 111. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR [redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SVR jak dla subpopulacji F0-F2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Tabela 112. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SVR jak dla subpopulacji F0-F2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 - > F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewy-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszt całkowity [zł]		Koszt inhibitora proteazy [zł]		Koszt PegIFN/RBV [zł]		Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]		Koszt działań niepożądanych [zł]		Koszt po zakończeniu leczenia [zł]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
starczącej odpowiedzi (<i>futility</i>)												
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)												
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT												
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)												
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)												
Brak dyskontowania												
Horyzont modelu: 30 lat												
Horyzont modelu: 50 lat												
MIN (wszystkie warianty)												
MAX (wszystkie warianty)												

1.10.7 Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których
stw [redacted]

Tabela 113. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: TPV/PR vs PR [redacted]

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczepienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SVR jak dla subpopulacji F0-F2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalne koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
Maksymalne koszty stanów zdrowia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne koszty działań niepożądanych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi w trakcie leczenia (zasady <i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne odsetki chorych przerywających leczenie TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi (<i>futility</i>)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas terapii dwulekowej (PR): z SMPT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	QALY [dyskontowane]		LYG [dyskontowane]		SVR [%]		Niewyrównana marskość [%]		Rak wątrobowo-komórkowy [%]		Przeszczerpienie wątroby [%]		Zgon związany z WZW C [%]	
	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR	TPV/PR	PR
(wyniki)														
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont modelu: 50 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MIN (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MAX (wszystkie warianty)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznego stosowania telaprewiru (Incivo®) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną w leczeniu chorych z przewlekłym WZW typu C w ramach rozszerzonego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (PPL Incivo 2014). Stosowanie inhibitorów proteazy (telaprewiru i boceprewiru) w aktualnie realizowanym programie jest ograniczone do subpopulacji chorych z włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, przy czym u chorych wcześniej nieleczonych wymagane jest dodatkowo stwierdzenie genotypu rs12979860 IL28 TT. Uzgodniona modyfikacja programu polega na rozszerzeniu wskazań refundacyjnych o chorych uprzednio nieleczonych

[REDACTED]. Ponieważ zasadniczym celem analizy jest ocena zasadności rozszerzenia populacji refundacyjnej, analizę podstawową przeprowadzono dla subpopulacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu, [REDACTED]

[REDACTED] TPV/PR stanowiła terapii dwulekowa interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną (PR). Porównanie z boceprewirem, innym stosowanym w programie lekowym inhibitorem proteazy, nie było zasadne ze względu na brak refundacji produktu Victrelis® w populacji docelowej analizy.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności jednoznacznie wskazuje na opłacalność ekonomiczną dodania produktu Incivo® do schematu dwulekowego w populacjach, o które wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego programu z zastosowaniem telaprewiru. Podstawowe oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, po uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka dla leków przeciwwirusowych, wynoszą [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] oraz [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego. Terapia trójlekowa każdorazowo wiąże się z wyższym kosztem w stosunku do leczenia standardowego, wynikającym z wysokiej ceny inhibitorów proteazy, w części rekompensowanym przez skrócenie długości terapii interferonem/rybawiryną oraz oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości. Inkrementalny efekt zdrowotny jest znaczący (średnio [REDACTED] [REDACTED]/chorego wcześniej nieleczonego i [REDACTED] [REDACTED]/chorego uprzednio leczonego przeciwwirusowo)

i wynika zarówno z wydłużenia przeżycia, jak i poprawy jakości życia pacjentów. Efekty niedyskontowane są przeszło dwukrotnie wyższe, gdyż dyskontowanie, kumulując się w czasie, zmniejsza zysk zdrowotny skuteczniejszej terapii zwłaszcza w odległym horyzoncie, kiedy unika się największej liczby powikłań niewyleczonego zakażenia.

W ramach analizy wrażliwości testowano założenia związane ze skutecznością kliniczną telaprewiru (prawdopodobieństwem SVR), prawdopodobieństwami przejść między stadiami zaawansowania włóknienia, użytecznością stanów zdrowotnych, kosztami działań niepożądanych oraz stanów zdrowotnych, wyjściową charakterystyką pacjentów (cechy demograficzne, rozkład zaawansowania włóknienia, struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w subpopulacji *experienced*), parametry związane z długością leczenia przeciwwirusowego, alternatywne warianty dyskontowania, pośredni horyzont modelu. W każdym z rozważanych wariantów analizy wrażliwości, strategia TPV/PR pozostawała bardziej skuteczna i bardziej kosztowna od standardowej terapii dwulekowej.

Po uwzględnieniu instrumentów dzielenia ryzyka dla leków przeciwwirusowych, wartość współczynnika ICUR nie przekraczała progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 119 577 zł/QALY, w żadnym wariacie analizy wrażliwości, bez względu na rozważaną subpopulację oraz perspektywę kosztów. Najwyższą wartość ICUR, wynoszącą [REDACTED] otrzymano w wariacie minimalnej skuteczności TPV u wcześniej leczonych chorych [REDACTED]¹. Duża niepewność tego parametru wynikała z niewielkiej liczebności podgrup pacjentów z brakiem lub minimalnym [REDACTED] w badaniu *REALIZE*, zwłaszcza przy dodatkowym podziale ze względu na rodzaj odpowiedzi na uprzednie leczenie, co skutkowało szerokimi przedziałami ufności dla efektu zdrowotnego badanej interwencji. Dodatkowy wariant AW, w którym dane skuteczności zaczerpnięto ze zbliżonej populacji rozszerzonej o stadium [REDACTED] potwierdził jednak kosztową efektywność telaprewiru (ICUR niższy [REDACTED] od podstawowego).

Najniższe wartości ICUR, niższe o ponad [REDACTED] od oszacowania podstawowego, obserwowano każdorazowo w obu wariantach bez dyskontowania efektów zdrowotnych. Wynik ten jest konsekwencją faktu, że dyskontowanie efektów prowadzi do zmniejszenia różnic między porównywanymi ramionami na niekorzyść strategii bardziej skutecznej, zwłaszcza w przypadku pWZW C, gdzie uzyskiwane efekty są odległe w czasie. Jeszcze niższe wartości ICUR uzyskano przy założeniu braku dyskontowania zarówno kosztów i wyników zdrowotnych. Niedyskontowanie całkowitych kosztów prowadzi bowiem do zwiększenia odległych w czasie oszczędności związanych z leczeniem powikłań marskości, pozostając bez wpływu na ponoszone w pierwszym roku (zatem niedyskontowane) koszty terapii przeciwwirusowej. W konsekwencji koszty inkrementalne terapii trójlekowej zmniejszają się w sto-

sunku do wariantu podstawowego, co prowadzi do bardziej korzystnego – z punktu widzenia terapii telaprewirem – współczynnika kosztów-użyteczności.

W zależności od rozważanej populacji, największy wzrost kosztu dodatkowego QALY dla terapii telaprewirem obserwowano przy założeniu minimalnej skuteczności telaprewiru, minimalnego tempa progresji włóknienia (tj. minimalnych prawdopodobieństw przejść między stanami F0/F2 -> F3 i F3 -> F4), pośredniego horyzontu analizy oraz dyskontowania wyników na poziomie [REDACTED]. Wzrost ten w żadnym przypadku nie prowadził jednak do przekroczenia progu opłacalności przyjętego dla technologii medycznych w Polsce.

