



IGNORANTIA NOCET

Pegasys[®] (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 30 czerwca 2015 r.



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m st. Warszawy,
X Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS 0000331173
N P 521-352-90-98
REGON 141874221

Kapitał zakładowy
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

30 czerwca 2015 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.432.2015.3.KB. Pierwotnie analiza została zakończona 19 lutego 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
5.3. Jakość życia.....	17
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej	17
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	17
5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa	18
6. Technika analityczna.....	20
7. Naturalny przebieg choroby i praktyka kliniczna	21
7.1.1. Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia	21
7.1.2. Dorośli.....	23
8. Analiza kosztów.....	25
8.1. Koszt leków.....	26
8.1.1. Dawkowanie leków.....	26
8.1.2. Ceny leków	32
8.2. Koszt diagnostyki i monitorowania	38
8.3. Koszt związany z zakażeniem HCV	38

8.4. Koszt związany z marskością wątroby	39
8.5. Koszt związany z dekompenzacją wątroby.....	41
8.5.1. Encefalopatia wątrobowa	42
8.5.2. Wodobrzusze	43
8.5.3. Krwawienie z żyłaków przełyku i żołądka	45
8.5.4. Zespół wątrobowo-nerkowy.....	48
8.6. Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego.....	50
8.6.1. Leczenie radykalne	50
8.6.2. Leczenie ukierunkowane molekularnie.....	53
8.6.3. TACE	53
8.6.4. Leczenie objawowe.....	58
8.7. Koszt związany z przeszczepem wątroby.....	68
8.7.1. Koszt przeszczepienia narządu.....	68
8.7.2. Koszt leczenia immunosupresyjnego	70
8.7.3. Koszt leczenia ostrego odrzucenia	72
8.7.4. Koszt biopsji.....	77
8.8. Podsumowanie kosztów.....	77
9. Modelowanie.....	78
9.1. Struktura modelu.....	79
9.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	82
9.3. Założenia i dane wejściowe.....	84
9.3.1. Wiek chorych	84
9.3.2. Odsetek chorych w terapii trójlekowej	86
9.3.3. Substancje stosowane w terapii trójlekowej.....	86
9.3.4. Skuteczność terapii trójlekowej	87
9.3.5. Czas leczenia.....	90

9.3.6. Podsumowanie danych wejściowych.....	91
9.4. Dyskontowanie.....	94
9.5. Walidacja modelu.....	95
10. Wyniki analizy.....	95
10.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	95
10.2. Analiza wartości CUR.....	96
10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji.....	98
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	100
11.1. Analiza wartości skrajnych.....	100
12. Analiza progowa.....	118
13. Ograniczenia i założenia.....	124
14. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	127
15. Dyskusja.....	127
16. Załączniki.....	131
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	131
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	131
16.1.2. Strategia wyszukiwania.....	132
16.1.3. Selekcja badań.....	133
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przebiegu systematycznego i włączone do analizy.....	134
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	135
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	137
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	137
16.2.2. Strategia wyszukiwania.....	137
16.2.3. Selekcja badań.....	139

16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	140
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	140
16.3. Badanie ankietowe.....	140
16.3.1. Ankieta dotycząca leczenia dzieci i młodzieży.....	141
16.3.2. Ankieta dotycząca leczenia dorosłych.....	146
16.4. Dane NFZ – substancjebrane pod uwagę w analizie.....	151
16.5. Masa ciała dzieci.....	162
16.6. Wzrost dzieci.....	162
16.7. Prawdopodobieństwo zgonu	163
16.8. Nowe zachorowania na HCV.....	167
16.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168
17. Spis tabel	171
18. Spis rysunków	176
19. Bibliografia.....	177

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (obecnie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji)
ATP	alfafetoproteina
BCLC	ang. <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> – skala oceny rokowania chorych na raka wątroby
BOC	boceprewir
BRIEF	ang. <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i> – kwestionariusz oceny funkcji wykonawczych dzieci w wieku od 5 do 18 lat
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
CBLC	ang. <i>Child Behavioral Checklist</i> – metoda oceny funkcjonowania emocjonalnego i behawioralnego dzieci w wieku od 6 do 18 lat
CC	ang. <i>compensated cirrhosis</i> – wyrównana marskość wątroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CDI	ang. <i>Children's Depression Inventory</i> – kwestionariusz oceny zachowań depresyjnych nastolatków
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHQ	ang. <i>Child Health Questionnaire – Parent Form 50</i> – standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci w wieku od 5 do 18 lat
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CsA	cyklosporyna
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DC	ang. <i>decompensated cirrhosis</i> – dekompensacja (niewydolność) wątroby
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zalecana dawka dobową
EMA	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HCC	ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> – rak wątrobowokomórkowy
HCV RNA	ang. <i>hepatitis C virus ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/d	nie dotyczy
PEG INF	pegylowany interferon
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIB	rybawiryna
RFA	ang. <i>radiofrequency ablation</i> – termoablacja falami o wysokiej częstotliwości
■	■
SMV	symeprewir
SVR	ang. <i>sustained virological response</i> – trwała odpowiedź wirusologiczna
TAC BID	takrolimus o standardowym uwalnianiu
TAC QD	takrolimus o przedłużonym uwalnianiu
TIPS	ang. <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i> – przezskórne zespolenie wrotno-systemowe
TVR	telaprewir
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

określenia opłacalności stosowania w Polsce pegylowanego interferonu alfa-2a (nazwa handlowa Pegasys®, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml) w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego” (wniosek dotyczy *Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*).

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano pegylowany interferon alfa-2a z pegylowanym interferonem alfa-2b, wybranym jako komparator zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*.

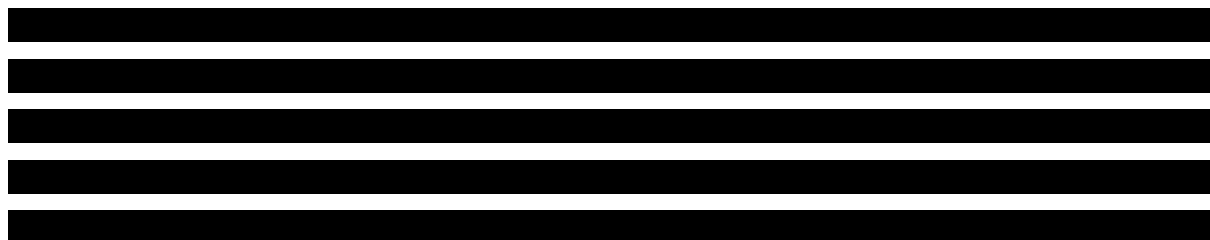
Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii* dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) dla obu schematów.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano pegylowany interferon alfa-2a vs. pegylowany interferon alfa-2b.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: trwałą odpowiedź wirusologiczną oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTM*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyk produktów leczniczych* oraz treści *Programu lekowego*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) w perspektywie płatnika publicznego przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.* Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) w perspektywie wspólnej dodatkowo przeprowadzono na podstawie cen leków w aptekach internetowych.



[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszty leków w I oraz II linii leczenia, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia I oraz II linii, koszty związane z utrzymującym się zakażeniem HCV po niepowodzeniu leczenia, koszty związane z leczeniem i monitorowaniem marskości wątroby, koszty leczenia objawów niewydolności wątroby, koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego, koszty związane z przeszczepieniem narządu wątroby.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Finansowanie PEG INF alfa-2a + RIB u dzieci i młodzieży w pierwszej linii leczenia przewlekłego WZW C w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Ponadto, finansowanie PEG INF alfa-2a + RIB wpłynie na efekty leczenia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce pegylowanego interferonu alfa-2a (peginterferon alfa-2a, nazwa handlowa Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml) w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu przewlekłego

wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych (powierzchnia ciała większa niż 0,7 m²), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego” (wniosek dotyczy *Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)*, zwanego dalej *Programem lekowym*). Obecnie peginterferon alfa-2a jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego* u dorosłych chorych i jest wydawany bezpłatnie. Rybawiryna również jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego* w leczeniu wszystkich chorych, niezależnie od wieku.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dzieci i młodzież w wieku 5 lat i starsi (powierzchnia ciała większa niż 0,7 m²), chorzy na przewlekłe WZW C, ze stwierdzonym HCV RNA¹, wcześniej nieleczeni.

Interwencja:

- ⊕ pegylowany interferon alfa-2a (PEG INF alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną (RIB).

Komparator:

- ⊕ pegylowany interferon alfa-2b (PEG INF alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną (RIB).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzone za pomocą:
 - trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR²),
 - lat życia skorygowanych o jakość (QALY³).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży [34].

¹ ang. *hepatitis C virus ribonucleic acid* – kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C

² ang. *sustained virological response*

³ ang. *quality-adjusted life years*

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [34]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla PEG INF alfa-2a wskazano PEG INF alfa-2b.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu Markowa (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla PEG INF alfa-2a + RIB względem PEG INF alfa-2b + RIB, stosowanych w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto trwałą odpowiedź wirusologiczną i lata życia skorygowane jakością. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [34] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności uzyskane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*⁴, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [104])

⁴ *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.*

- ⊕ dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [80].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 80]. W związku powyższym oraz faktem, iż WZW C jest chorobą przewlekłą, utrzymującą się nawet do końca życia chorego, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną została oceniona na podstawie retrospektywnego badania dwuramiennego *Rosen 2013* [81], pod względem trwałej odpowiedzi wirusologicznej ogółem oraz w podziale na genotyp wirusa HCV. Wyniki porównania przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Trwała odpowiedź wirusologiczna na podstawie badania Rosen 2013

Badanie	Okres obserwacji	PEG IFN alfa-2a + RIB		PEG IFN alfa-2b + RIB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy ogółem										
Rosen 2013	48/72 tyg.	9 (90,0)	10	11 (55,0)	20	7,36 (0,78; 69,58)	0,35 (0,06; 0,64)	3 (2; 17)	TAK	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 1a									
	72 tyg.	3 (100,0)	3	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 1b									
	72 tyg.	5 (83,3)	6	5 (35,7)	14	9,00 (0,81; 100,14)	0,48 (0,09; 0,87)	3 (2; 12)	TAK	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 2									
	48 tyg.	n/d	n/d	1 (100,0)	1	n/d	n/d	n/d	n/d	
	Trwała odpowiedź wirusologiczna – chorzy zakażeni genotypem 3a									
48 tyg.	1 (100,0)	1	5 (100,0)	5	Nieвозмоżliwy do obliczenia	0,00 (-0,64; 0,64)	n/d	NIE		

n – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

N – liczba chorych w grupie

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans

RD (ang. *risk difference*) – różnica ryzyka

NNT (ang. *number needed-to-treat*) – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

IS – istotność statystyczna

n/d – nie dotyczy

Źródło: *Analiza kliniczna*

W porównaniu bezpośrednim raportowano, iż trwałą odpowiedź wirusologiczną istotnie częściej uzyskiwały chore dzieci leczone PEG IFN alfa-2a w porównaniu do PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB, bez podziału na rodzaj genotypu wirusa, a także u chorych zakażonych genotypem 1b. Warto jednak zauważyć (co podkreślają również autorzy badania Rosen 2013), że brak istotności statystycznej w odniesieniu do niektórych parametrów oraz grup może być związany z niewystarczającą licznością chorych. Dodatkowo w grupie chorych ogółem trwała odpowiedź wirusologiczna była badana w różnych odstępach czasu, tj. po 48 tygodniach w przypadku genotypu 2 i 3a oraz po 72 tygodniach w przypadku genotypu 1a i 1b. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto wyniki zdrowotne mierzone wśród zakażonych genotypem 1b, jako wyniki dla najliczniejszej grupy w badaniu.

Zgodnie z wnioskami płynącymi z *Analizy klinicznej* choroby są najczęściej zakażeni wirusem typu 1a lub 1b (stanowią około 60% zakażeń na świecie). Ponadto nie wykazano zależności pomiędzy nasileniem zmian chorobowych w wątrobie, a genotypem HCV [86].

W analizie wrażliwości przyjęto odsetki SVR dla chorych ogółem.

W badaniu *Rosen 2013* nie raportowano przypadków dyskontynuacji żadnej z terapii.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a i PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną zostało przeprowadzone w ramach *Analizy klinicznej* [34] na podstawie badania *Rosen 2013* i nie wykazało istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy substancjami. Na tej podstawie założono, że terapie PEG IFN alfa-2a + RIB oraz PEG IFN alfa-2b + RIB mają w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych porównywalny profil bezpieczeństwa.

5.3. Jakość życia

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie jedną publikację raportującą dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 16.1.5.

5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* odnaleziono publikację *Rodrigue 2011* (badanie *PEDS-C*) [36], w której oceniano jakość życia chorych w populacji ITT⁵ oraz dla grupy chorych, która uzyskała odpowiedź wirusologiczną po 24 tygodniach

⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

trwania terapii. Ponieważ *PEDS-C* to randomizowane badanie porównujące PEG IFN alfa-2a podawany w skojarzeniu z RIB względem monoterapii PEG IFN alfa-2a, w *Analizie klinicznej* przedstawiono jedynie informacje z pojedynczego ramienia, w którym interwencją był PEG IFN alfa-2a podawany w skojarzeniu z RIB. Jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariuszy CHQ⁶, CBCL⁷, CDI⁸ oraz BRIEF⁹. W związku brakiem wyników dla PEG IFN alfa-2b oraz użycia niestandardowych metod pomiaru, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących jakości życia ocenionych w *Analizie klinicznej*.

5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 9.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE¹⁰ skalą oceny jakości życia jest europejski kwestionariusz EQ-5D¹¹ [37] składający się z dwóch części: opisowej i liczbowej. Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach. W związku z powyższym, w przeglądzie systematycznym brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie do oceny jakości życia (*Chong 2003* [31]), które włączono do niniejszej analizy.

⁶ ang. *Child Health Questionnaire – Parent Form 50* – standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci w wieku od 5 do 18 lat

⁷ ang. *Child Behavioral Checklist* – metoda oceny funkcjonowania emocjonalnego i behawioralnego dzieci w wieku od 6 do 18 lat

⁸ ang. *Children’s Depression Inventory* – kwestionariusz oceny zachowań depresyjnych nastolatków

⁹ ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function* – kwestionariusz oceny funkcji wykonawczych dzieci w wieku od 5 do 18 lat

¹⁰ ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

¹¹ ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach

W publikacji *Chong 2003* oceniono użyteczność chorych w różnych stanach zdrowia występujących w trakcie postępującego przewlekłego WZW C. Wyniki uzyskano na próbie 193 leczonych na przewlekłe WZW C, którzy zostali sklasyfikowani według siedmiu stanów: chorzy bez wykonywanej biopsji albo z wykonaną biopsją w wieku do 2 lat, u których nie rozwinęła się marskość wątroby, chorzy z łagodnym bądź umiarkowanym przewlekłym WZW C, chorzy z wyrównaną marskością wątroby, chorzy ze zdekompensowaną marskością wątroby (niewydolnością wątroby), chorzy z rakiem wątrobowokomórkowym, chorzy po przeszczepie wątroby oraz leczeni na przewlekłe WZW C, uzyskujący trwałą odpowiedź wirusologiczną. W tabeli poniższej przedstawiono użyteczności w wyniku poszczególnych stanów wraz z częstością wystąpienia.

Tabela 2.
Wartości użyteczności w wyniku poszczególnych stanów przewlekłego WZW C na podstawie publikacji *Chong 2003*

Stan choroby	Liczba chorych (N=193)	Wartość użyteczności EQ-5D	95% CI
Brak wykonywanej biopsji lub wykonana biopsja w wieku do 2 lat, u chorych, u których nie rozwinęła się marskość wątroby	35	0,73	(0,62 – 0,83)
Łagodne bądź umiarkowane przewlekłe WZW C	44	0,76	(0,68 – 0,83)
Wyrównana marskość wątroby	24	0,74	(0,66 – 0,83)
Zdekompensowana marskość wątroby (niewydolność wątroby)	9	0,66	(0,46 – 0,86)
Rak wątrobowokomórkowy	15	0,65	(0,44 – 0,86)
Przeszczepienie wątroby	30	0,69	(0,62 – 0,77)
Trwała odpowiedź wirusologiczna	36	0,83	(0,77 – 0,90)
Norma w populacji ogólnej*	n/d	0,821	(0,810 – 0,832)

* Norma oparta na populacji generalnej (n=1518)

Źródło: opracowanie własne

Jakość życia zmierzona dla łagodnego lub umiarkowanego przewlekłego WZW C przypisano w modelu pacjentom, którzy są zarażeni wirusem HCV i są leczeni farmakologicznie lub nie odpowiedzieli na to leczenie i nie otrzymują żadnej terapii. Jakość życia zmierzona dla wyrównanej marskości wątroby została przypisana chorym, którzy mają marskość wątroby, bez innych poważnych schorzeń. Pozostałe wartości jakości życia dokładnie odpowiadają stanom w modelu.

Dodatkowo odnaleziono trzy publikacje oceniające jakość życia po przeszczepie, w leczeniu immunosupresyjnym: *Ouwens 2003* [75], *Northup 2009* [69] oraz *Earnshaw 2008* [37]. W badaniach tych pacjenci po przeszczepie charakteryzowali się jakością życia w skali EQ-5D o wartości 0,84; 0,80 i 0,75. W analizie uwzględniono średnią wartość 0,797 i przypisano ją pacjentom, którzy są po przeszczepie, na których jakość życia nie wpływa już zabieg i leczenie okołoperacyjne.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości skrajne przedziałów ufności dla każdej kategorii użyteczności z badania *Chong 2003*.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy terapią PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA¹²). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR¹³), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji*¹⁴ oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [80, 105].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 80], przeprowadzona została również analiza kosztów i konsekwencji (CCA¹⁵).