W analizie bez uwzględnienia instrumentów RSS, podstawowe wartości ICUR były wyższe niż w wariacie z uwzględnieniem RSS, jednak również w każdym przypadku znajdowały się poniżej wartości progowej 119 577 zł/QALY. Przekroczenie progu opłacalności obserwowano w kilku wariantach analizy wrażliwości, w większości z perspektywy płatnika publicznego: minimalne prawdopodobieństwo przejścia do stanu umiarkowanego WZW C (populacja [REDACTED]), minimalne prawdopodobieństwo przejścia do stanu marskości, charakterystyka demograficzna pacjentów z badania RCT (populacja [REDACTED]), minimalna skuteczność TPV, horyzont 30 lat i dyskontowanie efektów na [REDACTED] (populacje: [REDACTED]).

Założenie skrajnych (minimalnych lub maksymalnych) oszacowań kosztów stanów zdrowia miało umiarkowany wpływ na wyniki, prowadząc do zmiany ICUR o maksymalnie [REDACTED]. Analiza ta miała charakter wielokierunkowy (tj. w pojedynczym wariacie modyfikowano koszty wszystkich stanów), co oznacza, że wpływ kosztu pojedynczych stanów na wyniki jest znacznie mniejszy. Ze względu na niewielki udział kosztów działań niepożądanych w koszcie całkowitym, jak również zbliżony profil bezpieczeństwa schematów TPV/PR i PR, analogiczne założenie skrajnych oszacowań kosztów AEs miało znikomy [REDACTED] wpływ na ICUR. W kolei założenie zestawu minimalnych i maksymalnych użyteczności prowadziło do zmian współczynnika ICUR w zakresie nieprzekraczającym [REDACTED] oszacowania podstawowego.

Jak każdy model farmakoekonomiczny, model kosztów-użyteczności telaprewiru stanowi syntezę różnorodnych źródeł danych epidemiologicznych, klinicznych, kosztowych, opinii eksperckich, badań dotyczących użyteczności i naturalnej progresji choroby. W analizie wykorzystano między innymi trzy badania własne, przeprowadzone pierwotnie na potrzeby wcześniejszej analizy ekonomicznej dla leku Incivo® z 2012 r.. Badania omówiono szerzej w oddzielnych załącznikach (*Aestimo 2012a*, *Aestimo 2012b*, *Aestimo 2012c*). Badanie dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem i monitorowaniem chorych na przewlekłe WZW C miało na celu dostarczenie danych umożliwiających oszacowanie

wanie rocznych kosztów leczenia w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. Oszacowania rodzaju i ilości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych dokonywali eksperci kliniczni zaproszeni do uczestnictwa w ankiecie. Choć należy mieć na uwadze, że dane oparte na opinii ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż wyniki pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych, w świetle braku publikowanych, opartych na prospektywnej ocenie chorych, badań kosztów leczenia WZW C w Polsce, oszacowania wykorzystane w analizie uznano za najbardziej wiarygodne spośród dostępnych źródeł danych.

Kolejne z przeprowadzonych badań miało na celu dostarczenie danych dotyczących kliniczno-demograficznej charakterystyki chorych na przewlekłe WZW C (genotyp 1 HCV) leczonych przeciwwirusowo w Polsce oraz dodatkowych danych pozwalających określić standardy leczenia i zużycie zasobów związanych z terapią przeciwwirusową. Zgromadzone dane kliniczno-demograficzne wykorzystano w modelu do określenia charakterystyki kohorty wejściowej modelu, w szczególności rozkładu wieku i wyjściowego zaawansowania włóknienia. Pewne ograniczenie badania stanowi niewielka liczba uczestniczących ośrodków klinicznych – uzyskano dane z 3 ośrodków, co stanowi około 5% wszystkich placówek objętych kontraktami na świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia przewlekłego WZW typu C w 2011 r. Z drugiej strony, badana próba chorych była duża (N=813) i obejmowała wszystkich pacjentów z genotypem 1 HCV leczonych w wyżej wymienionych ośrodkach w okresie pięciu lat, a ośrodki uczestniczące w badaniu reprezentowały różne regiony Polski. Pomimo występowania pewnych różnic w wyjściowej charakterystyce leczonych (m.in. pod względem odsetków leczonych po raz pierwszy lub w ramach reterapii) nie wydaje się, by mogło to spowodować istotne zafałszowanie wyników. Inne ograniczenia związane są z retrospektywnym charakterem badania oraz zawężeniem zakresu dostępnych danych do informacji sprawozdawanych przez świadczeniodawców w ramach Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych, w oparciu o który gromadzono dane. Dane zbierane w rejestrze SMPT obejmują wyłącznie okres przebywania chorego w programie, dlatego w badaniu nie było możliwe określenie dalszego przebiegu leczenia i postępu choroby u chorych z niepowodzeniem terapii, w szczególności odległych, istotnych klinicznie powikłań niewyrównanej marskości.

W ramach ostatniego badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pięciu ekspertów klinicznych – specjalistów z zakresu chorób zakaźnych (w tym członków Polskiej Grupy Ekspertów HCV), zbierano dane przede wszystkim na potrzeby analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Ekspertów poproszono dodatkowo o przedstawienie oszacowań niepewnych lub specyficznych dla warunków polskich parametrów modelu, w tym prawdopodobieństw wykonania przeszczepienia wątroby u zakażonych HCV z HCC lub marskością niewyrównaną oraz ryzyka rocznej progresji do stanu niewyrównanej mar-

skości u chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w stadium marskości wyrównanej. W świetle braku bardziej wiarygodnych danych, oszacowania pochodzące od ekspertów mogą stanowić akceptowalne źródło parametrów modelu, przy czym należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność oszacowań eksperckich w hierarchii dowodów naukowych.