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, wykazujących wyższą

¹² ang. *cost-utility analysis*

¹³ ang. *cost-utility ratio*

¹⁴ *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.*

¹⁵ ang. *cost-consequences analysis*

skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) dla obu schematów.

7. Naturalny przebieg choroby i praktyka kliniczna

Ponieważ w przypadku braku całkowitej odpowiedzi na leczenie konsekwencje zdrowotne i kosztowe przewlekłego WZW C ujawniają się w ciągu całego życia chorego [39], horyzont czasowy w modelu powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [3, 84]. W związku z tym konieczne było odtworzenie naturalnego przebiegu choroby na podstawie literatury, wytycznych oraz opinii ekspertów klinicznych i uzupełnienie go o wiedzę dotyczącą praktyki klinicznej w Polsce. Do analizy włączone zostały następujące pozycje:

- ⊕ badania i publikacje: *Gerner 2010* [39], *Pawłowska 2006* [76], *Robinson 2011* [81], *Abdel-Hady 2011* [1], *Cacopardo 2009* [16], *Garazzino 2014* [39], *Khaderi 2014* [53], *Lee 2014* [59], *Mack 2012* [63];
- ⊕ wytyczne i rekomendacje: treść *Programu lekowego, Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014*¹⁶ [43], *Raport Instytutu Ochrony Zdrowia – rekomendacje 2013-2014: Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce*¹⁷ [14];
- ⊕ *Charakterystyki produktów leczniczych Pegasys®* [25], *PegIntron®* [26], *Incivo®* [23] i *Victrelis®* [28];
- ⊕ opinie ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu pacjentów pediatrycznych (rozdział 16.3.1.) i dorosłych (rozdział 16.3.2.16.3.2.) zebrane w badaniu ankietowym.

7.1.1. Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia

Rozważany schemat leczenia dzieci i młodzieży z przewlekłym WZW C obejmuje terapię dwulekową pegylowanym interferonem (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną. Schemat ten należy zaliczyć do standardowego postępowania na podstawie odnalezionych

¹⁶ Zwane dalej *Rekomendacjami PGE 2014*.

¹⁷ Zwany dalej *Raportem IOZ 2012*.

badań (Gerner 2010, Khaderi 2014, Mack 2012), Rekomendacji PGE 2014, Raportu IOZ 2012, treści Programu lekowego¹⁸ oraz wniosków płynących z Analizy klinicznej [34].

[REDACTED]

¹⁹ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] U zdecydowanej większości chorych nie występują ciężkie powikłania, a progresja przebiega powoli. Jest to

¹⁸ Według treści Programu lekowego dzieci i młodzież mogą być również leczeni rekombinowanym interferonem alfa-2a, jednak nie uwzględniono go w niniejszej analizie (ze względu na zapis o dopuszczeniu użycia tej substancji jedynie w przypadku, gdy terapia peginterferonami jest z jakiś powodów niemożliwa). Wybór komparatora został szczegółowo opisany w Analizie klinicznej [3634].

¹⁹ [REDACTED]

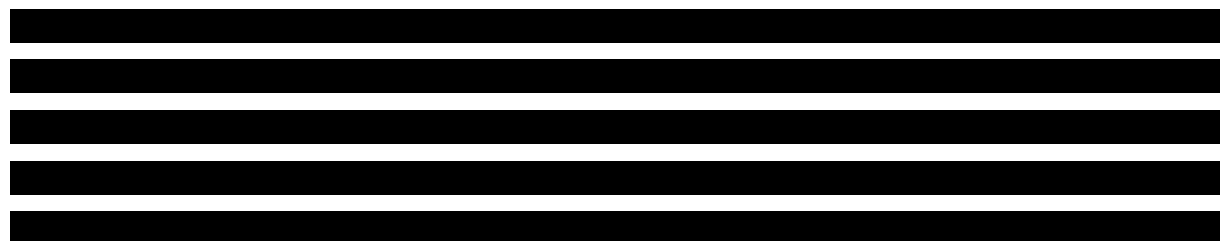
stanowisko zgodne z informacjami odnalezionymi w literaturze. W publikacji *Abdel-Hady 2011* wskazano, że u 96% dzieci nie obserwuje się włóknienia wątroby lub zwłóknienie jest łagodne. W badaniu *Garazzino 2014* u żadnego z obserwowanych 45 dzieci nie zaobserwowano klinicznych objawów zapalenia wątroby. Według przeglądu systematycznego *Robinson 2011* oraz publikacji *Mack 2012* jedynie u 1% dzieci dochodzi do marskości wątroby. Autorzy publikacji *Garner 2010* oraz *Mack 2012* podkreślają, że nawet w przypadku postępującej marskości wątroby u dzieci zakażonych HCV rzadko dochodzi do niewydolności wątroby bądź zdiagnozowania raka wątrobowokomórkowego przed osiągnięciem wieku dorosłego. Według publikacji *Khaderi 2014* w Stanach Zjednoczonych w okresie od stycznia 2008 r. do kwietnia 2013 r. wykonano tylko 34 przeszczepy wątroby u dzieci zarażonych HCV, natomiast według danych z publikacji *Mack 2012* w latach 1988-2009 zabiegów takich było 133.

7.1.2. Dorośli

Zgodnie z treścią *Programu lekowego* chorzy leczeni w wieku dziecięcym i młodzieńczym schematem PEG INF alfa + RIB, w przypadku braku stwierdzenia SVR, mogą po osiągnięciu pełnoletniości być włączeni do leczenia schematem:

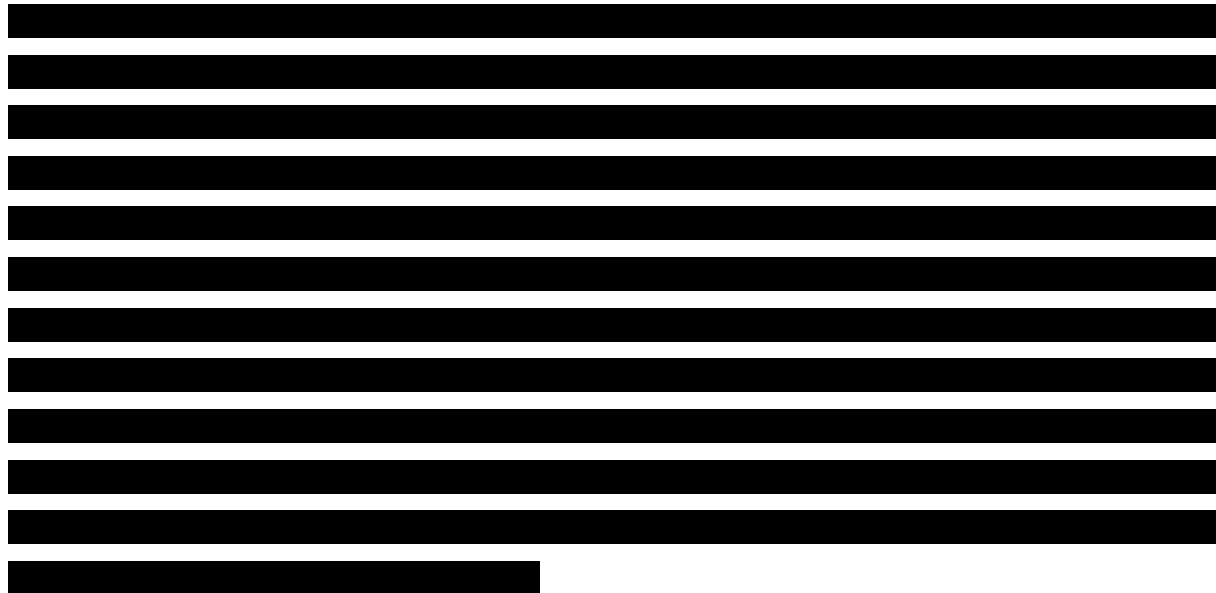
- ⊕ PEG INF alfa²⁰ + RIB, jeśli występuje obserwowana progresja choroby;
- ⊕ PEG INF alfa + RIB + telaprewir (TVR), PEG INF alfa + RIB + boceprewir (BOC) lub PEG INF alfa + RIB + symeprewir (SMV)²¹ w przypadku chorych z genotypem 1.

Program lekowy nie przewiduje stosowania kolejnej reterapii PEG INF alfa + RIB + TVR po PEG INF alfa + RIB + BOC i odwrotnie.



²⁰ W przypadku, gdy w I linii leczenia podawano peginterferon alfa-2a, w reterapii chory otrzyma peginterferon alfa-2b i odwrotnie.

²¹



Według publikacji *Pawłowska 2006* skuteczność kolejnych reterapii zależy od wielu czynników, szczególnie od rodzaju zastosowanej wcześniej terapii oraz odpowiedzi na poprzednie leczenie. Autorzy wytycznych *Mack 2012* podają, że u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, odnotowuje się cofnięcie marskości.

Jak wynika z *Rekomendacji PGE 2014* osoby zakażone HCV (zwłaszcza z marskością wątroby) powinny być monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

Zgodnie z treścią badań *Cacopardo 2009* oraz *Khaderi 2014* brak odpowiedzi na leczenie wśród chorych na przewlekłe WZW C skutkuje postępującą wraz z wiekiem progresją zwłóknienia wątroby, prowadzącą aż do marskości, która rozwija się:

- ⊕ według autorów publikacji *Abdel-Hady 2011* u 5-15% chorych w ciągu 20 lat;
- ⊕ według autorów publikacji *Khaderi 2014* u 1,8% chorych w ciągu 2-9 lat;
- ⊕ według autorów publikacji *Lee 2014* u 20-30% chorych w ciągu 20-30 lat;
- ⊕ według autorów *Raportu IOZ 2012* u 0,3-55% chorych w ciągu 10-45 lat.

Zgodnie z treścią badania *Lee 2014* wirus HCV jest jedną z głównych przyczyn zachorowań na raka wątrobowokomórkowego, który rozwija się:

- ⊕ według autorów publikacji *Abdel-Hady 2011* u 2-5% chorych z marskością wątroby;
- ⊕ według autorów publikacji *Lee 2014* u 1-4% chorych z marskością wątroby rocznie;
- ⊕ według autorów *Raportu IOZ 2012* u 1-4% chorych z marskością wątroby rocznie.

Według autorów *Raportu IOZ 2012* rocznie u 2-5% chorych z marskością wątroby dochodzi do niewydolności wątroby.

Wszystkie wyżej wymienione konsekwencje długotrwałego zakażenia HCV (przewlekłego WZW C), tj. marskość wątroby, niewydolność wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego uwzględniono w niniejszej analizie.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy, w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów, wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce. W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów, tj. koszty bezpośrednie medyczne.

Rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie istotnych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊕ koszty leków oraz ich podania w I oraz II linii leczenia,
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania leczenia I oraz II linii,
- ⊕ koszty działań niepożądanych w I oraz II linii leczenia,
- ⊕ koszty związane z utrzymującym się zakażeniem HCV po niepowodzeniu leczenia,
- ⊕ koszty związane z leczeniem i monitorowaniem marskości wątroby,
- ⊕ koszty leczenia objawów niewydolności wątroby,
- ⊕ koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego,
- ⊕ koszty związane z przeszczepieniem narządu wątroby.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyk produktów leczniczych (ChPL)* oraz treści *Programu lekowego*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) w perspektywie płatnika publicznego przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych*

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.²² [71]. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) w perspektywie wspólnej dodatkowo przeprowadzono na podstawie cen leków w aptekach internetowych.

Dwie kategorie kosztów bezpośrednich (koszt podania leków oraz koszt leczenia działań niepożądanych) uznano za nieróżniące, czyli takie, które nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były one zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność ich kwalifikacji do tej kategorii kosztów.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leków w I oraz II linii leczenia	Zgodnie z <i>Charakterystykami produktów leczniczych</i> podanie leków w I oraz II linii leczenia nie wymaga wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji chorego. Koszty te zaliczono do kosztów diagnostyki i monitorowania w ramach <i>Programu lekowego</i> .
Koszt leczenia działań niepożądanych	W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych terapii w <i>Analizie klinicznej</i> uznano, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny dla pegylowanego interferonu alfa-2a (nie odnaleziono różnic w ciężkich działaniach niepożądanych, wymagających leczenia) i jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa pegylowanego interferonu alfa-2b.

Źródło: opracowanie własne

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

8.1.1.1. PEG INF alfa-2a w skojarzeniu z RIB

Do obliczenia kosztu stosowania PEG INF alfa-2a + RIB konieczne było wyznaczenie dawki leków. Na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Pegasys®* [25] określono, że w leczeniu przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat PEG INF alfa-2a w skojarzeniu z RIB podawany jest w dawce tygodniowej zależnej od powierzchni ciała,

²² Zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

natomiast u dorosłych w dawce tygodniowej 0,180 mg, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dawkowanie ilustruje tabela poniżej.

Tabela 4.
Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Pegasys® u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat oraz u dorosłych

Grupa wiekowa	Zakres powierzchni ciała (m ²)	Dawka tygodniowa (mg)
Dzieci od 5 do 17 roku życia	0,71 – 0,74	0,0065
	0,75 – 1,08	0,09
	1,09 – 1,51	0,135
	> 1,51	0,18
Dorośli	n/d	0,18

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Pegasys®

U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat oraz osób dorosłych, chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu C, zalecana dobową dawką rybawiryny szacowana jest w oparciu o masę ciała. Dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat oraz dorosłych chorych

Grupa wiekowa	Masa ciała (kg)	Dawka dobową rybawiryny (mg)	Liczba tabletek rybawiryny
Dzieci od 5 do 17 roku życia	23 – 33	400,00	1 x tabletkę 200 mg rano 1 x tabletkę 200 mg wieczorem
	34 – 46	600,00	1 x tabletkę 200 mg rano 2 x tabletkę 200 mg wieczorem
	47 – 59	800,00	2 x tabletkę 200 mg rano 2 x tabletkę 200 mg wieczorem
	60 – 74	1 000,00	2 x tabletkę 200 mg rano 3 x tabletkę 200 mg wieczorem
	≥ 75	1 200,00	3 x tabletkę 200 mg rano 3 x tabletkę 200 mg wieczorem
Dorośli	< 75	1 000,00	2 x tabletkę 200 mg rano 3 x tabletkę 200 mg wieczorem
	≥ 75	1 200,00	3 x tabletkę 200 mg rano 3 x tabletkę 200 mg wieczorem

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Pegasys®

Dawki określone w *ChPL Pegasys®* były również stosowane u chorych w badaniu *Rosen 2013* [82], odnalezionym w przebiegu przeglądu systematycznego w ramach *Analizy klinicznej*.

W związku z zależnością dawek leków od masy i powierzchni ciała, odnaleziono dane dotyczące tych parametrów dla grupy wiekowej 5-17 lat oraz dorosłych chorych. Średnią masę ciała wśród dzieci we wskazanej grupie wiekowej przyjęto w oparciu o publikację *Odgen 2004* [73] (rozdział 16.5.). Średnią masę ciała dorosłego pacjenta, równą 72,51 kg określono na podstawie publikacji *Wyniki badania ankietowego na temat: waga i nadwaga Polaków* [108]. Średni wzrost dzieci w wieku 5-17 lat zaczerpnięto z danych WHO²³ (rozdział 16.6.). Średnią powierzchnię ciała (BSA²⁴) wyznaczono na podstawie odnalezionej średniej masy ciała i wzrostu dzieci w wieku od 5 do 17 lat, zgodnie z wzorem Mosteller'a [12]:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{[\text{wzrost(cm)} \times \text{waga(kg)}]}{3600}}$$

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]²⁵

[REDACTED]²⁶

[REDACTED]

[REDACTED]

²³ ang. *World Health Organisation* – Światowa Organizacja Zdrowia

²⁴ ang. *body surface area*

²⁵ [REDACTED]

²⁶ [REDACTED]

Tabela 6.
Dawkowanie PEG INF alfa-2a oraz RIB w terapii skojarzonej z podziałem na podgrupy wiekowe

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

Zródło: opracowanie własne

8.1.1.2. PEG INF alfa-2b w skojarzeniu z RIB

Dawkowanie PEG INF alfa-2b w schemacie leczenia skojarzonego z RIB w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych, w przypadku produktu leczniczego PegIntron® jest uzależnione od powierzchni ciała oraz od masy ciała w przypadku rybawiryny. Zgodnie z *ChPL PegIntron®* zalecana tygodniowa dawka leku wynosi 0,060 mg/m² powierzchni ciała, podskórnie, w skojarzeniu z rybawiryną w dawce dobowej 15 mg/kg masy ciała, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem). Zalecaną tygodniową dawką produktu leczniczego PegIntron® w przypadku dorosłych jest 0,0015 mg/kg masy z rybawiryną w dawce dobowej uzależnionej od masy ciała chorego. Całkowita dobową dawką rybawiryny wynosi 800 mg dla dorosłego chorego o wadze poniżej 65 kg, 1 000 mg dla dorosłego o wadze większej lub równej 65 kg i mniejszej niż 81 kg, 1 200 mg dla dorosłego chorego o wadze większej lub równej 81 kg i mniejszej niż 105 kg oraz 1 400 mg dla dorosłego chorego o wadze większej niż 105 kg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 7.
Dawkowanie PEG INF alfa-2a oraz RIB w terapii skojarzonej z podziałem na podgrupy wiekowe

Źródło: opracowanie własne

8.1.1.3. Telaprewir w terapii trójlekowej

Zgodnie z *ChPL Incivo*® [23] w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego przez genotyp 1 wirusa HCV, w skojarzeniu z PEG INF alfa + RIB, u dorosłych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni lub którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub nie) w monoterapii lub w skojarzeniu z RIB, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie, telaprewir (TVR) należy podawać w dawce 1 125 mg (3 tabletki 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, bądź alternatywnie 750 mg (2 tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową TVR wynosi zatem 6 tabletek, czyli 2 250 mg.