Dane dotyczące naturalnej progresji choroby oparto na możliwie najbardziej wiarygodnych źródłach zidentyfikowanych w ramach przeglądu wtórnych badań prognostycznych i przeglądu analiz ekonomicznych. Należy mieć świadomość, że naturalna progresja wirusowego zapalenia wątroby typu C stanowi wypadkową wielu indywidualnych czynników ryzyka, takich jak np. czas od zakażenia, płeć, genotyp HCV, transfuzja krwi, użycie alkoholu (*Poynard 1997, Thein 2008*). Ponieważ model miał charakter kohortowy, co oznacza, że pacjenci znajdujący się w tym samym stanie zdrowotnym stanowili homogeniczną grupę o wspólnej charakterystyce klinicznej, nie było możliwe uzależnienie prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stadiami zaawansowania choroby od większości indywidualnych czynników ryzyka progresji. W przypadku kluczowych prawdopodobieństw przejść między wczesnymi stadiami włóknienia możliwe było co prawda wyznaczenie prawdopodobieństw specyficznych dla genotypu 1 HCV, jednak dostępne dane dotyczące progresji WZW w zaawansowanych stadiach nie wyszczególniały nawet genotypu wirusa. Uwzględnienie w modelu wpływu różnych czynników ryzyka na prawdopodobieństwo progresji WZW C na poziomie indywidualnego chorego wymagałoby znaczącej przebudowy struktury modelu, w szczególności zastosowania probabilistycznej techniki mikrosymulacji Monte Carlo. Modelowanie na poziomie kohortowym (a nie indywidualnym) stanowi standardową technikę modelowania kosztowej efektywności leczenia przeciwwirusowego, zatem przyjęcie stałych w czasie prawdopodobieństw przejść nie należy traktować jako istotnego ograniczenia analizy.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla telaprewiru w najważniejszych bazach publikacji medycznych (zob. Rozdział 1.7). W wyniku wyszukiwania, do przeglądu włączono 60 analiz ekonomicznych, w których TPV/PR porównywano z innymi schematami leczenia przeciwwirusowego u chorych z genotypem 1 HCV. Podgrupy zgodne z docelową populacją niniejszego raportu (wcześniej leżeni chorzy z włóknieniem [redacted]) rozważano jednak w nielicznych badaniach. Analizę porównawczą TPV/PR vs PR w populacji wcześniej nieleczonych chorych [redacted]. Nie odnaleziono także badań, w których telaprewir porównywano ze schematem dwulekowym w podgrupie wcześniej leczonych chorych [redacted], natomiast w jednej analizie rozważano zbliżoną populację obejmującą dodatkowo [redacted] (*Brogan 2014*). We wszyst-

kich badaniach strategia TPV/PR była kosztowo-efektywna względem strategii dwulekowej u wcześniej nieleczonych chorych [REDACTED]. Wyniki analizy *Brogan 2014* wskazują na opłacalność zastosowania telaprewiru u uprzednio leczonych chorych z łagodnym włóknieniem (F0-F2) niezależnie od rodzaju odpowiedzi.

1.12 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Dane dotyczące skuteczności leczenia przeciwwirusowego chorych wcześniej nieleczonych nie były dostępne dla populacji ściśle zgodnej z określoną w programie, tj. [REDACTED] w związku z czym prawdopodobieństwa SVR w modelu pochodzą z podgrup częściowo zgodnych z populacją refundacyjną (spełniających pojedyncze z ww. kryteriów).
- Ze względu na niewielką liczebność podgrup pacjentów z włóknieniem [REDACTED] w badaniu *REALIZE* (ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie), wyniki analizy dla populacji docelowej pacjentów uprzednio leczonych są obarczone większą niepewnością.
- Kryteria włączenia do programu lekowego opierają się na ocenie zaawansowania włóknienia (*staging*) w skali Scheuera, podczas gdy w badaniach klinicznych dla telaprewiru posługiwano się inną pięciostopniową skalą *METAVIR*. Wykorzystanie w populacji docelowej analizy (zdefiniowanej wg skali Scheuera) wyników skuteczności klinicznej z podgrup badań RCT (określonych wg skali *METAVIR*) jest równoznaczne z założeniem, że poszczególne stadia włóknienia w skali *METAVIR* odpowiadają w przybliżeniu analogicznym stadiom w skali Scheuera.
- Polskie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w przebiegu WZW C nie są dostępne. Odnalezione badania pierwotne charakteryzowały się różną metodyką, techniką pomiaru użyteczności, grupą badaną (chorzy, lekarze, panel ekspertów), a wyniki poszczególnych prób nie wskazywały jednoznacznie na istotny związek między zaawansowaniem włóknienia a użytecznością.
- Oszacowania zużytych zasobów w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu oraz z związku z leczeniem działań niepożądanych uzyskano od polskich ekspertów klinicznych, specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Opinie ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż dane obserwacyjne pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych. Przeprowadzona analiza wrażliwości ze względu na koszty AEs i stanów zdrowotnych nie wykazała jednak istotnego wpływu ww. parametrów na wyniki inkrementalne.

1.13 Wnioski końcowe

Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru, peginterferonu alfa-2a/2b i rybawiryny jest kosztowo-efektywna względem obecnie stosowanego schematu dwulekowego (PR) we wszystkich wskazaniach, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla produktu Incivo®. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej.

Piśmiennictwo

- Adda 2013** Adda N, Bartels DJ, Gritz L, Kieffer TL, Tomaka F, Bengtsson L, Luo D, Jacobson IM, Kauffman RS, Picchio G. Futility rules for telaprevir combination treatment for patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;11(2):193-5..
- ADVANCE (Jacobson 2011)** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2405-16.
- ADVANCE (Jacobson 2011a)** Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial, Presented at: 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL 2011), Abstract 7, Berlin, 30 March – 3 April 2011.
- Aestimo 2012a** 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.
- Almadiyeva 2013** Almadiyeva A, Kostyuk A, Nurgozhin T. Comparative effectiveness of triple therapy versus dual therapy for chronic hepatitis C virus infection in Kazakhstan. *Value Health* 2013; 16(7):A345
- Annemans 2004** Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67(1): 1–8.
- AOTM-RK-4351-1/2012** Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-1/2012. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Data ukończenia: 07.11.2012.
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Ariza 2013** Ariza JG, Hinojosa R. Economic evaluation of Direct Acting Antiviral (DAA) treatments for hepatitis C virus (HCV) infection in previously treated patients from the peruvian health care system perspective. *Value Health* 2013; 16(7):A693
- 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.
- Blazquez-Perez 2013** Blazquez-Perez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics* 2013; 31(10):919-931
- 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.
- Brogan 2011** Brogan A, Miller J, Talbird S, Thompson J, Deniz B. Cost-effectiveness assessment of telaprevir combination treatment compared to pegylated-interferon+ribavirin alone in the management of chronic hepatitis c in treatment-naïve patients. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:S410
- Brogan 2012** Brogan A, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, George S, Hvidsten K. Cost-effectiveness of first-line versus second-line telaprevir combination treatment in the management of chronic hepatitis c virus infection for treatment-naïve patients with IL28B genotype CC. *Gastroenterology* 2012; 142(5):S173
- Brogan 2014** Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of telaprevir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS ONE* 2014; 9(3)
- 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 naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33(4):651-8.
- Buti 2005** Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Angel Casado M, Fosbrook L, Esteban R. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42(5):639-45.
- Buti 2013** Buti M, Gros B, Oyaguez I, Andrade RJ, Serra MA, Turnes J, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of telaprevir triple therapy for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C based on the combined efficacy data of the ADVANCE and OPTIMIZE studies. *Hepatology* 2013; 58(4):1133A
- Buti 2014** Buti M, Gros B, Oyaguez I, Andrade RJ, Serra MA, Turnes J, Casado MA. [Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients]. *Farm Hosp* 2014; 38(5):418-429
- C208 (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.
- Camma 2012** Camma C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxi A. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for

- untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56(3):850-860
- Camma 2013** Camma C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxi A. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56(3):850-860
- Cardoso 2010** Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol.* 2010;52(5):652–7.
- Chan 2013** Chan K, Lai MN, Groessl EJ, Hanchate AD, Wong JB, Clark JA, Asch SM, Gifford AL, Ho SB. Cost effectiveness of direct-acting antiviral therapy for treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection in the veterans health administration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11):1503-1510
- Chhatwal 2013** Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, El Khoury AC, Burroughs M, Bacon B, Esteban-Mur R, Elbasha EH. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value Health.* 2013 Sep-Oct;16(6):973-86.
- Chong 2003** Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):630-8.
- ChPL Copegus** Copegus, 400 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_400_.pdf
- ChPL Incivo** INCIVO, 375 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 02.07.2014 r. 19/06/2014 Incivo -EMA/H/C/002313 -PSUV/24. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- ChPL Pegasys** Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL PegIntron** PegIntron, 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15.12.2011 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
- ChPL Rebetol** Rebetol 200 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
- Cieśla 2012** Cieśla 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.
- Cortesi 2014a** Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, Lim JK, De Salvia S, Okolicsanyi S, Vinci M, Belli LS,

- Mantovani LG, Strazzabosco M. Management of treatment-*naïve* chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. J Viral Hepat 2014
- Cortesi 2014b** Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, De Salvia S, Okolicsanyi S, Vinci M, Belli LS, Lim JK, Mantovani LG, Strazzabosco M. Management of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 treatment-*naïve* patients in an era of rising opportunities and costs: A cost-effectiveness analysis. Dig Liver Dis 2014; 46:e11
- Cortesi 2014c** Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, De Salvia S, Vinci M, Belli LS, Lim JK, Mantovani LG, Strazzabosco M. Management of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 treatment-*naïve* patients in an era of rising opportunities and costs-a cost-effectiveness analysis of treatment options. J Hepatol 2014; 60(1):S493
- Cure 2012** Cure S, Curtis S, Bianic F, Gavart S, Dearden L, Fleischmann J, Ouwens M, Lee S. The cost-effectiveness of telaprevir (TVR) in combination with pegylated interferon-alfa and ribavirin (PR) for the treatment of genotype 1(G1) chronic Hepatitis C patients. Value Health 2012; 15(4):A241-A242
- Cure 2014a** Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. J Med Econ 2014; 17(1):65-76
- Cure 2014b** Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-*experienced* chronic hepatitis C genotype 1 patients. J Med Econ 2014; 17(1):77-87
- Curtis 2012a** Curtis S, Cure S, Bianic F, Gavart S, Dearden L, Fleischmann J, Ouwens M, Lee S. The cost-effectiveness of telaprevir (TVR) in Combination with pegylated interferon-alfa and ribavirin (PR) for the treatment of Genotype 1(G1) chronic hepatitis c patients: A post-hoc analysis of IL-28B subgroup. Value Health 2012; 15(4):A244-A245
- Curtis 2012b** Curtis S, Cure S, Gavart S, Dearden L, Fleischmann J, Ouwens M, Lee S. The cost-effectiveness of telaprevir (TVR) in combination with pegylated interferon-alfa and ribavirin (PR) for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C patients. J Hepatol 2012; 56:S434
- D'Angelo 2013** D'Angelo ER, Gonzalez E, Sola R. Cost-effectiveness comparison of genotype 1 hepatitis C virus (HCV) treatments using telaprevir (TVR) in patients with mild fibrosis versus patients with bridging fibrosis and cirrhosis. Value Health 2013; 16(7):A354
- Deniz 2011** Deniz B, Brogan A, Miller J, Talbird S, Thompson J. Cost-effectiveness assessment of telaprevir combination treatment compared to pegylated-interferon+ribavirin alone in the management of hepatitis C in patients who failed prior pegylated-interferon+ribavirin treatment 2011 acg presidential poster. Am J Gastroenterol 2011; 106:S410
- Deuffic-Burban 2014** Deuffic-Burban S, Schwarzinger M, Obach D, Mallet V, Pol S, Pageaux G-P, Canva V, Deltenre P, Roudot-Thoraval F, Larrey D, Dhumeaux D, Mathurin P, Yazdanpanah Y. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-*naïve* patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). J Hepatol 2014; 61(1):7-14
- Dusheiko 1995** Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. Hepatology 1995;22(6):1863-73.
- EASL 2014** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2014 vol. 60; 392-

420.

- El Khoury 2014** El Khoury AC, Vietri J, Prajapati G. Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2014; 35(3):200-206
- El-Refaie 1996** El-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, el-Batanony M, Soliman el-S, Nasr S, Mokhtar N, Amer K, Scheuer PJ, Dhillon AP. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol.* 1996 Mar;24(3):277-85.
- El-Serag 2007** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2557-76.
- Fattovich 1997** Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basha J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463-72.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(12):1213-7.
- Fonseca 2009** Fonseca MCM, Araújo GTB de, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009;13(3):191-9.
- Fonseca 2012a** Fonseca M, Garran V, Araujo GT. Cost effectiveness of boceprevir plus peginterferon alpha and ribavirin versus telaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in previously untreated genotype i patients. *Value Health* 2012; 15(7):A328
- Fonseca 2012b** Fonseca M, Garran V, Araujo GT. Cost effectiveness of the combination of boceprevir plus peginterferon alpha and ribavirin versus telaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in the retreatment of patients with chronic hepatitis c virus genotype I infection. *Value Health* 2012; 15(7):A329
- 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.
- Garcia Marti 2013a** Garcia Marti S, Alcaraz A, Valanzasca P, Garay OU, McMullen M, Rey Ares L, Idrovo V, Prieto Ortiz J, Tapias M, Obregon J, Ariza JG, Caporale J. Cost-effectiveness of telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection in Colombia. *Value Health* 2013; 16(7):A693
- Garcia Marti 2013b** Garcia Marti S, Alcaraz A, Valanzasca P, Garay OU, McMullen M, Rey Ares L, Obando CA, Caporale J. Cost-effectiveness of telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis-C virus infection in Venezuela. *Value Health* 2013; 16(7):A714
- Garcia Marti 2013c** Garcia Marti S, Alcaraz A, Valanzasca P, Garay Ulises U, McMullen M, Rey Ares L, Peirano I, Bessone F, Fainboim H, Gadano A, Galdame O, Vujacich C, Caporale J. Cost-effectiveness of telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection in Argentina. *Value Health* 2013; 16(7):A692

- Garcia Marti 2013d** Garcia Marti S, Alcaraz A, Valanzasca P, Garay Ulises U, McMullen M, Rey Ares L, Peirano I, Oksenberg Reisberg D, Soza Ried A, Poniachik J, Brahm Barril JR, Caporale J. Cost-effectiveness of telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection in Chile. *Value Health* 2013; 16(7):A692-A693
- Gavart 2012** Gavart S, Lee S, D'Angelo ER, DeMasi R, Cure S, Bianic F. Economic value of telaprevir for the treatment of previously untreated f2 fibrosis chronic hepatitis c patients. *Value Health* 2012; 15(7):A395
- Ge 2009** Ge DL, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262):399-401.
- Gellad 2011** Gellad ZF, Naggie S, Reed SD, Clark PJ, Thompson AJ, Schulman KA, Muir AJ. The cost-effectiveness of a telaprevir-inclusive regimen as initial therapy for genotype 1 hepatitis C infection in individuals with the CC IL-28B polymorphism. *Hepatology* 2011; 54:417A-418A
- 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.
- Goeser 1994** Goeser T, Müller HM, Solbach C, Toex U, Kommerell B, Theilmann L. Hepatitis C virus, alcoholic cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 Jun;3(4):311-5.
- Grieve 2002** Grieve R, Roberts J. Economic evaluation for hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65(2):104-9.
- Grieve 2006** Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, Bassendine M, Main J, Thomas H. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55(9):1332-8.
- Grishchenko 2009** Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD, Irving WL. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(2):171-80.
- GUS 31/10/2014** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012.
<http://stat.gov.pl//sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html?pdf=1>
- GUS 2014** Trwanie życia w 2013 r. Informacje i opracowania statystyczne. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (data dostępu 16.09.2014)
- GUS 2014a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. Półroczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1989-2014. Główny Urząd Statystyczny, 2014.