8.1.1.4. Boceprewir w terapii trójlekowej

Zgodnie z *ChPL Victrelis*® [28] w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego przez genotyp 1 wirusa HCV, w skojarzeniu z PEG INF alfa + RIB, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, boceprewir (BOC) podawany jest doustnie trzy razy na dobę, po 800 mg w każdym podaniu. Dawka dobową wynosi zatem 2 400 mg.

8.1.1.5. Symeprewir w terapii trójlekowej

Zgodnie z *ChPL Olysio*® [24] w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego przez genotyp 1 wirusa HCV, w skojarzeniu z PEG INF alfa + RIB, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, symeprewir (SMV) podawany jest doustnie raz na dobę po 150 mg w każdym podaniu. Przyjmowanie leku trwa 12 tygodni.

8.1.1.6. Podsumowanie dawkowania

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Leczenie	Dawkowanie	Cena
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
TVR	≥ 18	2 250,00
BOC	≥ 18	2 400,00
SMV	≥ 18	150,00

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Pegasys®, PegIntron®, Incivo®, Victrelis®, Olysio® [25, 26, 23, 28, 24]

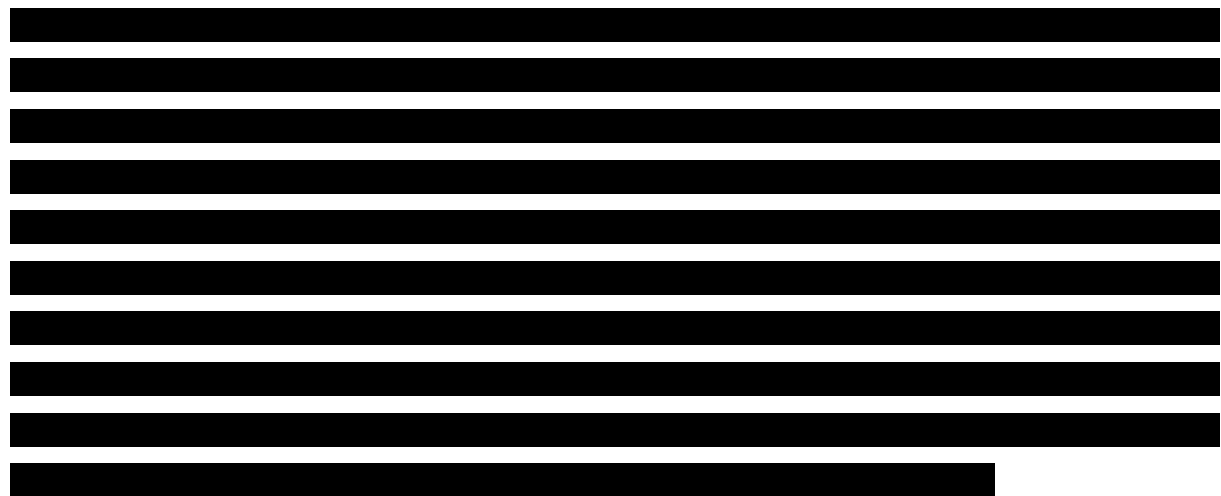
8.1.2. Ceny leków

8.1.2.1. PEG INF alfa-2a w skojarzeniu z RIB

Obecnie lek Pegasys® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy oceny opłacalności stosowania PEG INF alfa-2a w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w ramach *Programu lekowego*. W analizie

uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej 1084.1 (*Peginterferonum alfa-2a*). Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [105].

Urzędowe ceny zbytu oraz ceny hurtowe brutto leków zawierających PEG INF alfa-2a oraz RIB w terapii skojarzonej zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71].



8.1.2.1. PEG INF alfa-2b w skojarzeniu z RIB

PEG INF alfa-2b w skojarzeniu z RIB jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego* i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie [105]. Urzędowe ceny zbytu oraz ceny hurtowe brutto leków zawierających PEG INF alfa-2a oraz RIB w terapii skojarzonej zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71].

8.1.2.2. Telaprewir w terapii trójlekowej

TVR jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego* i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie [105]. Urzędowe ceny zbytu oraz ceny hurtowe brutto leków zawierających TVR zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71].

8.1.2.3. Boceprewir w terapii trójlekowej

BOC jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego* i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie [105]. Urzędowe ceny zbytu oraz ceny hurtowe brutto leków zawierających BOC zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71].

8.1.2.4. Symeprewir w terapii trójlekowej

SMV jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego* i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie [105]. Urzędowe ceny zbytu oraz ceny hurtowe brutto leków zawierających SMV zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71].

8.1.2.5. Podsumowanie kosztu leków

Urzędowe ceny zbytu oraz ceny hurtowe brutto leków zawierających PEG INF alfa-2a, PEG INF alfa-2b, RIB, TVR oraz BOC zaczerpnięte z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71] przedstawiono w tabeli poniżej.

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Ribavirinum (w skojarzeniu z PEG-INF alfa-2b)	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828	1 577,26	1 656,12	1 656,12	0,00
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg	336 kaps.	5909990896325	13 433,60	14 105,28	14 105,28	0,00
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	9 838,80	10 330,74	10 330,74	0,00
Symeprevirum	Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	9 838,80	10 330,74	10 330,74	0,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na miligram oraz w cyklu 24-tygodniowym. W przypadku *Programu lekowego* pacjent nie ponosi kosztu leków, w związku z czym wartości w tabeli poniżej ukazane są w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej.

Tabela 10.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Źródło: opracowanie własne

8.2. Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania zdefiniowano jako takie same w obu rozważanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania w ramach ryczału za diagnostykę w *Programie lekowym*, wynikający z wyceny punktowej oraz kosztu punktu, wynoszącego 52,00 PLN [48].

Tabela 11.
Koszt diagnostyki i monitorowania

Nazwa świadczenia	Ryczałt punktowy	Wartość punktu (PLN)	Roczny koszt świadczenia (PLN)	
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69,00	52,00	3 588,00	

Źródło: opracowanie własne

8.3. Koszt związany z zakażeniem HCV

Część chorych, u których wszystkie możliwe opcje terapeutyczne związane z leczeniem farmakologicznym nie przyniosły pożądanych rezultatów w postaci uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, jest monitorowanych pod kątem poziomu wirerii HCV RNA. U chorych tych nie stwierdza się jakiegokolwiek progresji marskości wątroby, mimo replikacji tych wirusów. Według autorów publikacji *Mack 2012* [63] standardowymi badaniami wchodzącymi w skład monitorowania pacjentów nieleczonych wchodzi oznaczenie poziomu AIAT w surowicy, oznaczenie poziomu bilirubiny, albuminy, oznaczenie RNA wirusa HCV, morfologia krwi oraz badanie czasu protrombinowego. Wycenę tych badań przeprowadzono w oparciu o *Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [113]. Zgonie z badaniem *Bogucki 2012* [14] przyjęto, że wszystkie badania wykonuje się u chorych z częstotliwością raz na cykl. Całkowity koszt badań w cyklu to 279,00 PLN.

Tabela 12.
Badania obserwacyjne wykonywane u chorych nieleczonych z RNA HCV w cyklu

Badanie	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Łączny koszt badań (PLN)
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,00	9,00	63,00	279,00
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)					
Czas protrombinowy (PT)					
Albumina	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,00	9,00	63,00	
Bilirubina całkowita					
Morfologia krwi 8-parametrowa					
Wirus zapalenia wątroby typu C HCV-RNA (ilościowo)	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17,00	9,00	153,00	

Źródło: opracowanie własne na podstawie 79/2014/DSOZ [113]

8.4. Koszt związany z marskością wątroby

Zgodnie z *Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego dotyczącymi rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC²⁷)* [64] u chorych z podwyższonym ryzykiem rozwoju HCC, takich jak chorych z marskością wątroby, przeprowadza się badania obserwacyjne co 6 miesięcy²⁸, które pozwalają na wcześniejsze wykrycie nowotworu. Na tej podstawie stwierdzono, iż przy obserwacji należy wykonać następujące badania diagnostyczne:

- ⊕ ultrasonografia (USG) wątroby,
- ⊕ badanie poziomu alfa fetoproteiny (AFP).

Dodatkowo (zgodnie z publikacją *Bogucki 2012* [14]) chorym z marskością wątroby wykonuje się z tą samą częstotliwością badanie polegające na ilościowym pomiarze wirerii HCV RNA w surowicy. Wszystkim badaniom przyporządkowano koszty w oparciu o wycenę świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). W poniższej tabeli przedstawiono wycenę, regulowaną *Zarządzeniem Nr 79/2014 Prezesa Narodowego*

²⁷ ang. *hepatocellular carcinoma*

²⁸

Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [113]. Całkowity koszt badań w cyklu to 270,00 PLN.

Tabela 13.
Badania obserwacyjne wykonywane u chorych z marskością wątroby w cyklu

Badanie	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Łączny koszt badań (PLN)
Alfa-fetoproteina (AFP)	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,00	9,00	117,00	270,00
USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej				153,00	
Wirus zapalenia wątroby typu C HCV RNA (ilościowo)	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17,00			

Źródło: opracowanie własne

Według *Raportu systemowego WZW typu C* [80] pacjenci, u których rozwija się marskość wątroby w wyniku zakażenia HCV, są także leczeni w ramach hospitalizacji. Rozliczenie hospitalizacji odbywa się w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Koszty hospitalizacji związanych z leczeniem przewlekłego WZW C rozliczane są w grupach G14, G17 oraz G18 [52, 114]. W poniższej tabeli przedstawiono roczną liczbę hospitalizacji pacjentów WZW C wraz ze średnim kosztem hospitalizacji w grupie, odnalezione w statystykach JGP za rok 2013, dostępnych na stronie NFZ [52]. Na tej podstawie określono szacunkowy koszt hospitalizacji (osobno dla chorych poniżej 18 roku życia oraz dla chorych dorosłych).

Tabela 14.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem przewlekłego WZW C w 2013 r.

Grupa wiekowa	Grupa JGP ²⁹	Roczna liczba hospitalizacji pacjentów WZW C	Średni koszt hospitalizacji w grupie (PLN)	Szacunkowy roczny koszt hospitalizacji związany z przewlekłym WZW C (PLN)
Dorośli	G14 - Małe zabiegi wątroby	40,00	467,90	3 210,97
	G17 - Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	3 563,00	5 363,86	

²⁹ W połowie roku 2013 zmieniła się charakterystyka grupy G18 (ogółem), którą podzielono na grupę G18A (dorośli) i G18B (dzieci i młodzież poniżej 18 lat). Zgodnie ze statystykami JGP, w ramach tej grupy 8,1% hospitalizacji dotyczyło osób poniżej 18 roku życia.

Grupa wiekowa	Grupa JGP ²⁹	Roczna liczba hospitalizacji pacjentów WZW C	Średni koszt hospitalizacji w grupie (PLN)	Szacunkowy roczny koszt hospitalizacji związany z przewlekłym WZW C (PLN)
	G18 - Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań (styczeń-czerwiec 2013 r.)	4 162,15	2 191,04	
	G18A - Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań > 17 r.ż. (lipiec-grudzień 2013 r.)	3 713,00	2 317,90	
Chorzy poniżej 18 r.ż.	G18 - Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań (styczeń – czerwiec 2013 r.)	366,85	2 191,04	2 149,19
	G18B - Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań < 18 r.ż. (lipiec-grudzień 2013 r.)	86,00	1 970,69	

Źródło: opracowanie własne na podstawie katalogu JGP

Łączny koszt związany z marskością wątroby dla poszczególnych grup wiekowych zaprezentowano w poniższej tabeli. Ponieważ wszystkie badania finansowane są przez NFZ, wartość kosztu jest tożsama w perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 15.

Łączny koszt w cyklu związany z marskością wątroby w obu perspektywach (PLN)

Źródło: opracowanie własne

8.5. Koszt związany z dekompensacją wątroby

Leczenie niewydolności wątroby w przebiegu przewlekłego WZW C, wynikające z marskości wątroby jest leczeniem wielolekowym, objawowym skierowanym przeciw różnym objawom. Zgodnie z publikacją *Cardenas 2005* [18], główne objawy i następstwa niewydolności wątroby to:

- ⊕ encefalopatia wątrobowa,
- ⊕ wodobrzusze,
- ⊕ krwawienie żylaków przełyku i żołądka,
- ⊕ zespół wątrobowo-nerkowy.

8.5.1. Encefalopatia wątrobowa

Zgodnie z publikacją *Dutkiewicz 2007* [35] encefalopatia wątrobowa występuje u 50% przewlekle chorych, czekających na przeszczep wątroby. Według autorów publikacji racjonalne leczenie encefalopatii wątrobowej polega na poprawie trawienia, normalizacji bakteryjnej flory jelitowej oraz zapobieganiu zaparciom. Sposobem ograniczającym ilość bakterii tworzących amoniak w jelicie jest podawanie niewchłaniającego się antybiotyku neomycyny w dobowej dawce 4-12 g przez 5-7 dni.

[Redacted text]

Lekiem przeciw zaparciowym stosowanym w leczeniu encefalopatii wątrobowej jest laktuloza [35].

[Redacted text]

Łączny koszt farmakoterapii w leczeniu encefalopatii wątrobowej w cyklu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Koszt farmakoterapii w leczeniu encefalopatii wątrobowej

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

Źródło: opracowanie własne

³⁰ [Redacted]
³¹ [Redacted]

8.5.2. Wodobrzusze

Według publikacji *Samonikas 2014* [85] występowanie wodobrzusza u chorych z niewydolnością wątroby wynosi 73%. Leczenie wodobrzusza obejmuje nakłucie jamy otrzewnowej, podawanie leków moczopędnych, zalecenia dietetyczne oraz w sporadycznych przypadkach leczenie dootrzewnowe (chemioterapia dootrzewnowa).

Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [114] zabieg nakłucia finansowany jest w ramach grupy JGP F46 (choroby jamy brzusznej). Wartość punktowa hospitalizacji wynosi 31 pkt, a koszt jednego punktu wynosi 52,00 PLN [48]. Łączny koszt zabiegu to 1 612,00 PLN. Leczenie zachowawcze polega na stosowaniu dużych dawek leków moczopędnych. Według autorów publikacji *Terlikiewicz 2003* maksymalne dawki dwóch rodzajów diuretyków stosowanych u chorych z wodobrzuszem (spironolaktonu i furosemidu) wynoszą odpowiednio 400 mg i 100 mg dziennie. [REDACTED]

[REDACTED] Koszt obu substancji zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt stosowania leków moczopędnych w leczeniu wodobrzusza.

Tabela 17.
Substancje czynne wykorzystywane w terapii wodobrzusza

Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna	Substancja czynna

Zródło: opracowanie własne

Łączny koszt leczenia wodobrzusza w cyklu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Łączny koszt leczenia wodobrzusza

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

Źródło: opracowanie własne

8.5.3. Krwawienie z żyłaków przełyku i żołądka

Zgodnie z publikacją *Krause 2004* [54] ryzyko wystąpienia krwawienia z żyłaków przełyku i żołądka w grupie chorych, u których wystąpiła postępująca patologia wątroby, wynosi 25-35%.

Według publikacji *Rosołowski 2014* [83] standardem w diagnostyce żyłaków górnego odcinka przewodu pokarmowego są badania endoskopowe. W przypadku dekomensacji marskości wątroby należy u każdego pacjenta corocznie wykonać badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, w celu ewentualnego potwierdzenia obecności żyłaków przełyku i/lub żołądka. Największą skutecznością w tej grupie chorych charakteryzuje się endoskopowe opaskowanie żyłaków, które jest preferowaną metodą endoskopowego leczenia krwawienia z żyłaków przełyku [83]. Taki zabieg finansowany jest w ramach grupy JGP F03 (średnie i endoskopowe zabiegi przełyku) [113]. Zabiegi opaskowania żyłaków przełyku powinno się wykonywać do uzyskania ich całkowitej eradykacji, co około 2 tygodnie³³ [83]. W przypadku krwotoku z żyłaków żołądka aktualnie zalecana jest metoda iniekcyjna z zastosowaniem kleju tkankowego [83], finansowana w ramach grupy JGP Q46 (zabiegi endowaskularne – 6. grupa) [52]. Koszt obu zabiegów, zaczerpnięty z *Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponieważ zabiegi w ramach grup JGP są w całości finansowane przez NFZ, niższe koszty są tożsame w obu analizowanych perspektywach.

³³ Zabieg powtarza się aż do uzyskania zwłóknienia żyłaków (do 8 sesji) [47].

Tabela 19.

Koszt związany z leczeniem endoskopowym żylaków przełyku i żołądka

Zabieg	Kod grupy	Wycena punktowa (hospitalizacja)	Wartość punktu (PLN)	Koszt zabiegu (PLN)
Opaskowanie żylaków przełyku	F03	52,00	52,00	2 704,00
Metoda iniekcyjna z zastosowaniem kleju tkankowego	Q46	239,00	52,00	12 428,00

Źródło: opracowanie własne

W związku z dużym ryzykiem krwawienia u chorych w stopniu niewydolności wątroby C w skali Childa-Pugha³⁴, zgodnie z publikacją *Celińska-Cedro 2011* [19] powinni oni stosować profilaktycznie nieselektywne beta-adrenolityki (NSBB³⁵). Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71] w Polsce w tej grupie leków finansowany jest propranolol.