- <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/>
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/polroczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1989-2014/>
 Data dostępu 16.09.2014.
- Gutkowski 2010** Gutkowski K, Hartleb M, Kajor M. Rak wątrobowokomórkowy – dylematy diagnostyczne [Hepatocellular carcinoma – diagnostic dilemmas]. Przegląd Gastroenterologiczny 2010;5 (2): 61-7.
- 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.
- Hasan 2014** Hasan SS, Sears DM, Lorden AL. A real world analysis of the cost of current HCV treatment. Gastroenterology 2014; 146(5):S-909
- 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.
- IDEAL (McHutchison 2009)** 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.
- ILLUMINATE (Sherman 2011)** 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.
- Incivo AK 2014** Kaczor MP i wsp. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza kliniczna. Aestimo, Kraków 2014.
- Incivo APD 2014** Kaczor MP i wsp. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2014.
- 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.
- Ishida 2012** Ishida H, Terai S, Sakaida I, Inoue Y. Cost-effectiveness of telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. Value Health 2012; 15(7):A328
- Jacobson 2012** Jacobson I, Baldini A, DeMasi R, Gavart S, Luo D, Mrus J, Witek J, Marcellin P. Efficacy

cy, safety and UK cost-effectiveness in treatment-*naïve* patients with F2 fibrosis treated with telaprevir (TVR; T) in combination with peginterferon (P) and ribavirin (R) vs peginterferon and ribavirin alone. Am J Gastroenterol 2012; 107:S179-S180

- Jalundhwala 2012** Jalundhwala YJ, Patel P, Nancy H, Wendy C, Beenish M, Haridarshan P, Touchette D. Evaluating the cost-effectiveness of using boceprevir and telaprevir in the treatment of newly diagnosed Hepatitis C genotype 1 patients: A payer's perspective. Pharmacotherapy 2012; 32(10):e300-e301
- Jalundhwala 2014** Jalundhwala YJ, Manzoor BS, Patel H, Cheng WH, Patel P, Touchette DR. Cost-effectiveness of pharmacotherapies for treatment *naïve* hepatitis C genotype 1 patients: A payer's perspective. Value Health 2014; 17(3):A273
- John-Baptiste 2009** John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, Anderson FH, Krahn MD. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. Am J Gastroenterol 2009;104(10):2439-48.
- Juszczak 2011** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 984-1061.
- Juszczak 2014** 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.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014; 1049-1131.
- Kaczor 2013** Kaczor MP, Wojcik R, Pawlik D, Skrzekowska-Baran I, Tronczynski K. Cost-effectiveness of telaprevir combination therapy compared to peginterferon with ribavirin alone for *naïve* and treatment *experienced* patients with genotype 1 chronic hepatitis C in Poland. Value Health 2013; 16(7):A359-A360
- Kim 1997** Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Thorneau TM, Dickson ER, Evans RW, Gross JB Jr. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1997;127(10):866-74.
- Komunikat DGL 23/10/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6350/ref_chem_pl_sty_lipiec_2014.xls
- 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, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for treatment-*naïve* 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.

- Lee 2013a** Lee A, Granados D, Hulbert E, McGarry L, Fleischmann J. Cost-effectiveness of hepatitis C virus (HCV) treatment with telaprevir/pegylated interferon alpha/ribavirin triple therapy versus waiting for new regimens in France. *Value Health* 2013; 16(7):A497
- Lee 2013b** Lee A, Granados D, Hulbert E, McGarry L, Fleischmann J. Cost-effectiveness of early versus delayed hepatitis C virus (HCV) treatment with telaprevir/pegylated interferon alpha/ribavirin triple therapy in adults age d 40+ in France. *Value Health* 2013; 16(7):A497
- 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.
- Linás 2014** Linas BP, Barter DM, Leff JA, DiLorenzo M, Schackman BR, Horsburgh CR, Assoumou SA, Salomon JA, Weinstein MC, Kim AY, Freedberg KA. The cost-effectiveness of improved hepatitis C virus therapies in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2014;28(3):365-376.
- Liu 2011** Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156(4):279-290
- Liu 2012** Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156(4):279-290
- Lukac 2012** Lukac M, Bielik J, Holoman J, Tomek D, Suvadova A, Foltanova T, Foltan V. Cost-utility analysis of telaprevir in combination with peginterferon alpha and ribavirin in previously treated patients with chronic hepatitis c. *Value Health* 2012; 15(7):A330
- 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.
- 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.
- McEwan 2014** McEwan P, Ward T, Webster S, Yuan Y, Kalsekar A, Broglio K, Kamae I, Quintana M, Berry SM, Kobayashi M, Inoue S, Tang A, Kumada H. Estimating the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically Infected with Hepatitis C Genotype 1b. *Value Health Reg Issues* 2014; 3(1):136-145
- McGinnis 2014** McGinnis JJ, Hay JW. The cost-effectiveness of hepatitis C treatments in treatment *naïve* genotype 1 patients. *Value Health* 2014; 17(3):A274-A275
- McLernon 2008** McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making* 2008;28(4):582-92.
- Morais 2013** Morais AD, Pereira ML. Cost-effectiveness of telaprevir plus peginterferon/ribavirin (TVR+PR) versus peginterferon/ribavirin (PR) in treatment-*naïve* genotype 1 chronic hepatitis C patients with f2 fibrosis in Brazil. *Value Health* 2013; 16(7):A354

- MZ 22/10/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NEUTRINO (Lawitz 2013)** Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887
- NFZ 57/2014** Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- Northup 2009** Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH, Argo CK. Cost effectiveness of STAT-C agents in treating genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50:671A
- OPTIMIZE (Feres 2013)** Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV et al.; OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013; 310(23):2510-22
- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika* 2003;4:3-15.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stepień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierżanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.
- Papatheodoridis 2012** Papatheodoridis GV, Arzoumanidou D. Cost-effectiveness analysis of different protease inhibitors-based strategies in the treatment of *naïve* patients with genotype 1 chronic hepatitis C (G1-CHC). *Hepatology* 2012; 56:1014A
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- Paveliu 2013** Paveliu MS, Comsa R, Mircea R. Cost-utility analysis of telaprevir in combination with peginterferon alpha and ribavirin in previously untreated patients with chronic hepatitis in a romanian setting. *Value Health* 2013; 16(7):A499
- Petta 2014** Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, Gasbarrini A, Craxi A, Camma C. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 59(5):1692-1705
- PGE HCV 2014** Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarek, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon,