[Redacted text]

[Redacted text] Koszt stosowania beta-adrenolityków w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Koszt podania beta-adrenolityków w profilaktyce leczenia krwawień z żylaków przełyku

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

Źródło: opracowanie własne

³⁴ Klasyfikacja dotycząca pierwotnie oceny ryzyka śmiertelności okołoperacyjnej wśród pacjentów poddawanych zabiegom zespołów naczyniowych wrotno-systemowych, obecnie powszechnie stosowana do oceny ryzyka śmiertelności i chorobowości okołoperacyjnej u chorych na marskość wątroby oraz stopnia pilności przeprowadzenia transplantacji wątroby. Na podstawie pięciu parametrów, tj. występowania wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej, czasu protrombinowego oraz stężenia bilirubiny i albuminy w surowicy, chorych podzielono na trzy grupy o różnym ryzyku śmiertelności okołoperacyjnej: klasa A (rokowanie dobre), klasa B (rokowanie pośrednie), klasa C (rokowanie złe).

³⁵ ang. *non-selective beta-blockers*

Zgodnie z publikacją *Rosołowski 2014* farmakoterapia z zastosowaniem somatostatyny lub terlipresyny³⁶ obniżająca ciśnienie w żyłkach w wyniku zmniejszenia przepływu krwi powinna być pierwszą linią leczenia krwotoku żyłkowego. Proponowany w publikacji *Celińska-Cedro 2011* czas terapii wynosi 5 dni [19].

Tabela 21.
Koszt farmakoterapii w zapobieganiu krwawień żyłkowych

Źródło: opracowanie własne na podstawie [20, 19, 92]

Według autorów publikacji *Krause 2004* [54] metody endoskopowe są w 80-90% skuteczne w opanowaniu ostrych epizodów krwawienia. U chorych z dużym ryzykiem niepowodzenia terapii po wstępnej terapii farmakologicznej i endoskopowej należy rozważyć założenie przezskórnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPS³⁷). Zabieg ten może być finansowany w ramach grupy JGP Q03 (zabiegi naczyniowe w obszarze brzuszny). Koszt zabiegu wyznaczony na podstawie *Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [114] przedstawiono w poniższej tabeli. Ponieważ zabiegi w ramach grup JGP są w całości finansowane przez NFZ, poniższy koszt jest taki sam w obu analizowanych perspektywach.

Tabela 22.
Koszt zabiegu TIPS

³⁶ Substancje te nie są finansowane z budżetu płatnika publicznego.

³⁷ ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*

8.5.4. Zespół wątrobowo-nerkowy

Zgodnie z publikacją *Ołdakowska-Jedynak 2010* [74] leczenie zespołu wątrobowo-nerkowego polega na stosowaniu farmakoterapii z zastosowaniem leków naczyniozwiążających, spośród których najbardziej skutecznym lekiem jest terlipresyna. Stosuje się także leczenie pomostowe umożliwiające oczekiwanie na transplantację (TIPS) oraz leczenie nerkozastępcze (hemodializa). Zespół wątrobowo-komórkowy u chorych z marskością wątroby może występować w 17% przypadków [74].

Koszt stosowania farmakologicznego preparatu naczyniozwiążającego (terlipresyny) oraz zabiegu TIPS określono we fragmencie dotyczącym kosztu leczenia krwawienia z żyłaków przełyku i żołądka (rozdział 8.5.3.). Zgodnie z *Aktualizacją wyceny kosztu hemodializy* [6] opublikowaną przez NFZ, wycena zabiegu hemodializy kształtuje się na poziomie 402,41 PLN. [REDACTED]

Łączny koszt leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Łączny koszt leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego

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

Źródło: opracowanie własne

Łączne koszty leczenia niewydolności wątroby w oparciu o wyżej wyszczególnione koszty poszczególnych objawów wraz z częstością ich występowania przedstawiono w poniższej tabeli. Do łącznych kosztów leczenia objawów dodano cykliczne zabiegi wykonywane wśród chorych o podwyższonym ryzyku zachorowania na HCC (ATP, USG)³⁹.

³⁹ Wycenę kosztów opisano w rozdziale 8.4.

Tabela 26.
Łączny koszt leczenia niewydolności wątroby

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

Źródło: opracowanie własne

8.6. Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego

8.6.1. Leczenie radykalne

Na bazie marskości wątroby w zakażeniu wirusem HCV może rozwinąć się rak wątrobowokomórkowy. Najskuteczniejszym postępowaniem u tych chorych jest przeszczep wątroby (rozdział 8.7.), co jest jednocześnie skutecznym leczeniem marskości wątroby. Prawdopodobieństwo nawrotu HCC w przeszczepionej wątrobie jest małe pod warunkiem zachowania określonych kryteriów kwalifikacji do transplantacji⁴⁰. Kolejnym postępowaniem z wyboru jest resekcja wątroby. Zgodnie z publikacją *Krzakowski 2009* [56] kandydatami do resekcji są chorzy z grupy A według klasyfikacji Childa-Pugha oraz wyjątkowo chorzy z grupy B, jeżeli planowana resekcja obejmuje nie więcej niż 2 segmenty wątroby. Chorych z grupy C w ogóle nie powinno się operować ze względu na bardzo duże ryzyko pooperacyjnej niewydolności wątroby.

Ze względu na wciąż wysokie wskaźniki okołoperacyjnych powikłań, alternatywnymi postępowaniami chirurgicznymi są metody selektywnej destrukcji komórek guza. Stosuje się je u chorych, których ze względu na stan ogólny nie można poddać resekcji. Zgodnie z publikacją *Krzakowski 2009* [56] najczęściej obecnie stosowanymi metodami są:

- ⊕ termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA⁴¹),
- ⊕ krioablacja,
- ⊕ chemioembolizacja tętnicza (TACE⁴²).

⁴⁰ Zgodnie z publikacją *Krzakowski 2009* [56] współcześnie w kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u chorych na HCC w większości ośrodków transplantacyjnych powszechnie akceptuje się kryteria mediolańskie, które obejmują pojedynczy guz o średnicy poniżej 5 cm lub nie więcej niż 3 guzki o średnicy poniżej 3 cm.

⁴¹ ang. *radiofrequency ablation*

Zgodnie ze wspomnianą publikacją, według doświadczeń Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacji i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Warszawskiego, preferowaną metodą miejscowego niszczenia HCC jest termoablacja RFA, ponieważ w kilku przypadkach prób krioblacji dochodziło do pooperacyjnych krwotoków z niszczonego guza i konieczności wykonania relaparotomii w celu opanowania krwawienia. Natomiast embolizację tętnic z zastosowaniem cisplatyny lub doksorubicyny, stosuje się w bardziej zaawansowanym stadium rozwoju nieresekcyjnych guzów wątroby [65].

Chorzy ze współwystępowaniem zakażenia HCV, u których brak jest możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub z powodu jego nieskuteczności, mogą zakwalifikować się do *Programu lekowego leczenia raka wątrobowokomórkowego* z zastosowaniem substancji czynnej sorafenib (produkt Nexavar®). Zastosowanie sorafenibu w zaawansowanym HCC może w klinicznej praktyce dotyczyć jednak ograniczonej podgrupy chorych z prawidłową czynnością wątroby (A według klasyfikacji Childa-Pugha), bardzo dobrą sprawnością (stopień 0-1 w skali WHO) czy nieobecnością przerzutów poza wątrobę.

Zgodnie z publikacjami *Małkowski 2009* [65] oraz *Wawrzynowicz-Syczewska 2008* [106] w leczeniu guzów wątroby, ze względu na brak skuteczności, nie stosuje się klasycznej radioterapii z zastosowaniem zewnętrznego źródła promieniowania oraz konwencjonalnej chemioterapii. Również klinicznie istotnych korzyści nie przynoszą metody hormonoterapii i immunoterapii [56].

Obecnie w łącznej ocenie stopnia niewydolności narządu, stanu ogólnego chorego oraz zaawansowania samej zmiany nowotworowej stosuje się 5-stopniową klasyfikację hiszpańską⁴³, którą opracowano w ośrodku w Barcelonie (BCLC⁴⁴). System ten spełnia wszystkie wymogi klasyfikacji HCC ze względu na połączenie klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu oraz oceny możliwości leczenia i rokowania chorych. BCLC analizuje 7 parametrów związanych z zaawansowaniem guza (naciekanie żyły wrotnej,

⁴² ang. *transarterial chemoembolization*

⁴³ Jednocześnie stosowana pierwotnie w chirurgii nadciśnienia wrotnego klasyfikacja Childa-Pugha, która umożliwia precyzyjną ocenę stopnia niewydolności wątroby i wynikające z niej ryzyko związane z chirurgicznym leczeniem, ma ograniczoną przydatność w kwalifikacji chorych z HCC z powodu nieuwzględnienia zaawansowania guza.

⁴⁴ ang. *Barcelona Clinic Liver Cancer*

przerzuty, morfologia guza, klasyfikacja Okudy⁴⁵) oraz wydolnością wątroby (klasyfikacja Childa-Pugha, obecność nadciśnienia wrotnego, stężenie bilirubiny) i stanem ogólnym (stopień sprawności 0-5 według skali WHO) chorego. Przedstawia się ją w 5-stopniowej skali rozwoju choroby: 0 – bardzo wczesny, A – wczesny, B – średnio zaawansowany, C – zaawansowany, D – końcowy. W poniższej tabeli zamieszczono wybrane schematy leczenia HCC w zależności od stadium zaawansowania raka, przedstawione w publikacji *Krzakowski 2009*.

Tabela 27.
Klasyfikacja BCLC

Stopień zaawansowania choroby	Rodzaj leczenia		Odsetek chorych przyjmujących leczenie według stadium BCLC	
Stadium bardzo wczesne (0)	Leczenie radykalne	Resekcja	■	■
Stadium wczesne (A)		Przeszczepienie wątroby		■
		RFA		■
Stadium pośrednie (B)	TACE		■	■
Stadium zaawansowane (C)	Leczenie ukierunkowane molekularnie (sorafenib)		■	■
Stadium końcowe (D)	Leczenie objawowe		■	■

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Krzakowski 2009* [56] i *Marrero 2005* [66]

Zabiegi resekcji oraz termicznej ablacji wątroby, zgodnie z *Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.* [114], są finansowane w ramach grup JGP, odpowiednio G01 (*rozległe zabiegi wątroby*) oraz G11 (*kompleksowe zabiegi wątroby*). Zabiegi mogą być wykonywane jedynie w trybie hospitalizacji. Koszty związane z wykonaniem zabiegów przedstawiono w poniższej tabeli. Ponieważ zabiegi w ramach grup JGP są w całości finansowane przez NFZ, poniższe koszty są tożsame w obu analizowanych perspektywach.

⁴⁵ Nowotwór zajmuje < lub > niż 50% miąższu wątroby.

Tabela 28.

Koszty związane z wykonaniem resekcji oraz termoablacji wątroby w trybie hospitalizacji

Zabieg	Kod grupy	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Resekcja wątroby (anatomiczne wycięcie segmentów wątroby)	G01	281,00	52,00	14 612,00
Termoablacja zmiany wątroby	G11	160	52	8 320,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie 81/2014/DSOZ [114]

8.6.2. Leczenie ukierunkowane molekularnie

Cena hurtowa brutto leku Nexavar® (sorafenib), finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia raka wątrobowokomórkowego, zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71] wynosi 16 443,00 PLN⁴⁶ za opakowanie zawierające 112 tabletek 200 mg. Lek stosowany jest w dobowej dawce 800 mg. Dodatkowo, zgodnie z *Zarządzeniem nr 57/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [112] ryczałt punktowy za diagnostykę w Programie lekowym leczenia raka wątrobowokomórkowego wynosi 38,32 pkt, stąd roczny koszt za diagnostykę wynosi 1 992,64 PLN. Łączną (roczną oraz w cyklu) wartość kosztów leczenia sorafenibem zamieszczono w poniższej tabeli. Koszt ponoszony jest w całości przez NFZ, a więc jest tożsamy z obu perspektyw.

Tabela 29.

Koszt leczenia w ramach Programu lekowego leczenia raka wątrobowokomórkowego

Rodzaj kosztu	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt roczny* (PLN)	Całkowity koszt roczny (PLN)	Całkowity koszt w cyklu (PLN)
Koszt leku Nexavar®	n/d	n/d	197 316,00	199 308,64	99 574,53
Diagnostyka i monitorowanie	38,32	52,00	1 992,64		

*48 tygodni dla kosztu leku.

Źródło: opracowanie własne

8.6.3. TACE

Zabieg embolizacji finansowany jest, zgodnie z *Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.* [114], w ramach grupy JGP Q45 (zabiegi endowaskularne – 5 grupa) jako świadczenie „embolizacja narządowa bez użycia leków”. Dodatkowo wykonuje się wlew do tętnicy wątrobowej finansowany w ramach grupy JGP G13 (średnie zabiegi wątroby). Zabiegi są wykonywane w trybie hospitalizacji zwykłej. Koszt związany z wykonaniem zabiegów (ponoszony w całości przez NFZ) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Koszt związany z wykonaniem embolizacji guzów wątroby

Zabieg	Kod grupy	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Embolizacja narządowa bez użycia leków	Q45	190,00	52,00	9 880,00
Wlew do tętnicy wątrobowej	G13	22,00	52,00	1 144,00

Źródło: opracowanie własne

Chemoembolizacja dotętnicza wymaga dodatkowo wybiórczego podania chemioterapeutyku. Zgodnie z publikacją *Małkowski 2009* [65] w skojarzeniu z embolizacją tętnic wątrobowych podaje się cisplatinę bądź doksorubicynę. Wartości poszczególnych cen leków dostępnych w chemioterapii (finansowanych w całości przez NFZ), zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* [71] wraz z udziałem poszczególnych prezentacji w refundacji na podstawie danych NFZ z okresu listopad 2013 r. – październik 2014 r. zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Leki stosowane w chemioterapii raka komórek wątroby, przyjmowane w trakcie zabiegu embolizacji

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit za miligram substancji	Udział w refundacji (listopad 2013 r. - październik 2014 r.)	Średni koszt za miligram (PLN)
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	11,48	9,07	0,91	4,15%	6,42
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	38,56	38,56	0,77	25,61%	
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+rozp. 5 ml)	11,48	9,07	0,91	0,02%	
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	38,56	38,56	0,77	0,32%	
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1 927,80	1 927,80	96,39	5,90%	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	9,07	9,07	0,91	0,55%	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	45,36	45,35	0,91	2,92%	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	90,72	90,72	0,91	0,97%	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	181,44	181,40	0,91	1,88%	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,89	9,07	0,91	1,64%	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	31,75	18,14	0,91	0,38%	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	40,82	40,82	0,82	15,68%	

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit za miligram substancji	Udział w refundacji (listopad 2013 r. - październik 2014 r.)	Średni koszt za miligram (PLN)
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	108,86	108,86	0,73	6,04%	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	145,15	145,15	0,73	26,47%	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	7,71	7,71	0,77	0,09%	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	34,02	34,02	0,68	7,38%	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	141,75	141,75	0,71	0,00%	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	18,14	18,14	0,91	0,00%	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	9,48	9,48	0,95	0,26%	0,72
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	22,68	22,68	0,91	0,14%	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	39,69	39,69	0,79	2,73%	
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,41	9,41	0,94	0,02%	
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	44,23	44,23	0,88	0,16%	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,07	9,07	0,91	3,64%	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	36,29	36,29	0,73	32,14%	

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Limit za miligram substancji	Udział w refundacji (listopad 2013 r. - październik 2014 r.)	Średni koszt za miligram (PLN)
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	70,88	70,88	0,71	29,34%	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,48	9,48	0,95	0,00%	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	44,23	44,23	0,88	0,00%	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	79,38	79,38	0,79	0,00%	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	9,07	9,07	0,91	1,91%	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	21,55	21,55	0,86	0,00%	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	36,29	36,29	0,73	14,81%	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	70,31	70,31	0,70	14,85%	

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z publikacją *Aliberti 2008* [4] dawka chemioterapeutyku uzależniona jest od wielkości guza oraz poziomu bilirubiny w surowicy. Zgodnie z badaniami opisanymi w publikacjach *Aliberti 2008*, *Lammer 2010* [57] i *Pelletier 1998* [78] prawidłowa dawka doksorubicyny/cisplatyny związana z zabiegiem embolizacji wynosi 100-150 mg⁴⁷. [REDACTED]
[REDACTED] Koszt podania chemioterapeutyku (finansowanego w całości przez NFZ) podano w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Koszt podania chemioterapeutyku związany z zabiegiem embolizacji

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

Źródło: opracowanie własne

Łączny koszt zabiegu chemioembolizacji tętniczej (TACE), jednakowy dla perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej w cyklu oszacowano na [REDACTED]

8.6.4. Leczenie objawowe

Na podstawie publikacji *American Cancer Society* [7] określono, że w przypadku opieki paliatywnej u chorych na raka wątroby najczęściej stosuje się leczenie w ramach hospicjum domowego. Dodatkowo założono, że chory może skorzystać z porady w poradni medycyny paliatywnej. Średni koszt świadczeń wyceniono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [48]. Z każdego województwa wybrano jedną placówkę, w której chorzy mogą skorzystać ze świadczeń opieki paliatywnej. Na podstawie otrzymanej wyceny punktowej wyznaczono średni koszt jednego świadczenia w warunkach polskich, zaprezentowany w poniższej tabeli.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Koszt świadczeń opieki paliatywnej w całości finansowany jest przez płatnika publicznego.