- Krzysztof Tomaszewicz, Piotr Małkowski.
http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf (data dostępu: 16 września 2014 r.)
- Poltransplant 2010** Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (18). Marzec 2010.
- Poltransplant 2013** Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (21). Marzec 2013.
- Potemski 2009** Potemski P. Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi? *Onkol Prak Klin* 2009;5(6): 229-36.
- Poynard 1997** Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
- PPL Incivo 2014** Opis projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”
- PPPZ 2011** Zakażenia i zachorowania etiologii HCV - klinika, diagnostyka, leczenie. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV (prezentacja dostępna online dn. 25 września 2014 r. pod adresem <http://oswiata.sanepid.olsztyn.pl/wp-content/uploads/2011/02/Klinika-diagnostyka-leczenie-HCV.pdf>
- PROVE 1 (McHutchison 2009)** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ, PROVE 1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1827-1838.
- PROVE 2 (Hézode 2009)** 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.
- Ramachandran 2012** Ramachandran S, Mahabaleshwarkar R, Yang Y. Cost effectiveness analysis of addition of telaprevir or boceprevir to standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of previously untreated chronic Hepatitis-C virus genotype 1 infection. *Value Health* 2012; 15(4):A242
- Ratcliffe 2002** Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M. Assessing healthrelated quality of life pre and post liver transplantation: a prospective multi-centre study. *Liver Transpl* 2002;8:263-70.
- REALIZE (Zeuzem 2011)** Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2417-28.
- RESPOND-2 (Bacon 2011)** Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
- Ruggeri 2014** Ruggeri M. Using bayesian modelling to estimate the cost effectiveness of telaprevir and boceprevir in Italian naïve patients with hepatitis C. *Value Health* 2014; 17(3):A277
- 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.

- Saab 2014** Saab S, Gordon SC, Park H, Sulkowski M, Ahmed A, Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6):657-675
- Said 2012** Said M, Dragosits A, Walter E. Cost-effectiveness-analysis of the combination-therapy telaprevir, peg-IFN+2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis-C in Austria. *Value Health* 2012; 15(7):A392
- Salomon 2003** Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;290(2): 228-37.
- Samp 2014** Samp JC, Perry R, Piercy J, Baran RW. Utility values of hepatitis C patients in France: Results by liver disease stage and treatment outcome. *Value Health* 2014; 17(3):A279.
- Scalone 2013** Scalone L, Ciampichini R, Faggioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res.* 2013 Sep;22(7):1707-16.
- Sennfält 2001** Sennfält K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scan J Gastroenterol* 2001;36:870-6.
- Shepherd 2004** Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):iii-iv, 1-125.
- Shepherd 2007** Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(11):1-205, iii.
- Sherman 2004** Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, Tsevat J. Health values of patients with chronic hepatitis C infection *Arch Intern Med* 2004;164(21):2377-82.
- Sherman 2013** Sherman K, Muir A, Aggarwal J, Donepudi M, Goss T, Martin M, Vera-Llonch M, Younossi Z. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-experienced chronic hepatitis C patients: Post-HOC analyses from the realize study. *J Hepatol* 2013; 58:S372
- Shiell 1999** Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med J Aust* 1999;171(4):189-93.
- Siebert 2001** Siebert U, Ravens-Sieberer U, Sroczynski G, Wong JB, Kuntz KM, Kallinowski B, Graf von der Schulenburg JM, Bullinger M, Rossol S. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C. *AASLD Annual Meeting 2001, Hepatology* 2001; Abstract 194:222A.
- Siebert 2003** Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(3):425-32.

- Siebert 2005** Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidelsburger 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, Aidelsburger 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.
- SPRINT-1 (Kwo 2010)** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376:705.
- SPRINT-2 (Poordad 2011)** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206
- STA BOC 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) Hepatitis C (genotype 1) – boceprevir.; 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources/hepatitis-c-genotype-1-boceprevir-merck-sharp-and-dohme2> (data dostępu:16.09.2014)
- STA TPV 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.; 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/hepatitis-c-genotype-1-telaprevir-janssen2> (data dostępu:16.09.2014)
- Stahmeyer 2012** Stahmeyer JT, Schauer S, Wirth D, Fleischmann J, Lee S, Gavart S, Bianic F, Cure S, Krauth C. Cost-effectiveness of triple therapy with telaprevir for the treatment of treatment-naïve genotype 1 chronic hepatitis c patients in germany. *Value Health* 2012; 15(7):A396
- Stepanova 2014** Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6):676-685
- Sullivan 2004** Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, Patel KK, Green J. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22(4):257-65.
- Szurowska 2011** Szurowska E, Nowicki T, Studniarek M. Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkol Prak Klin* 2011;7(2): 73-83.
- Thein 2008** Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):418-31.
- Townsend 2011** Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health.* 2011 Dec;14(8):1068-77.
- Turnes 2013** Turnes J, Romero-Gomez M, Planas R, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, Crespo J, Calleja JL, Rubio-Terres C, Ventayol P. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus

- ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36(9):555-564
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Vellopoulou 2012** Vellopoulou K, Van Agthoven M, Van Der Kolk A, Lamotte M, Cure S, Bianic F. The cost-utility of telaprevir in combination with peginterfeon alpha and ribavirin (pr) as compared to the combination boceprevir with pr and to pr alone in the management of chronic hepatitis c in the netherlands. *Value Health* 2012; 15(7):A396
- Vellopoulou 2014** Vellopoulou A, van Agthoven M, van der Kolk A, de Knegt RJ, Berdeaux G, Cure S, Bianic F, Lamotte M. Cost Utility of Telaprevir-PR (Peginterferon-Ribavirin) Versus Boceprevir-PR and Versus PR Alone in Chronic Hepatitis C in The Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy* 2014
- Wong 1998** Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998;280(24):2088-93.
- Wong 1999** Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. *Am J Med* 1999;107(6B):74S-8S.
- Wright 2006** Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1-130.
- Yeh 2007** Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):813-24.
- Yfantopoulos 2012** Yfantopoulos J, Paparouni K, D'Angelo ER. A cost-effectiveness analysis of telaprevir versus boceprevir in the treatment of hepatitis C: A greek national health system perspective. *Value Health* 2012; 15(7):A394
- Younossi 1999** Younossi ZM, Mendel ES, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon a2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:1318-24.
- Younossi 2013** Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Nelson DR, Jacobson IM, Gane EJ, Nader F, Hunt SL. Health utilities in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir (SOF) containing regimens: Results from positron, fission, fusion and neutrino studies. *Hepatology* 2013; 58(4):385A-386A
- Younossi 2014** Younossi ZM, Stepanova M, Cure S, Bourhis F, Nader F, Hunt SL. Estimating health status using EQ5D for chronic hepatitis c (CH-C) patients treated with sofosbuvir (SOF) containing regimens. *J Hepatol* 2014; 60(1):S308
- Younossi 2014a** Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol* 2014; 60(3):530-537

Załączniki

Rozdział

III

1.14 Parametry modelu rozważane w analizie wrażliwości

1.14.1 Charakterystyka początkowa kohorty

1.14.1.1 Genotyp 1, populacja wcześniej nieleczonych (naïve)

Tabela 114. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, naïve; wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	49,0 lat	ADVANCE
Średnia wyjściowa masa ciała	82,1 kg	REALIZE *
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	58,7% / 41,3%	ADVANCE

* brak danych w ADVANCE

Tabela 115. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów ([REDACTED]).

Stopień zwłóknienia	Odsetek chorych	Źródło
F2	67,0%	ADVANCE *
F3	23,5%	ADVANCE *
F4	9,5%	ADVANCE *

* Struktura włóknienia w populacji F2-F4.

1.14.1.2 Genotyp 1, populacja wcześniej leczonych (experienced)

Tabela 116. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, experienced; wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	50,7 lat	REALIZE
Średnia wyjściowa masa ciała	82,1 kg	REALIZE
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	68,1% / 31,9%	REALIZE

Tabela 117. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię (G1, experienced; wariant AW).

Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	Wartość [% chorych]	Źródło
Nawrót	53,5%	REALIZE
Częściowa odpowiedź	19,1%	REALIZE

Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	Wartość [% chorych]	Źródło
Brak odpowiedzi (<i>null</i>)	27,4%	REALIZE

1.14.2 Skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwo uzyskania SVR)

Tabela 118. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji (warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności TPV).

Populacja	Schemat leczenia	SVR		Źródło
		Min.	Max.	
Chorzy wcześniej nieleczeni, F2-F4 (bez względu na genotyp IL28B)	TPV/PR	59,8%	81,4%	ADVANCE (w zakresie 95% CI)
Chorzy wcześniej nieleczeni, IL28B CT (bez względu na stopień włóknienia)	TPV/PR	64,8%	76,6%	ADVANCE (w zakresie 95% CI)
Chorzy wcześniej leczeni, F0-F1	Nawrót	73,4%	97,2%	REALIZE (w zakresie 95% CI)
	Częściowa odpowiedź	38,0%	100,0%	REALIZE (w zakresie 95% CI)
	Brak odpowiedzi	0,0%	28,6%	REALIZE (w zakresie 95% CI)

1.14.3 Odsetek chorych z wczesną odpowiedzią (eRVR), kwalifikujący się do skróconej terapii wg schematu RGT

Tabela 119. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlewkowej TPV/PR (AW).

Parametr	Oszacowanie		Źródło
	minimalne	maksymalne	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	53,3%	63,4%	ADVANCE (w zakresie 95% CI)
Pacjenci z nawrotem	57,6%	73,0%	REALIZE (w zakresie 95% CI)

1.14.4 Odsetek chorych przerywających terapię TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia

Tabela 120. Odsetek chorych przerywających terapię TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia (AW).

Parametr	Punkt czasowy	Oszacowanie		Źródło
		minimalne	maksymalne	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Tydz. 4	0,6%	3,2%	ADVANCE (w zakresie 95% CI)
Pacjenci z nawrotem	Tydz. 4	0,0%	2,7%	REALIZE (w zakresie 95% CI)
Pacjenci z brakiem odpowiedzi	Tydz. 4	7,1%	23,4%	REALIZE (w zakresie 95% CI)

1.14.5 Koszty stanów zdrowotnych

Tabela 121. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C (AW).

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	████████	████████	████████	████████
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	████████	████████	████████	████████
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	████████	████████	████████	████████
Łagodne WZW C (SVR)	████████	████████	████████	████████
Umiarkowane WZW C (SVR)	████████	████████	████████	████████
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	████████	████████	████████	████████
Niewyrównana marskość wątroby	████████	████████	████████	████████
Rak wątrobowokomórkowy	████████	████████	████████	████████
Przeszczep wątroby (1 rok)	████████ ████████ ████████ ████████ ████████	████████ ████████ ████████ ████████ ████████	████████ ████████ ████████ ████████ ████████	████████ ████████ ████████ ████████ ████████
Przeszczep wątroby (2 rok)	████████	████████	████████	████████

1.14.6 Koszty działań niepożądanych

Tabela 122. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym (AW).

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Wysypka	████████	████████	████████	████████
Świąd	████████	████████	████████	████████
Anemia	████████	████████	████████	████████

1.15 Szczegółowa kalkulacja częstości działań niepożądanych st. 3/4

Tabela 123. Częstości występowania działań niepożądanych (3. i 4. stopnia ciężkości) raportowane w badaniach RCT w populacji chorych dotychczas nieleczonych.

Badanie	Schemat leczenia	N	Anemia	Wysypka	Świąd
TPV/PR					
<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%
	T12PR12	82	4%	6%	1%
<i>ILLUMINATE (Sherman 2011)</i>	T12PR24	540	6%	5%	
	T12PR48			9%	
<i>PROVE 1 (McHutchison 2009)</i>	T12PR24	79		5%	
	T12PR48	79		6%	
	T12PR12	17			
<i>C208 (Marcellin 2011)</i>	T12PR24 T12PR48	161	11,8%	3,7%	
Średnia:			7,7%	5,6%	1,8%
PR					
<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%
<i>PROVE 1 (McHutchison 2009)</i>	PR48	75		1%	
Średnia:			2,4%	1,0%	0,0%

Tabela 124. Częstości występowania działań niepożądanych (III i IV stopnia ciężkości) raportowane w badaniach RCT w populacji chorych uprzednio leczonych.

Badanie	Schemat leczenia	N	Anemia	Wysypka	Świąd
TPV/PR					
<i>REALIZE</i>	T12Pbo4PR48	266	11% *	3%	1%
	LiPbo4T12PR48	264	14% *	3%	1%
<i>PROVE 3</i>	T12Pbo12PR24	115	0%	5%	

Badanie	Schemat leczenia	N	Anemia	Wysypka	Świąd
Średnia:			9,9%	3,4%	0,9%
PR					
<i>REALIZE</i>	Pbo16PR48	132	5% *	0%	0%
<i>PROVE 3</i>	Pbo24PR48	114	1%	0%	
Średnia:			3,3%	0,0%	0,0%