⁴⁷ [REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 33.
Koszt jednorazowy rozliczenia przyjmowania opieki paliatywnej

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

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie publikacji *Lin 2004*⁴⁸ [61] określono częstość występowania określonych objawów u chorych na raka wątrobowokomórkowego, znajdujących się pod opieką hospicjum. Średnia długość pozostania pod opieką hospicjum wynosiła 16,4 dni, zaś średnie przeżycie chorych 25,9 dnia.

Tabela 34.
Objawy leczone w ramach opieki paliatywnej wraz z odsetkiem chorych

Substancja	Odsetek chorych poddanych leczeniu
Ból	75,50%
Zmęczenie	72,70%
Nudności	68,20%
Obrzęk nóg	67,30%
Kacheksja	66,40%
Wodobrzusze	64,50%
Duszności	43,60%
Encefalopatia wątrobowa	48,10%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Lin 2004* [61]

8.6.4.1. Ból

Na podstawie publikacji *Jarosz 2002* [49] określono, że ból nowotworowy może być skutecznie leczony farmakologicznie u 80-90% chorych. Zgodnie z publikacją dokonano wyceny leków przyjmowanych przez chorych w trakcie leczenia bólu nowotworowego. Według założeń drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO, należy stosować analgezję właściwą dla danego stopnia bólu, po czym zwiększać ją, aż do jego opanowania. Zgodnie z publikacją *Boon 2009* [15], gdy ból jest silny lub gdy nadal nie udaje się go uśmierzyć w sposób zadowalający, sięga się po silne opioidy. W niniejszej analizie, ze względu na

⁴⁸ Publikacja została oparta na badaniu 110 chorych na raka wątrobowokomórkowego z perspektywy płatnika publicznego na Tajwanie.

leczenie w ramach opieki paliatywnej przyjęto, że chorzy w ramach farmakoterapii przeciwbólowej leczeni są silnymi opioidami, z których refundowane w Polsce są (rozdział 16.4.):

- ⊕ morfina doustna i pozajelitowa,
- ⊕ fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy,
- ⊕ metadon doustny,
- ⊕ oksykodon doustny,
- ⊕ buprenorfina doustna i przezskórna⁴⁹.

Ze względu na brak dokładnych oszacowań dotyczących wielkości zużywanych dawek poszczególnych opioidów (bardzo szerokie przedziały podawane w *Charakterystykach produktów leczniczych*), przyjęto, że chorzy zużywają 1 DDD dziennie. Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego

Substancja	DDD (mg)	Droga podania
Morfina	100,00	Doustna
	30,00	Pozajelitowa
Oksykodon	75,00	Doustna
Fentanyl	0,60	Nosowa
	1,20	Przezskórna
Buprenorfina	1,20	Podjęzykowa
	1,20	Przezskórna
Metadon	25,00	Doustna

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych WHO [97]

W celu wyznaczenia ceny za miligram poszczególnych leków posłużono się następującym schematem: dokonano przybliżenia odsetka chorych przyjmujących dane substancje na podstawie liczby zrefundowanych DDD za okres od listopada 2013 r. do października 2014 r. Obliczono średnią ważoną udziału zrefundowanych DDD w całkowitej wielkości refundacji wziętych pod uwagę substancji. Wszystkie leki przyjmowane w ramach leczenia bólu są obecnie finansowane w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

⁴⁹ Przy obecnym stanie wiedzy trudno jest jednoznacznie umiejscowić buprenorfinę w schematach leczenia. Wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Opieki Paliatywnej lokują przezskórną buprenorfinę na równi z fentanylem (leki alternatywne dla opioidów podawanych doustnie).

i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową bądź bezpłatnie [71]. Wyznaczone na tej podstawie średnie ceny leków, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w kalkulatorze załączonym do raportu.

W celu oszacowania ilości miligramów substancji w każdym opakowaniu leków przezskórnych (buprenorfina oraz fentanyl), posłużono się następującym algorytmem:

- ⊕ wyznaczono maksymalną liczbę godzin stosowania jednego plastra (w przypadku buprenorfiny wartość ta wynosi 84 godziny, a w przypadku fentanylu 48 godzin);
- ⊕ wyznaczono maksymalną liczbę plastrów stosowanych jednocześnie (2 w przypadku buprenorfiny, 1 w przypadku fentanylu), a następnie na tej podstawie wyznaczono rzeczywistą liczbę plastrów w opakowaniu;
- ⊕ wyznaczono liczbę miligramów uwalnianą przez godzinę w przypadku każdego plastra;
- ⊕ wyznaczono rzeczywistą zawartość opakowania w miligramach, jako iloczyn powyższych wartości (uwalnianej liczby miligramów przez godzinę, średniej liczby godzin użycia jednego plastra oraz rzeczywistej liczby plastrów w opakowaniu).

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszt podania morfiny pozajelitowo (świadczenie P68 wśród świadczeń specjalistycznych W1) i wyceniono na podstawie *Zarządzeniem Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ* [113]. Koszt podania (31,50 PLN, przy wycenie punktowej równej 3,5 pkt. oraz koszcie punktu równym 9,00 PLN [48]) został doliczony do kosztu morfiny podawanej pozajelitowo.

Fentanyl w postaci podjęzykowej jest stosowany w leczeniu bólów przebijających (ostrych, gwałtownych bólów). W niniejszej analizie wyceniano leczenie bólu przewlekłego, występującego z większą częstością wśród chorych na nowotwory, stąd pominięcie takiego rodzaju preparatów.

W poniższej tabeli zaprezentowano dobowy koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej przyjęty w analizie, szacowany zgodnie z powyższym opisem.

Tabela 36.
Koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej uwzględniony w analizie

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

Źródło: Opracowanie własne

8.6.4.2. Nudności

Nudności i wymioty są często występującym działaniem niepożądanym. Zgodnie z publikacją *Leppert 2003* [60] leczenie chorych jest zindywidualizowane i zależy od przyczyny działania niepożądanego. Autorzy podają, że metodą najbardziej skuteczną jest leczenie farmakologiczne (w tym proinetyki, leki przeciwwymiotne działające na ośrodek wymiotny, leki przeciwwymiotne na wymioty wywołane bodźcami chemicznymi). Zgodnie z publikacją, najczęściej stosowanymi lekami farmakoterapii I rzutu są metoklopramid, haloperidol i dimenhidrynat. Na potrzeby analizy wyceniona została wyłącznie terapia I rzutu. W analizie założono, że chory, u którego wystąpią omawiane objawy, będzie przyjmował wyżej wymienione leki w dawkach określonych na podstawie *Charakterystyk produktów leczniczych* tych leków oraz zamieszczonych w poniższej tabeli. Opłaty określono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* (haloperidol, rozdział 16.4.) i portalu *doz.pl* (metoklopramid, dimenhidrynat) [71, 94]. Wskazane koszty naliczane są dobowo.

Tabela 37.
Substancje czynne wykorzystywane w terapii I rzutu w leczeniu nudności

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

Źródło: opracowanie własne

8.6.4.3. Duszność

Duszność jest jednym z często występujących działań niepożądanych w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej. Objawy nasilają się wraz z postępowaniem choroby,

a leczenie obejmuje zarówno leczenie przyczynowe i leczenie objawowe. W przypadku leczenia przyczynowego celem jest odnalezienie prawdziwej przyczyny prowadzącej do duszności i jej eliminacja. Na tym etapie stosuje się zazwyczaj chemioterapię, radioterapię czy hormonoterapię w celu zmniejszenia aktywności nowotworu. Przyczyny duszności są często wieloczynnikowe, co może utrudniać znalezienie właściwej ścieżki leczenia. Na potrzeby niniejszej analizy skupiono się na leczeniu objawowym. Zgodnie z publikacją *Escalante 1996* [38], najczęściej stosowanymi substancjami w leczeniu duszności w chorobach nowotworowych są cztery rodzaje terapii: tlenoterapia (31%), beta-2 mimetyki (14%), antybiotyki⁵⁰ (12%) oraz opioidy (11%)⁵¹. W przypadku większości chorych, podaniu wyżej wymienionych środków towarzyszy dodatkowo dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Ponad połowa chorych przyjmowana jest do szpitala, z czego 11% na oddział intensywnej opieki medycznej, a 4% na zabieg tracheostomii. Mediana długości hospitalizacji wynosi 9 dni (od 1 do 37 dni) [38]. Na potrzeby niniejszej analizy wyceniono leczenie objawowe polegające na poddaniu chorego jednej w wyżej wymienionych terapii.

Należy zwrócić uwagę, że z powodu ryzyka kumulacji aktywnych metabolitów morfiny (oraz kodeiny) nie powinno się tego leku stosować u chorych z niewydolnością wątroby. Beta-2 mimetyki, nie są wprawdzie przeciwwskazane

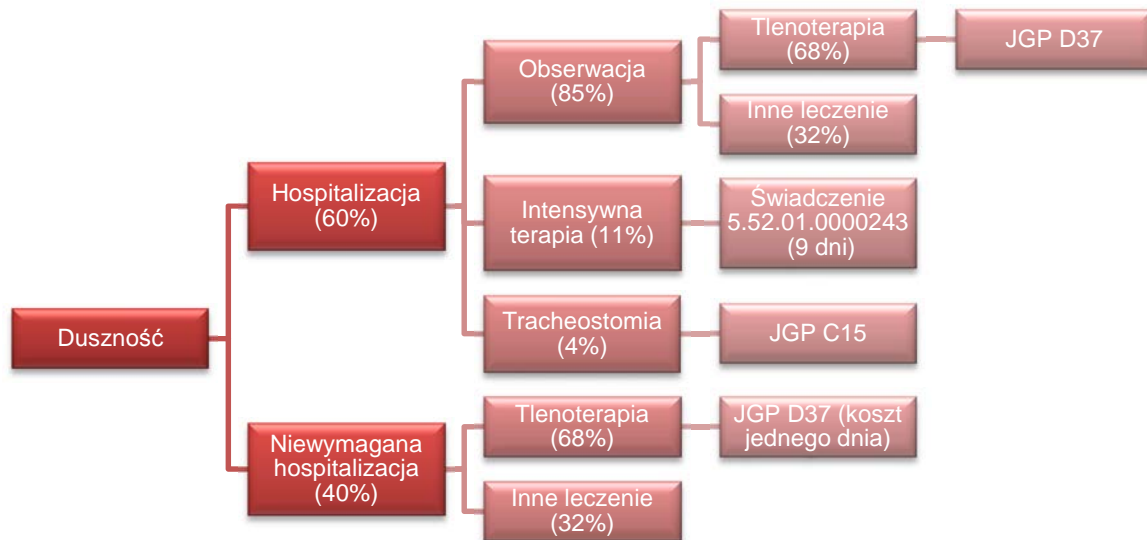
w stosowaniu u chorych z zaburzeniami wątroby, lecz zgodnie z publikacją *Łuczak 2012* [62], ze względu brak szerszych danych dotyczących ich stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest szczególna rozważa w ich stosowaniu u chorych w ciężkim stanie.

Schemat wyceny leczenia duszności przedstawiono na rysunku poniżej.

⁵⁰ W źródle nie podano, jakie antybiotyki są stosowane w leczeniu duszności. Z tego powodu nie uwzględniono ich w analizie.

⁵¹

Rysunek 1.
Schemat wyceny kosztu duszności



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Escalante 1996* [38]

Leczenie duszności może odbywać się w ramach JGP D37 (inne choroby układu oddechowego). Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Leczenie duszności w ramach lecznictwa szpitalnego

Objaw	Kategoria kosztowa	Kod produktu	Nazwa grupy	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)
Duszność	Intensywna terapia	5.52.01.0000243	Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale (za osobodzień)	4,00	52,00
	Tlenoterapia	5.51.01.0004037	Inne choroby układu oddechowego (hospitalizacja)	36,00	52,00
	Tlenoterapia	5.51.01.0004037	Inne choroby układu oddechowego (hospitalizacja < 2 dni)	7,00	52,00
	Tracheostomia	5.51.01.0003015	Małe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani (hospitalizacja)	6,00	52,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie 81/2014/DSOZ [114]

W niniejszej analizie przyjęto, że koszt tej grupy odpowiadać będzie kosztowi tlenoterapii. W przypadku konieczności skierowania chorego na oddział intensywnej terapii uwzględniono koszt świadczenia „przewlekła wentylacja pacjenta na oddziale”. Zabieg tracheostomii może zostać wykonany w ramach JGP C15 (małe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani). Dla kategorii „inne leczenie” przyjęto koszt zerowy, co wynika z charakteru uwzględnionych procedur.

Powyższe koszty oszacowano w oparciu o wyceny punktowe z *Zarządzenia Prezesa NFZ 81/2014/DSOZ* [114].

Należy zwrócić uwagę, że niektóre procedury stosowane w leczeniu duszności mogą być świadczone także w ramach szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) lub izby przyjęć (IP). W takim wypadku, zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ 89/2014/DSOZ* [115], NFZ ponosi opłatę zryczałtowaną za prowadzenie SOR lub IP. Tym samym koszt wystąpienia duszności w perspektywie płatnika publicznego jest zerowy. Inną możliwością leczenia duszności jest tlenoterapia w warunkach domowych. Świadczenie to rozliczane jest w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie, zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ 51/2014/DSOZ* [111], według zakontraktowanej stawki w wysokości 1 pkt. za osobodzień. Tym samym jego koszt będzie niższy od kosztu JGP D37 uwzględnionej w analizie. W niniejszej wycenie nie wzięto pod uwagę możliwości leczenia duszności w trybie opisanym powyżej (tj. SOR, IP, w warunkach domowych), co jest założeniem konserwatywnym. W poniższej tabeli zaprezentowano koszty leczenia duszności uwzględnione w analizie. Koszt (z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej) rozliczany jest w każdym cyklu leczenia.

Tabela 39.
Koszt objawowego leczenia duszności

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

Źródło: opracowanie własne

8.6.4.4. Zmęczenie

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia zmęczenia. Na podstawie publikacji *Larkin 2010* [49] określono zalecenia dotyczące chorych, u których jako działanie niepożądane wystąpiło zmęczenie. Zgodnie z publikacją, częstą praktyką jest uświadomienie rodziny chorego o możliwościach wystąpienia zmęczenia przy jednoczesnym podkreśleniu, że nie oznacza to postępu choroby. Dodatkowo w przypadku wystąpienia działania niepożądanego zaleca się choremu ogólne sposoby radzenia sobie ze zmęczeniem (w tym rozrywki, drzemki, angażowanie się w jedną czynność na raz), interwencje nefarmakologiczne (w tym pomoc psychologa i poprawa sprawności fizycznej) i interwencje farmakologiczne. Jednak autorzy zaznaczają, że skuteczność interwencji farmakologicznych wymaga dalszych badań, natomiast pozostałe wymienione interwencje mają potwierdzoną

skuteczność. Tym samym uznano, że koszt leczenia zmęczenia jako jednego z objawów w opiece paliatywnej wynosi zero w obu perspektywach.

8.6.4.5. Kacheksja

W analizie zdecydowano na nieuwzględnienie kosztu leczenia kacheksji (wyniszczenia nowotworowego). Na podstawie publikacji *Kaczmarek-Borowska 2010* [51] określono zalecenia dotyczące chorych z wyniszczeniem nowotworowym. Zgodnie z publikacją, leczenie żywieniowe polega na ocenie stanu odżywienia oraz umiejętnym dostosowaniu ilości i jakości przyjmowanych pokarmów. Zalecenia dotyczą stosowania poradnictwa żywieniowego i doustnych suplementów pokarmowych, w celu zwiększenia ilości przyjmowanego pokarmu oraz zapobiegania związanej z chorobą nowotworową utracie masy ciała i takie też postępowanie przyjęto dla osób z nowotworem wątroby. Dopiero w momencie niemożliwości przyjmowania naturalnego żywienia (nowotwory głowy, szyi lub przełyku) można zastosować żywienie dojelitowe za pomocą zgłębników lub przetok odżywczych. Tym samym uznano, że koszt leczenia kacheksji jako jednego z objawów w opiece paliatywnej wynosi zero w obu perspektywach.

8.6.4.6. Obrzęk obwodowy

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie dodatkowego kosztu leczenia obrzęku obwodowego. Ponieważ schorzenie to jest spowodowane nadmiernym zatrzymaniem wody w organizmie uznano, że u chorych z marskością wątroby występuje ona z towarzyszącym wodobrzuszem (rozdział 8.5.2.), stąd leczenie farmakologiczne jest takie samo, jak przy kosztach leczenia dekompensacji wątroby.

8.6.4.7. Podsumowanie kosztów leczenia objawowego

W poniższej tabeli zaprezentowano całkowity koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie, przy założeniu, że koszty farmakoterapii (ból, nudności, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa) oraz koszt świadczeń w ramach hospicjum domowego są ponoszone codziennie.

Tabela 40.
Koszt opieki paliatywnej

Opis						

Źródło: opracowanie własne

8.7. Koszt związany z przeszczepem wątroby

W analizie wzięto pod uwagę bezpośrednio różniące koszty medyczne związane z profilaktyką odrzucania przeszczepu wątroby u biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem. Ponadto, w analizie uwzględniono koszty związane z wystąpieniem ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej.

Do kosztów różniących, związanych z przeszczepem narządu zakwalifikowano następujące zdarzenia:

- ⊕ koszt przeszczepienia narządu (w przypadku biorców allogenicznych przeszczepów wątroby);
- ⊕ koszt leczenia immunosupresyjnego⁵² (takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) i cyklosporyna (CsA));
- ⊕ koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu (uwzględniający koszt wykonania biopsji).

8.7.1. Koszt przeszczepienia narządu

Koszty związane z transplantacją wątroby można podzielić na 2 kategorie:

- ⊕ diagnostyka i leczenie chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby oraz także diagnostyka żywych dawców;
- ⊕ świadczenia bezpośrednio związane z przeszczepieniem wątroby.

Warunki finansowania świadczeń z pierwszej grupy, tj. „przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”, „diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby” oraz „wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby” określono w *Zarządzeniu Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ w katalogu świadczeń*

⁵² Leki immunosupresyjne zapobiegające odrzutowi przeszczepu podaje się tuż przed zabiegiem i po przeszczepie dożywotnio [34].

odrębnych⁵³. Świadczenia te są wycenione odpowiednio na 60, 72 i 49 pkt. Dla każdego z nich wartość punktu jest taka sama i równa się 52,00 PLN [48].

Powyższe dane pozwalają obliczyć koszty dwóch pierwszych wymienionych w danej kategorii świadczeń, przypadające na jednego pacjenta. Wynoszą one odpowiednio 1 653,60 PLN⁵⁴ i 3 744,00 PLN.

W przypadku wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy, aby otrzymać średni koszt przypadający na jednego pacjenta, należy przemnożyć iloczyn liczby punktów dla świadczenia i ich wartości (52,00 PLN) przez częstość wykonywania przeszczepień od dawców żywych. [REDACTED]

Wycenę zabiegu przeszczepienia wątroby, znajdującego się w drugiej grupie świadczeń (spośród wskazanych powyżej), określono na podstawie *Sprawozdań z wykonania budżetu państwa w zakresie ochrony zdrowia za 2006, 2007, 2008 i 2009 rok* [86, 88, 89, 90]. [REDACTED]

[REDACTED]⁵⁵ Wycenę punktową świadczenia „hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepienia wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca” (87 pkt) zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z katalogu świadczeń odrębnych*⁵⁶ [114]. Po uwzględnieniu wartości punktu (52,00 PLN) obliczono koszt procedury przypadający na jednego pacjenta w wysokości 4 524,00 PLN.

[REDACTED] Opisane wyżej dane (tożsame dla obu perspektyw) prezentuje poniższa tabela.

⁵³ Załącznik 2.

⁵⁴ Koszt ponoszony jedynie przez chorych z ostrym odrzuceniem przeszczepu

⁵⁵ [REDACTED]

⁵⁶ Załącznik 1b.

Tabela 41.
Koszty związane z leczeniem przewlekłego odrzucenia wątroby w przeliczeniu na jednego pacjenta

Źródło: opracowanie własne

8.7.2. Koszt leczenia immunosupresyjnego

[Redacted text block]

Takrolimus oraz cyklosporyna (rozdział 16.4.) są wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Poniżej przedstawiono średnie (ważone) ceny detaliczne za miligram każdej

z substancji, wyznaczone na podstawie cen poszczególnych produktów leczniczych oraz wielkości refundacji⁵⁷ w DDD poszczególnych opakowań produktów zawierających TAC BID, TAC QD oraz CsA. Z uwagi na fakt, że w przypadku TAC BID i TAC QD refundowane leki mają różną cenę, ceny za miligram substancji czynnej dla tych dwóch preparatów różnią się.

Tabela 42.

Koszty jednostkowe takrolimusu o przedłużonym czasie uwalniania, o standardowym czasie uwalniania i cyklosporyny

Źródło: opracowanie własne

Należy zauważyć, że koszt całkowity leku zależy od kosztów jednostkowych oraz od przyjętego schematu dawkowania.

Średnie dawki dobowe stosowanych leków wyznaczono na podstawie DDD według WHO oraz zaleceń opracowanych przez Zespół ds. leczenia immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej [34]. W obliczeniach wprowadzono rozróżnienia dawki w zależności od czasu upłyńniętego od przeszczepu. Założono, na podstawie odnalezionego opisu działania cyklosporyny [93], że wyższa dawka początkowa będzie przyjmowana przez okres dwóch tygodni po zabiegu. Po upływie tego czasu nastąpi zmiana na dawkę podtrzymującą,

W przypadku, gdy dobową dawkę leków podana była w przeliczeniu na masę ciała chorych, w analizie uwzględniono średnią masę ciała pacjenta, równą 72,51 kg. Wartość ta została określona na podstawie *Wyników badania ankietowego na temat: waga i nadwaga Polaków*⁵⁸ [108].

⁵⁷ Wykorzystując dane za okres listopad 2013 r. – październik 2014 r.

⁵⁸ Badanie przeprowadziła firma Estymator we wrześniu 2006 r. na reprezentatywnej, 800-osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80 roku życia.

Tabela 43.
Dawkowanie TAC BID, TAC QD i CsA stosowanych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia

Na podstawie cen jednostkowych oraz średnich dawek leków immunosupresyjnych, ważonych udziałem poszczególnych substancji w refundacji (wyrażonej jako liczba zrefundowanych DDD) wyznaczono koszt leków immunosupresyjnych. W związku z tym, że w kalkulacji uwzględniono zmienności dawki w zależności od upływającego czasu po przeszczepie, koszt leków immunosupresyjnych różni się pomiędzy cyklami. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 44.
Koszt leków immunosupresyjnych

Źródło: opracowanie własne

8.7.3. Koszt leczenia ostrego odrzucenia

Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego odrzucenia wątroby we wczesnej fazie po przeszczepie u chorych na przewlekłe WZW C wynosi 53% według autorów publikacji *Wiesner 1998* [107]. W celu wyznaczenia kosztów leczenia ostrego odrzucenia wątroby kierowano się zaleceniami opracowanymi przez Zespół ds. leczenia immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej [34].

Wystąpienie ostrego odrzucenia przeszczepu wątroby ustala się w oparciu o wynik badania histologicznego bioptatu wątroby. Podstawową formą terapii chorych, u których doszło do

ostrego odrzucania przeszczepu wątroby, jest terapia steroidowa metyloprednizolonem. Terapia ta jest skuteczna w około 90% przypadków [34]. Zalecana dawka metyloprednizolonu stosowanego w leczeniu ostrego odrzucania wątroby wynosi od 500 do 1 000 mg (dożylnie). W analizie przyjęto wartość średnią, równą 750 mg [34]. Terapia oparta na metyloprednizolonie obejmuje trzy dni, po czym powraca się do pierwotnej profilaktyki odrzucania przeszczepionego narządu. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych* określono, że średni koszt 1 mg tej substancji w podaniu dożylnym wynosi 0,09 PLN. Oznacza to, że koszt terapii wynosi w perspektywie wspólnej 203,33 PLN, a w perspektywie płatnika publicznego 0,00 PLN⁵⁹.

W przypadku około 10% chorych terapia steroidowa jest nieskuteczna [34]. Brak skuteczności leczenia metyloprednizolonem może wskazywać na wystąpienie steroidoopornego odrzucania przeszczepionego narządu. Diagnozę tę potwierdza się badaniem histopatologicznym biopsji wątroby. Steroidooporne odrzucenie jest wskazaniem do terapii przeciwciałami poliklonalnymi ATG lub monoklonalnymi OKT3 [34]. W zaleceniach autorstwa Krajowej Rady Transplantacyjnej, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej przedstawiono szczegółowo proces leczenia AR⁶⁰ wątroby za pomocą ATG. W związku z tym, w analizie ekonomicznej uwzględniono, że w przypadku steroidoopornego odrzucania przeszczepu wątroby u chorych stosuje się ATG (tymoglobulina). Dawka ATG wynosi 2,5 mg/kg masy ciała lub 5 mg/kg masy ciała. Średnią masę ciała chorych określono w oparciu o *Wyniki badania ankietowego na temat: waga i nadwaga Polaków* [108].

Dodatkowo w czasie terapii powinna być stosowana profilaktyka zakażeń wirusem CMV⁶².

⁵⁹ Preparat Solu-Medrol[®] zalecany w leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu nie jest objęty refundacją we wskazaniu związany z immunosupresją (*off-label*) stąd pacjent ponosi 100% kosztu leku (rozdział 16.4.).

⁶⁰ ang. *acute rejection* – ostre odrzucanie przeszczepionego narządu

⁶¹

⁶² ang. *cytomegalovirus* – wirus cytomegalii

W profilaktyce tej stosowany jest lek walgancyklowir. Dawka dobową walgancyklowiru w analizowanym wskazaniu wynosi 900 mg na dobę. Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71] określono, że koszt 1 mg tej substancji wynosi 0,22 PLN. Na podstawie powyższych danych obliczono, że koszt 10-dniowej profilaktyki zakażeń CMV jest równy w perspektywie wspólnej 198,05 PLN, a w perspektywie płatnika publicznego 197,95 PLN. Szczegółowe dane dotyczące dawkowania i koszty wskazanych technologii medycznych, stosowanych w leczeniu ostrego odrzucania wątroby w warunkach ambulatoryjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszty leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach ambulatoryjnych

Źródło: opracowanie własne

Określono, że koszt leczenia ostrego odrzucania wątroby w warunkach ambulatoryjnych jest równy w perspektywie wspólnej [redacted], a w perspektywie płatnika publicznego [redacted]. Dodatkowo określono koszty leczenia AR w warunkach szpitalnych. Pod uwagę wzięto świadczenia, które prezentuje poniższa tabela. Odsetki chorych, u których występuje steroidooporne AR określono na podstawie zaleceń postępowania Krajowej Rady Transplantacyjnej, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej [34]. Średni koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepu wątroby w warunkach szpitalnych, na podstawie *Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ* [114] wynosi [redacted]. Koszty w perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika publicznego są tożsame.

Tabela 46.
Świadczenia w leczeniu szpitalnym ostrego odrzucenia przeszczepu

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

Źródło: opracowanie własne

Odsetki chorych, u których wystąpiło AR, leczonych w ramach lecznictwa ambulatoryjnego i szpitalnego określono w oparciu o badanie *Abouljoud 1997* [2], w którym analizowano koszty leczenia ostrego odrzucania wątroby. Określono średni koszt leczenia ostrego odrzucania wątroby, równy w perspektywie wspólnej [redacted], a w perspektywie płatnika publicznego [redacted]. Wartości prezentuje tabela poniżej.

Tabela 47.
Średni koszt leczenia epizodu ostrego odrzucenia przeszczepu wątroby

Źródło: opracowanie własne

8.7.4. Koszt biopsji

Do potwierdzenia wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu niezbędne jest wykonanie biopsji. Zgodnie z *Interną Szczeklika* [98] zabieg ten wykonywany jest zarówno po transplantacji serca, wątroby jak i nerki. Wykonanie protokolarnych biopsji pozwala na wczesne wykrycie zmian i zapobieganie ostremu odrzucaniu przeszczepionego narządu [34]. W analizie przyjęto, że koszt biopsji jest dodatkowym kosztem ponoszonym przez płatnika, związanym z leczeniem ostrego odrzucania przeszczepionego narządu.

Wartość punktową kosztów wykonania biopsji określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne⁶³ [114]. Zabieg biopsji zaliczono do grupy „małe zabiegi wątroby”, której wartość punktowa w ramach hospitalizacji wynosi 10 pkt. Koszt jednego punktu wynosi 52,00 PLN [48]. Koszt biopsji określono na 520,00 PLN.

8.8. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, w 24-tygodniowym cyklu zaprezentowano w tabeli poniżej.

⁶³ Załącznik 1a.

Tabela 48.

Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe koszty różniące w 24-tygodniowym cyklu, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej

64			

Źródło: opracowanie własne

9. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną vs. pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa.



[REDACTED]

9.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [3]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]⁶⁵, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (przy czym 1 rok to 365,25 dni⁶⁶).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]⁶⁷
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]⁶⁸
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

⁶⁵ [REDACTED]

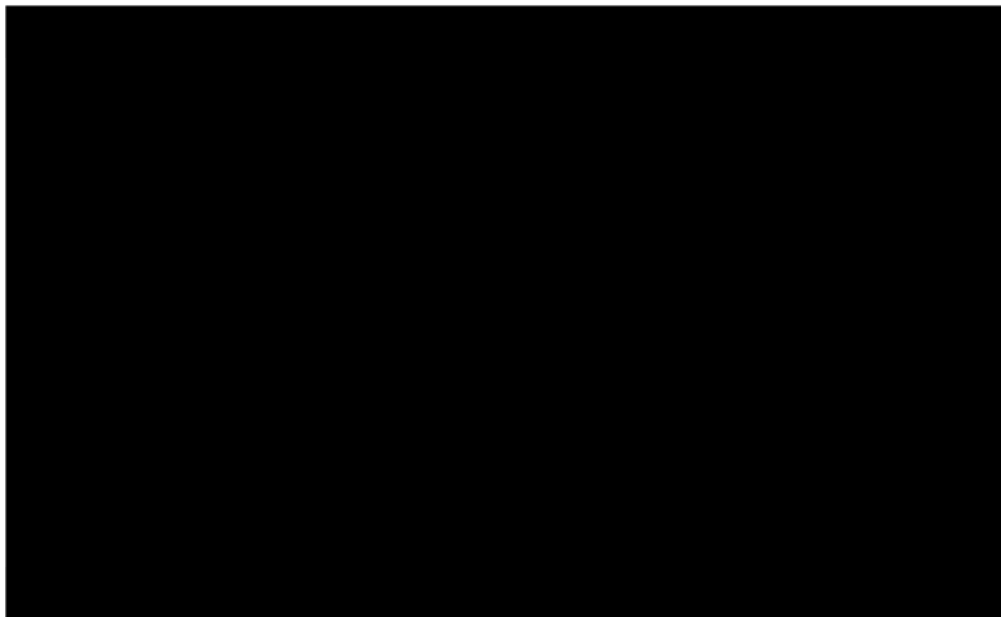
⁶⁶ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

⁶⁷ [REDACTED]
⁶⁸ [REDACTED]

[Redacted text block]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



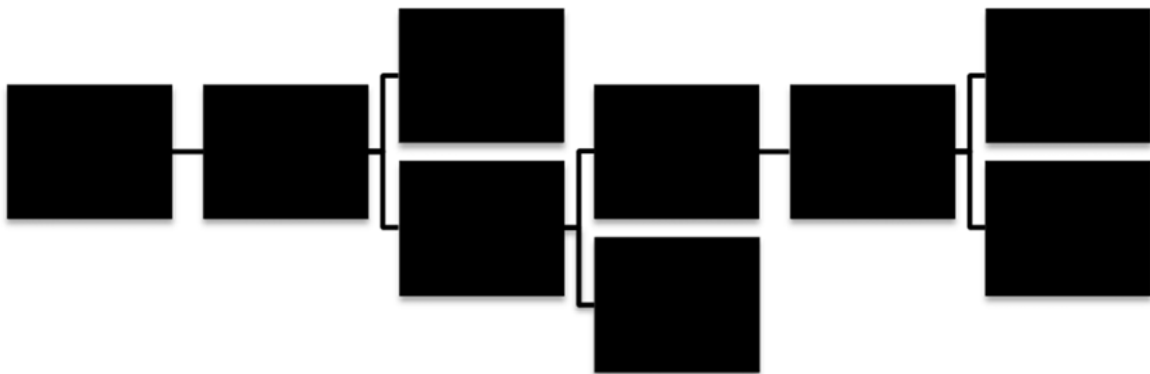
Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 3.
Schemat przebiegu leczenia w stanie HCV



Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

70 [Redacted text]
71 [Redacted text]
72 [Redacted text]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.3.

9.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted text block]

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami wraz ze źródłami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami w modelu

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

Źródło: opracowanie własne

Prawdopodobieństwo zgonu wśród osób z SVR zaczerpnięto z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej wśród kobiet i mężczyzn w zależności od wieku. Dane GUS zaprezentowano w załączniku (rozdział 16.7.)

[Redacted text block]

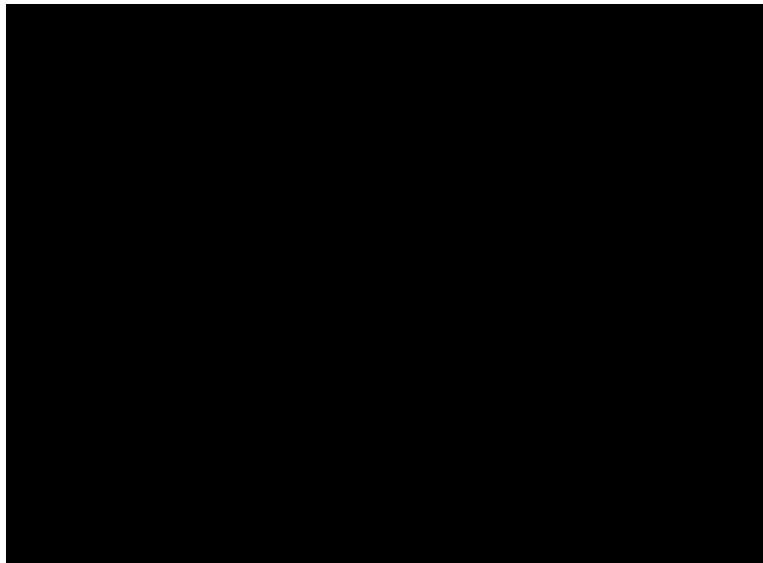
Tabela 50.
Struktura nowych zakażeń HCV w podziale na płeć w 2013 r.

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]



Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wątroby



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Thein 2008*

9.3. Założenia i dane wejściowe

9.3.1. Wiek chorych

9.3.1.1. Wiek włączenia do leczenia I linii

[Redacted content]

Tabela 51.
Struktura wiekowa chorych nowo zdiagnozowanych w 2015 r.

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

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych PZH

74 [Redacted content]

[Redacted text block]

9.3.1.2. Wiek włączenia do terapii trójlekowej

[Redacted text block]

9.3.2. Odsetek chorych w terapii trójlekowej

[Redacted text block]

9.3.3. Substancje stosowane w terapii trójlekowej

[Redacted text block]

75 [Redacted text]
76 [Redacted text]

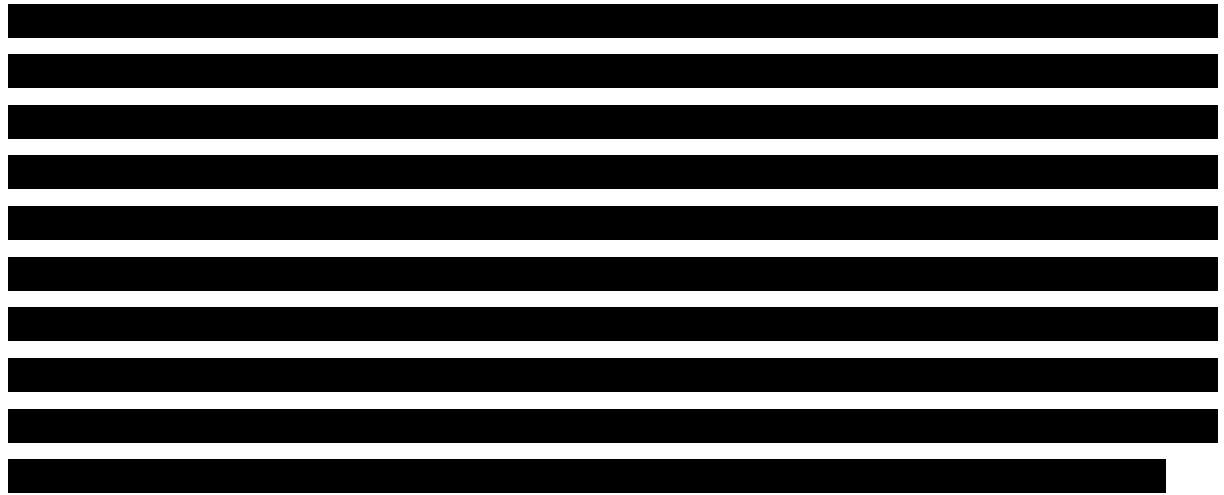


Tabela 52.
Udziały substancji w terapii trójlekowej

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

Źródło: Opracowanie własne

9.3.4. Skuteczność terapii trójlekowej

Wyniki skuteczności terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru i boceprewiru, w chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii dwulekowej zaczerpnięto z badań randomizowanych przeprowadzonych wśród zakażonych na HCV z genotypem 1 – *REALIZE* (publikacja *Zeuzem 2011* [116]), *RESPOND-2* (publikacja *Bacon 2011* [8]) oraz publikacji *Flamm 2013* [40].

W publikacji *Zeuzem 2011* porównywano skuteczność dołączenia telaprewiru do terapii pegylovanym interferonem alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w stosunku do dwulekowej terapii standardowej złożonej pegylowanego interferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną. 663 chorych zostało przydzielonych w stosunku 2:2:1 do trzech grup: pierwsza otrzymywała telaprewir przez 12 tygodni oraz pegylowany interferon alfa-2a z rybawiryną przez cały okres leczenia, tj. 48 tygodni (*T12PR48*), druga grupa otrzymywała przez pierwsze 4 tygodnie jedynie pegylovanym interferonem alfa-2a z rybawiryną (leczenie wprowadzające), natomiast przez następne 12 tygodni dodatkowo telaprewir - pegylovanym interferonem alfa-2a

z rybawiryną był przyjmowany przez 48 tygodni (*lead-in T12PR48*), trzecia grupa zaś była grupą kontrolną przyjmującą terapię dwulekową przez cały okres leczenia, tj. 48 tygodni (*PR48*). Podstawowym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Odsetki chorych osiągających SVR w grupach otrzymujących telaprewir były znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej. W ogólnej kohorcie bez podziału na podgrupy związane z odpowiedzią na wcześniejsze leczenie SVR osiągnęło 64% chorych w grupie *T1PR48*, 66% chorych w grupie *lead-in T12PR48* oraz 17% chorych w grupie kontrolnej.

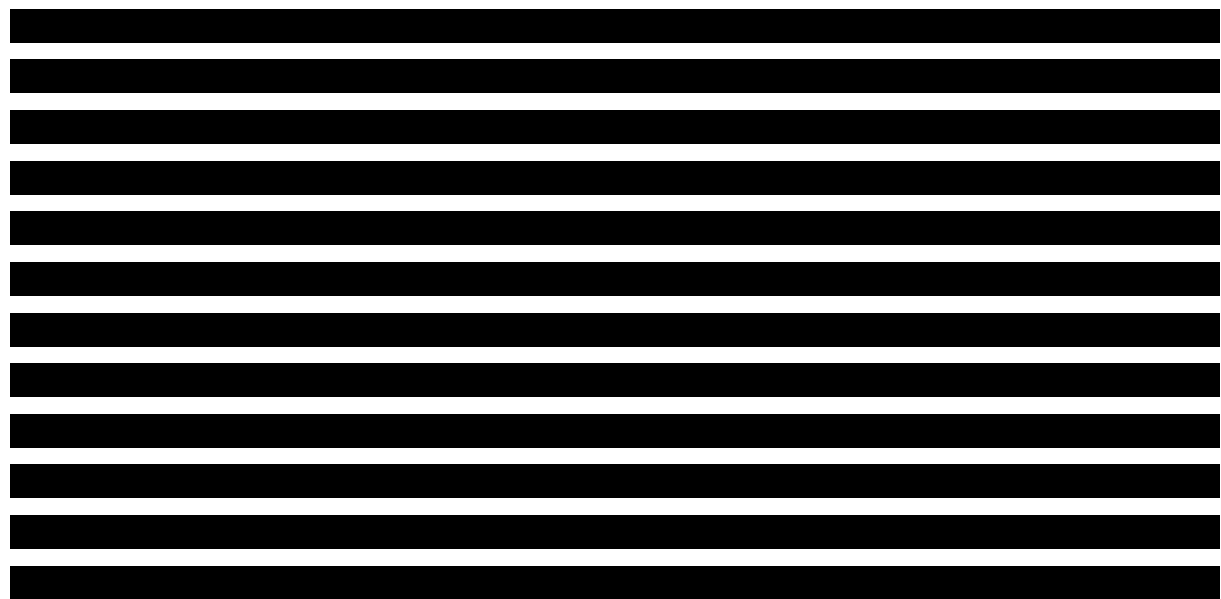
W publikacji *Bacon 2011* przedstawiono skuteczność terapii trójlekowej z użyciem boceprewiru wśród chorych na HCV z genotypem 1, którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii pegylovanym interferonem z rybawiryną. 403 chorych podzielono w stosunku 1:2:2 na 3 grupy, w każdej z których chorzy otrzymywali terapię wprowadzającą złożoną z pegylowanego interferonu alfa-2b z rybawiryną w pierwszych 4 tygodniach leczenia: pierwsza grupa (grupa kontrolna) otrzymywała placebo i pegylowany interferon alfa-2b z rybawiryną przez następne 44 tygodnie, druga grupa przyjmowała boceprewir wraz z pegylovanym interferonem alfa-2b i rybawiryną przez kolejne 32 tygodnie, następnie przez 12 tygodni chorzy, u których HCV RNA był wykrywalny w 8 tygodniu terapii stosowano placebo oraz pegylowany interferon alfa-2b z rybawiryną, trzecia grupa otrzymywała boceprewir oraz pegylowany interferon z rybawiryną przez kolejne 44 tygodnie. Odsetki chorych osiągających SVR w grupach otrzymujących boceprewir były znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej. SVR osiągnęło 21% chorych w grupie kontrolnej, 59% chorych w grupie drugiej oraz 66% chorych w grupie trzeciej.

Wyniki spójne w porównaniu z poprzednim badaniem przedstawiono w publikacji *Flamm 2013* [40], gdzie 201 chorych zakażonych HCV i niezyskujących trwałej odpowiedzi wirusologicznej po wcześniejszej terapii dwulekowej przydzielono w stosunku 1:2 do dwóch grup: grupy kontrolnej przyjmującej placebo i pegylowany interferon alfa-2a z rybawiryną przez 44 tygodnie po 4-tygodniowej terapii wprowadzającej pegylovanym interferonem alfa-2a z rybawiryną oraz grupy przyjmującej boceprewir w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a i rybawiryną przez 44 tygodnie po 4-tygodniowej terapii wprowadzającej pegylovanym interferonem alfa-2a z rybawiryną. Użycie boceprewiru w drugiej grupie spowodowało wzrost odsetka chorych osiągających SVR do 64% w porównaniu do grupy kontrolnej (21%) biorąc pod uwagę wszystkich badanych bez podziału na podgrupy.

W meta-analizie *Kieran 2013* [54] wykonano systematyczny przegląd publikacji dotyczących skuteczności boceprewiru i telaprewiru w leczeniu HCV u dorosłych z genotypem 1. Za

pomocą metody bayesowskiej dokonano pośredniego porównania obu preparatów stosowanych w terapii trójlekowej. Autorzy meta-analizy nie doszukali się statystycznie istotnej różnicy w uzyskaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej pomiędzy terapią trójlekową z użyciem telaprewiru a boceprewiru biorąc pod uwagę tę grupę chorych, u której wystąpiła nieskuteczność wcześniejszych terapii (statystyczna nieistotność została wykazana również dla chorych wcześniej nieleczonych).

W badaniu obserwacyjnym *Backus 2014* [8] dokonano z kolei bezpośredniego porównania terapii trójlekowej składającej się z telaprewiru i pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną oraz boceprewiru i pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną (nie wskazano jaki rodzaj interferonu stosowano w konkretnej 48-tygodniowej terapii). 661 chorych stosowało terapię z użyciem boceprewiru, z czego 41% było wcześniej nieskutecznie leczonych, 198 chorych zaś stosowało terapię z użyciem telaprewiru, z czego 51% było wcześniej nieskutecznie leczonych. Odsetki chorych osiągających SVR nie różniły się istotnie statystycznie w łącznej badanej grupie chorych oraz w podgrupach wyszczególnionych ze względu na odpowiedź na wcześniejsze leczenie oraz stopień marskości wątroby. 50% chorych osiągnęło SVR w grupie leczonej boceprewirem natomiast w grupie leczonej telaprewirem – 52%. Uzyskane w tym badaniu niższe odsetki osiągających SVR niż w badaniach klinicznych są spowodowane wyższym wiekiem chorych włączonych do badania oraz większym odsetkiem włączonych chorych z marskością wątroby, którzy w badaniach klinicznych nie spełniali przez to kryteriów włączenia.



Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Wyniki skuteczności terapii trójlekowej

Źródło: opracowanie własne

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

9.3.5. Czas leczenia

9.3.5.1. Terapie I linii

Zgodnie z treścią *Programu lekowego* oraz *Charakterystykami produktów leczniczych* czas terapii PEG INF alfa-2a oraz PEG INF alfa-2b chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi

w leczeniu skojarzonym 48 tygodni. W przypadku innych genotypów, szybkiej odpowiedzi na leczenie lub braku odpowiedzi na leczenie, stosuje się terapię 24-tygodniową. Z uwagi na fakt, że zgodnie z wnioskami płynącymi z *Analizy klinicznej* [36] chorzy są najczęściej zakażeni wirusem typu 1a lub 1b (stanowią około 60% zakażeń na świecie) za czas terapii PEG INF alfa-2a przyjęto 48 tygodni [REDACTED]

Zgodnie z *Rekomendacjami PGE 2014* leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w 24 tygodniu po jego zakończeniu chory uzyskuje trwałą odpowiedź wirusologiczną. Jest to zgodne z treścią *Programu lekowego*, według której skuteczność terapii ocenia się po 24 tygodniach od jej zakończenia. Tę wartość uwzględniono w niniejszej analizie, jako czas, w którym chorzy nie otrzymują leków, ale wciąż są monitorowani w ramach *Programu lekowego*.

9.3.5.2. Terapia trójlekowa

[REDACTED] Jest to zgodne z treścią *Programu lekowego* oraz *Charakterystykami produktów leczniczych*. Po leczeniu następuje 24-tygodniowy okres monitorowania jego skuteczności.

Zgodnie z *Charakterystykami produktów leczniczych* BOC i TVR nie są podawane przez cały czas terapii trójlekowej (w przeciwieństwie do PEG INF alfa i RIB) . BOC jest podawany standardowo przez 32 tygodnie po 4 tygodniach wprowadzających podawania PEG INF alfa + RIB. [REDACTED]

[REDACTED] TVR jest stosowany przez pierwsze 12 tygodni terapii (przez taką samą długość podany jest także SMV).

9.3.6. Podsumowanie danych wejściowych

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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

Źródło: opracowanie własne

9.4. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

9.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej. Dodatkowo przedstawiono wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 55.
Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu oraz wynik analizy kosztów-użyteczności

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

[Redacted text block]

10.2. Analiza wartości CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynniki kosztów-użyteczności dla obu schematów.

[Redacted text block]

Tabela 56.

Całkowite koszty różniące stosowania PEG IFN alfa-2a + RIB i PEG IFN alfa-2b + RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

Tabela 57.

Całkowite koszty różniące stosowania PEG IFN alfa-2a + RIB i PEG IFN alfa-2b + RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

Tabela 58.

Całkowite koszty różniące stosowania PEG IFN alfa-2a + RIB i PEG IFN alfa-2b + RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie wspólnej, [REDACTED] (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

Tabela 59.

Całkowite koszty różniące stosowania PEG IFN alfa-2a + RIB i PEG IFN alfa-2b + RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie wspólnej, [REDACTED] (PLN)

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

--	--	--	--

Źródło: opracowanie własne

10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 60.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

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

Źródło: opracowanie własne

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

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

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, zebrano w poniższych tabelach.

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

Źródło: opracowanie własne

█	█	█	█	█
	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Źródło: opracowanie własne

Tabela 65.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEG INF alfa-2a + RIB vs. PEG INF alfa-2b + RIB w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna ██

██████████	████████████████████	██████████	████████████████████
████████████████████	█	█	██████████
██████████	████████████████████	██████████	█
	████████████████████	██████████	█
	████████████████████	██████████	█
████████████████████	█	█	██████████
████████████████████	█	█	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	█	██████████

Źródło: opracowanie własne

12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [80] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [105]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [99]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [69] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 119 577 PLN.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 11.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 67.
Wyniki analizy progowej dla porównania PEG INF alfa-2a + RIB vs. PEG INF alfa-2b + RIB dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości ██████████

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████
	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

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

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

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, przedstawiono oszacowanie ceny wynikającej z zestawienia wartości CUR porównywanych technologii, o których mowa w Art. 13. *Ustawy o refundacji*.

Tabela 68.

Oszacowanie ceny wynikającej z porównania CUR w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej w analizie podstawowej

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

Źródło: opracowanie własne

13. Ograniczenia i założenia

W związku z faktem, iż WZW C jest chorobą przewlekłą, utrzymującą się nawet do końca życia chorego, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

[REDACTED]

[REDACTED] ⁷⁷ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ⁷⁸ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną została oceniona na podstawie retrospektywnego badania dwuramiennego

⁷⁷ [REDACTED]

⁷⁸ [REDACTED]

Rosen 2013 [81], pod względem trwałej odpowiedzi wirusologicznej ogółem oraz w podziale na genotyp wirusa HCV.

W porównaniu bezpośrednim raportowano, iż trwałą odpowiedź wirusologiczną istotnie częściej uzyskiwały chore dzieci leczone PEG IFN alfa-2a w porównaniu do PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB, bez podziału na rodzaj genotypu wirusa, a także u chorych zakażonych genotypem 1b. Warto jednak zauważyć (co podkreślają również autorzy badania Rosen 2013), że brak istotności statystycznej w odniesieniu do niektórych parametrów oraz grup może być związany z niewystarczającą licznością chorych. Dodatkowo w grupie chorych ogółem trwała odpowiedź wirusologiczna była badana w różnych odstępach czasu, tj. po 48 tygodniach w przypadku genotypu 2 i 3a oraz po 72 tygodniach w przypadku genotypu 1a i 1b. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto wyniki zdrowotne mierzone wśród zakażonych genotypem 1b, jako wyniki dla najliczniejszej grupy w badaniu.

Porównanie bezpieczeństwa PEG IFN alfa-2a i PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną zostało przeprowadzone w ramach *Analizy klinicznej* [34] na podstawie badania Rosen 2013 i nie wykazało istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy substancjami. Na tej podstawie założono, że terapie PEG IFN alfa-2a + RIB oraz PEG IFN alfa-2b + RIB mają w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych porównywalny profil bezpieczeństwa.

[REDACTED]

W związku z zależnością dawek leków od masy i powierzchni ciała, odnaleziono dane dotyczące tych parametrów dla grupy wiekowej 5-17 lat oraz dorosłych chorych. Średnią masę ciała wśród dzieci we wskazanej grupie wiekowej przyjęto w oparciu o publikację

[REDACTED]

Odgen 2004 [73] (rozdział 16.5.). Średnią masę ciała dorosłego pacjenta, równą 72,51 kg określono na podstawie publikacji *Wyniki badania ankietowego na temat: waga i nadwaga Polaków* [108]. Średni wzrost dzieci w wieku 5-17 lat zaczerpnięto z danych WHO⁸⁰ (rozdział 16.6.). Średnią powierzchnię ciała (BSA⁸¹) wyznaczono na podstawie odnalezionej średniej masy ciała i wzrostu dzieci w wieku od 5 do 17 lat, zgodnie z wzorem Mosteller'a [12]:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{[wzrost(cm) \times waga(kg)]}{3600}}$$

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]⁸²

[REDACTED]⁸³

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁸⁰ ang. *World Health Organisation* – Światowa Organizacja Zdrowia

⁸¹ ang. *body surface area*

⁸² [REDACTED]

⁸³ [REDACTED]

[REDACTED]

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

Finansowanie PEG INF alfa-2a + RIB u dzieci i młodzieży w pierwszej linii leczenia przewlekłego WZW C w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Ponadto, finansowanie PEG INF alfa-2b + RIB wpłynie na efekty leczenia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów.

Na podstawie publikacji *American Cancer Society* [7] określono, że w przypadku opieki paliatywnej u chorych na raka wątroby najczęściej stosuje się leczenie w ramach hospicjum domowego. Dodatkowo założono, że chory może skorzystać z porady w poradni medycyny paliatywnej. Średni koszt świadczeń wyceniono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [48]. Z każdego województwa wybrano jedną placówkę, w której chorzy mogą skorzystać ze świadczeń opieki paliatywnej. Na podstawie otrzymanej wyceny punktowej wyznaczono średni koszt jednego świadczenia w warunkach polskich, zaprezentowany w poniższej tabeli.

[REDACTED]

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

W związku z tym podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, tj. uwzględniająca osoby powyżej 18 roku życia. W wyniku poszerzenia kryterium populacyjnego włączenia do analizy odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z peginterferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych wcześniej nieleczonych na przewlekłe WZW C: *Turnes 2013* [102], *Yeh 2007* [109].

Celem autorów publikacji *Turnes 2013* [102] była analiza kosztów-użyteczności (oraz kosztów-efektywności) dla terapii PEGIFN alfa-2a w skojarzeniu z RIB względem terapii PEG IFN alfa-2b + RIB z perspektywy hiszpańskiego płatnika publicznego. W modelowaniu posłużono się modelem Markowa, a parametry estymowano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono 7 stanów choroby: przewlekłe HCV, trwała odpowiedź wirusologiczna, marskość wątroby, dekompensacja wątroby, przeszczepienie wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon. W modelu uwzględniono roczne prawdopodobieństwa przejścia między poszczególnymi stanami (tam gdzie jest to możliwe) oraz następujące kategorie kosztowe: koszty związane z terapią antywirusową w zależności od genotypu oraz koszty późniejszych komplikacji związanych z progresją choroby. Wyniki analizy zostały zaprezentowane w formie współczynników ICER i ICUR (dla porównania PEG IFN alfa-2a + RIB vs. PEG IFN alfa-2b + RIB) dla wszystkich genotypów łącznie oraz w podgrupach dla genotypów 1 i 4 oraz 2 i 3. We wszystkich podgrupach terapia PEG IFN alfa-2a + RIB okazała się dominująca. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy.

Tabela 69.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej *Turnes 2013* (PLN*)

Technologia medyczna	Koszt leków	Koszt całkowity	QALY	LY	ICUR (ICER)
Genotypy 1, 2, 3, 4					
PEG INF alfa-2a +	51 605,00	88 510,00	14,493	30,688	PEG INF alfa-2a

Technologia medyczna	Koszt leków	Koszt całkowity	QALY	LY	ICUR (ICER)
RBV					+ RBV jest terapią dominującą
PEG INF alfa-2b + RBV	49 905,00	91 521,00	14,338	30,219	
Genotypy 1,4					
PEG INF alfa-2a + RBV	59 219,00	103 880,00	14,238	29,915	PEG INF alfa-2a + RBV jest terapią dominującą
PEG INF alfa-2b + RBV	56 072,00	106 750,00	14,039	29,315	
Genotypy 2, 3					
PEG INF alfa-2a + RBV	26 793,00	38 879,00	15,311	33,162	PEG INF alfa-2a + RBV jest terapią dominującą
PEG INF alfa-2b + RBV	28 036,00	46 993,00	15,085	32,477	

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 19.12.2014 r. publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,2705 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie Turnes 2013 [102]

W publikacji Yeh 2007 [109] dokonano analizy kosztów-użyteczności terapii PEG IFN alfa-2a + RIB vs. PEG IFN alfa-2b + RIB z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych (fundusz przeznaczony dla weteranów wojennych). W modelowaniu użyto model Markowa, a parametry estymowano w dożywotnim horyzoncie czasowym z cyklem 1-rocznym. Wyniki przedstawiono dla dwóch kohort mężczyzn: jednej ze średnią wieku 45 lat (kohorta A), a drugą ze średnią wieku 55 lat (kohorta B). Obie grupy w momencie rozpoczęcia terapii wykazywały zwłóknienie wątroby lecz w takim stopniu, aby uznać je za stan marskości. W analizie uwzględniono 8 stanów choroby: przewlekłe HCV, trwała odpowiedź wirusologiczna, marskość wątroby, dekompensacja wątroby, przeszczepienie wątroby w 1 roku, przeszczepienie wątroby w latach następnych, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon. W modelu uwzględniono roczne prawdopodobieństwa przejścia między poszczególnymi stanami (tam gdzie jest to możliwe). Wyniki analizy zostały zaprezentowane w formie współczynnika INMB⁸⁴ (ang. *incremental net monetary benefit*) - dla porównania PEG IFN alfa-2a + RIB vs. PEG IFN alfa-2b + RIB oddzielnie dla genotypu 1 oraz łącznie dla genotypów 2 i 3. Koszty i efekty zdrowotne pozwalające na oszacowanie wskaźników ICER oraz ICUR we wszystkich podgrupach zamieszczono w poniższej tabeli.

⁸⁴ Jest to współczynnik porównujący korzyści obu analizowanych technologii medycznych za pomocą wzoru: (efekt zdrowotny * próg opłacalności – koszt całkowity danej technologii). W publikacji Yeh 2007 za próg opłacalności przyjęto \$50 000.

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań do oceny jakości życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu. Zwracano przy tym szczególną uwagę na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ populacja: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C);
- ⊕ metodyka: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania⁸⁵, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10 2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10 2014 r.

Źródło: opracowanie własne

⁸⁵ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

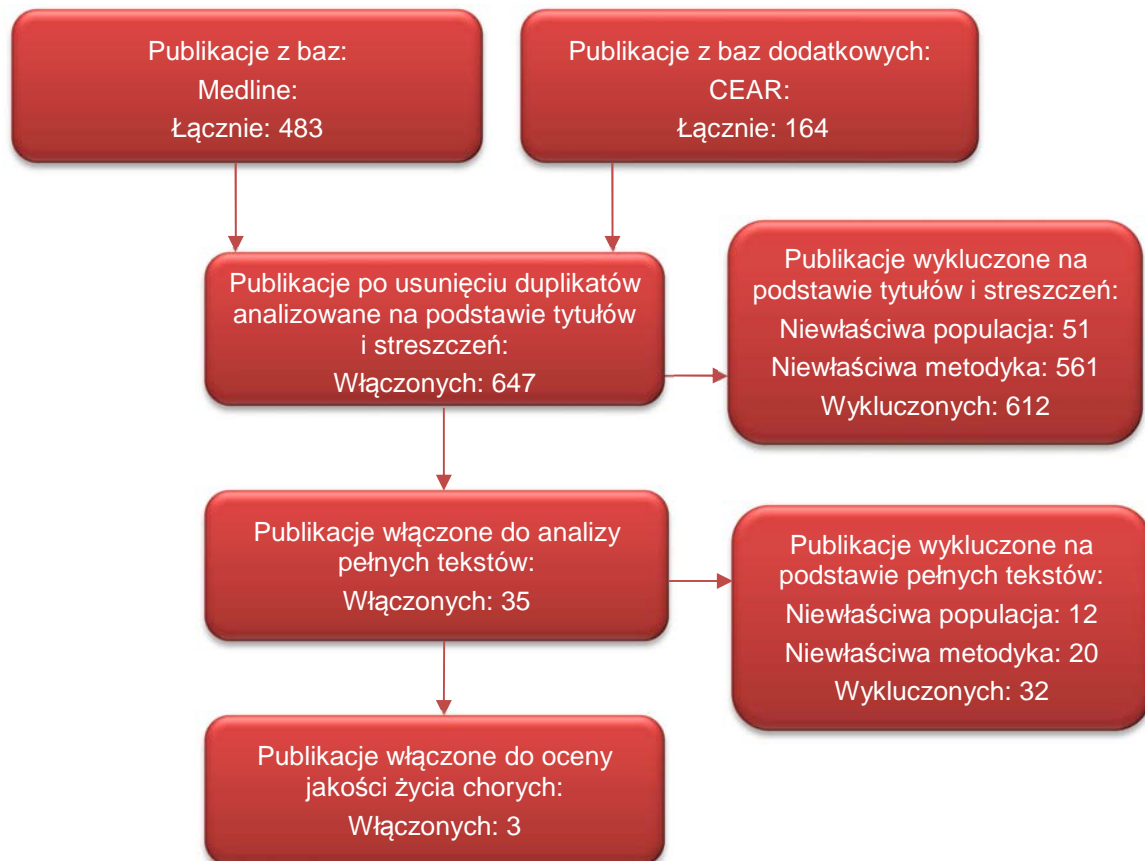
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz bazie dodatkowej (CEAR) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [73]

16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 647 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 483 publikacje;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 164 publikacje.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 35 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Chong 2003* [31], *Bjornsson 2009* [12], *Siebert 2001* [86].

W publikacji *Chong 2003* oceniono użyteczność chorych w różnych stanach zdrowia w trakcie postępującego przewlekłego HCV, które zostały uwzględnione w modelu Markowa. Wyniki uzyskano na próbie 193 leczonych na przewlekłe HCV, którzy zostali sklasyfikowani według siedmiu stanów: chorzy bez wykonywanej biopsji albo z wykonaną biopsją w wieku do 2 lat, u których nie rozwinęła się marskość wątroby, chorzy z łagodnym bądź umiarkowanym przewlekłym HCV, chorzy z wyrównaną marskością wątroby, chorzy ze zdekompensowaną marskością wątroby, chorzy z rakiem wątrobowokomórkowym, chorzy po przeszczepie wątroby oraz leczeni na przewlekłe HCV uzyskujący trwałą odpowiedź wirusologiczną.

Celem badania *Bjornsson 2009* było określenie jakości życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u chorych w różnych stanach choroby. W badaniu wzięło udział 472 chorych powyżej 18 roku życia: 158 z łagodnym bądź umiarkowanym przewlekłym HCV, 76 z marskością wątroby, 53 chorych z dekompenacją wątroby, 52 leczonych na przewlekłe HCV, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną. Dodatkowo włączono do grupy kontrolnej 32 chorych z marskością wątroby oraz 101 chorych z niewydolnością wątroby nie wywołanymi przewlekłym WZW typu C.

Dodatkowo w przeglądzie systematycznym *McLernon 2008* [67] odnalezionym w ramach niniejszej analizy badań oceniających jakość życia chorych w omawianym wskazaniu, odszukano badanie *Siebert 2001* [86], opublikowane w formie abstraktu, w którym również zawarto użyteczności u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C według określonych w modelu stanów zdrowia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Chong 2003</i>	EQ-5D	Brak biopsji	0,73	(0,62 – 0,83)	35
		Łagodne/umiarkowane przewlekłe HCV	0,76	(0,68 – 0,83)	44
		Marskość wątroby	0,74	(0,66 – 0,83)	24
		Dekompensacja wątroby	0,66	(0,46 – 0,86)	9
		Rak wątrobowokomórkowy	0,65	(0,44 – 0,86)	15
		Przeszczepienie wątroby	0,69	(0,62 – 0,77)	30
		Trwała odpowiedź wirusologiczna	0,83	(0,77 – 0,90)	36
		Norma w populacji generalnej	0,821	(0,810 – 0,832)	1 518
<i>Siebert 2001</i>	EQ-5D	Łagodne/umiarkowane przewlekłe HCV	0,76	±0,02	77
		Marskość wątroby	0,74	±0,02	74
		Dekompensacja wątroby	0,72	±0,03	37
		Przeszczepienie wątroby	0,79	±0,07	8
<i>Bjornsson 2009</i>	EQ-5D	Grupa kontrolna (w pełnym zdrowiu)	0,819	±0,217	b/d
		Łagodne/umiarkowane przewlekłe HCV	0,811	±0,230	158
		Marskość wątroby	0,749	±0,212	76
		Dekompensacja wątroby	0,656	±0,266	53
		Trwała odpowiedź wirusologiczna	0,792	±0,209	52

Źródło: opracowanie własne

 Ponieważ badanie *Chong 2003* oceniało najwięcej stanów choroby, włączono je do analizy podstawowej.

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ populacja: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C);
- ⊕ interwencja: Pegasys® w skojarzeniu z rybawiryną (RIB);
- ⊕ komparatory: PegIntron® w skojarzeniu z rybawiryną (RIB);
- ⊕ metodyka: analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ interwencja: inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ komparatory: inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 74.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10 2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10 2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

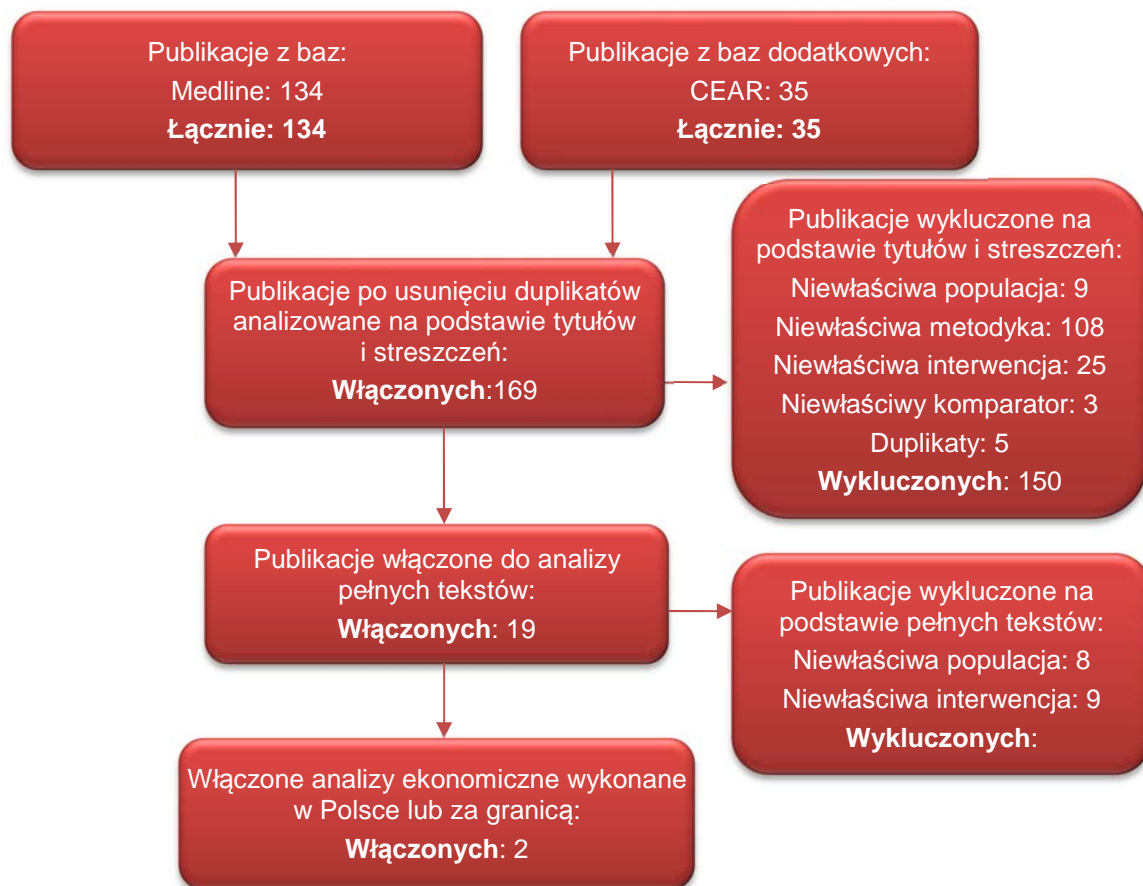
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDAKTOWANE] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [73]

16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 169 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 134 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 35 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

W związku z tym postanowiono przeprowadzić przegląd innych analiz ekonomicznych w populacji szerszej, zawierającej chorych powyżej 18 roku życia. W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych wcześniej nieleczonych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C): *Turnes 2013* [102], *Yeh 2007* [109].

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15).

16.3. Badanie ankietowe



[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	<input checked="" type="checkbox"/> [Redacted] <input type="checkbox"/> [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	<input checked="" type="checkbox"/> [Redacted] <input type="checkbox"/> [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1. [Redacted list item]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

1. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.4. Dane NFZ – substancjebrane pod uwagę w analizie

Tabela 76.
Dane NFZ dotyczące refundacji substancji branych pod uwagę w analizie

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990051052	74,41	78,13	90,31	84,85	8,66
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990051076	146,20	153,51	169,69	169,69	3,20
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990051137	743,64	780,82	812,51	812,51	3,20
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 kaps.	5909990