* jako niedokrwistość 3.-4. stopnia przyjęto Hb < 8.5 g/dL

1.16 Spis tabel

<i>Tabela 1. Aktualne wskazania refundacyjne terapii przeciwwirusowych w ramach obowiązującego programu leczenia pWZW typu C u dorosłych chorych z WZW typu C, z genotypem 1 HCV (na podst. zał. B.2. do MZ 22/10/2014).</i>	24
<i>Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo® w terapii pWZW C.</i>	27
<i>Tabela 3. Zasady przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu – faza naturalnej progresji choroby.</i>	35
<i>Tabela 4. Najważniejsze założenia strukturalne modelu ekonomicznego.</i>	37
<i>Tabela 5. Podsumowanie charakterystyki modelu ekonomicznego i założeń analizy podstawowej.</i>	38
<i>Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z WZW typu C (analiza podstawowa).</i>	43
<i>Tabela 7. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia (populacja nie selekcyjowana ze względu na stopień włóknienia).</i>	43
<i>Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię.</i>	44
<i>Tabela 9. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji (warianty analizy podstawowej).</i>	45
<i>Tabela 10. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji (warianty analizy uzupełniającej).</i>	46
<i>Tabela 11. Czas trwania terapii przeciwwirusowej w programie.</i>	47
<i>Tabela 12. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej TPV/PR.</i>	48
<i>Tabela 13. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia.</i>	49
<i>Tabela 14. Częstości działań niepożądanych stopnia 3/4 dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.</i>	50
<i>Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej.</i>	51
<i>Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia wątroby w skali METAVIR: metaanaliza i metaregresja wszystkich badań (Thein 2008).</i>	54
<i>Tabela 17. Współczynniki regresji dla wyróżnionych czynników prognostycznych ryzyka marskości u chorych z WZW typu C (Thein 2008).</i>	55
<i>Tabela 18. Odsetki pacjentów z HCV wśród chorych na HCC.</i>	61
<i>Tabela 19. Odsetki pacjentów z HCC w przebiegu WZW C, u których wykonuje się przeszczepienie wątroby w Polsce raportowane przez ekspertów klinicznych.</i>	62
<i>Tabela 20. Wyniki przeszczepienia wątrób (n=2 489) pobranych od zmarłych dawców w latach 1998-2012 w Polsce (Poltransplant 2013).</i>	63
<i>Tabela 21. Prawdopodobieństwa przejść użyte w badaniach ekonomicznych terapii przeciwwirusowej w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C.</i>	65
<i>Tabela 22. Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w Polsce w 2013 r. (GUS 2014).</i>	69
<i>Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	71

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Embase.....	72
Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.	72
Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.	73
Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przebiegu pWZW C.	73
Tabela 28. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.	80
Tabela 29. Redukcja użyteczności w trakcie leczenia TPV w badaniach klinicznych (obliczenia na podst. danych z poziomu pacjenta).	84
Tabela 30. Zestawienie użyteczności w pierwszych 48 tygodniach modelu.	85
Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowotnych wykorzystane w modelu.	86
Tabela 32. Minimalne i maksymalne użyteczności stanów zdrowotnych rozważane w analizie wrażliwości.	86
Tabela 33. Urzędowa cena produktu leczniczego Incivo® w programie lekowym.	88
Tabela 34. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	89
Tabela 35. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.	90
Tabela 36. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.	91
Tabela 37. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.	91
Tabela 38. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).	92
Tabela 39. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).	92
Tabela 40. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant z uwzględnieniem RSS).	93
Tabela 41. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia (wariant bez uwzględnienia RSS).	94
Tabela 42. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.	95
Tabela 43. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.	95
Tabela 44. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii. ..	95
Tabela 45. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.	96
Tabela 46. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.	97
Tabela 47. Najważniejsze założenia modelu ekonomicznego dotyczące oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.	98
Tabela 48. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	99
Tabela 49. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.	104
Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – Pubmed.	108
Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – Embase.	108
Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – Cochrane Library.	109
Tabela 53. Przegląd badań ekonomicznych dla telaprewiru w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.	111
Tabela 54. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych ([redacted] ; PPP+P).	144
Tabela 55. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych ([redacted] ; PPP).	145

Tabela 80. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; bez uwzględnienia RSS).....	165
Tabela 81. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP; bez uwzględnienia RSS).	165
Tabela 82. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	166
Tabela 83. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP; z uwzględnieniem RSS).	167
Tabela 84. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	167
Tabela 85. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TPV/PR vs PR (analiza uzupełniająca; ██████████; ██████████; PPP; bez uwzględnienia RSS).	167
Tabela 86. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie (analiza kosztów-użyteczności). ...	170
Tabela 87. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; T; Wariant 1; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	174
Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; Wariant 1; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	176
Tabela 89. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; T; Wariant 1; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	178
Tabela 90. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; Wariant 1; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	180
Tabela 91. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; Wariant 2; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	182
Tabela 92. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; Wariant 2; PPP; z uwzględnieniem RSS).	184
Tabela 93. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; Wariant 2; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	186
Tabela 94. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; Wariant 2; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	188
Tabela 95. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	190
Tabela 96. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	192
Tabela 97. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (██████████; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	194
Tabela 98. Wyniki analizy wrażliwości: TPV/PR vs PR (p ██████████; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	196
Tabela 99. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (██████████; ██████████; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	199
Tabela 100. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (██████████; ██████████; PPP; z uwzględnieniem RSS).	201
Tabela 101. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR (██████████; ██████████; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	204

Tabela 102. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] ; PPP; bez uwzględnienia RSS).	206
Tabela 103. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] 2; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	209
Tabela 104. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] ; PPP; z uwzględnieniem RSS).	211
Tabela 105. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] 2; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	214
Tabela 106. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] PPP; bez uwzględnienia RSS).	216
Tabela 107. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: TPV/PR vs PR ([REDACTED] Variant 1).	219
Tabela 108. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: TPV/PR vs PR ([REDACTED] ; Variant 2).	221
Tabela 109. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: T [REDACTED] PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	224
Tabela 110. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] PPP; z uwzględnieniem RSS).	226
Tabela 111. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] ; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	229
Tabela 112. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów: TPV/PR vs PR ([REDACTED] ; PPP; bez uwzględnienia RSS).	231
Tabela 113. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników zdrowotnych: TPV/PR vs PR (p [REDACTED]).	234
Tabela 114. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (G1, naïve; wariant AW).	259
Tabela 115. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia pacjentów [REDACTED] wariant AW).	259
Tabela 116. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów ([REDACTED] wariant AW).	259
Tabela 117. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uprzednio leczonych ze względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię ([REDACTED] ; wariant AW).	259
Tabela 118. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji (warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności TPV).	260
Tabela 119. Odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej TPV/PR (AW).	260
Tabela 120. Odsetek chorych przerywających terapię TPV/PR z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia (AW).	260
Tabela 121. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C (AW).	261
Tabela 122. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym (AW).	261
Tabela 123. Częstości występowania działań niepożądanych (3. i 4. stopnia ciężkości) raportowane w badaniach RCT w populacji chorych dotychczas nieleczonych.	262
Tabela 124. Częstości występowania działań niepożądanych (III i IV stopnia ciężkości) raportowane w badaniach RCT w populacji chorych uprzednio leczonych.	262

1.17 Spis wykresów

Wykres 1. Uproszczona struktura modelu z wyróżnieniem fazy leczenia i fazy progresji pWZW C.	31
Wykres 2. Schemat fazy leczenia przeciwwirusowego w modelu ekonomicznym.	32
Wykres 3. Schemat modelu Markowa w fazie naturalnej progresji pWZW C.	33
Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – wyszukiwanie pierwotne.	74
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – aktualizacja wyszukiwania.	75
Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.	110

1.18 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[ADAPTACJA]	adaptacja modelu ekonomicznego, metodyka i obliczenia w analizie ekonomicznej, opis wyników, dyskusja
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny badań ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu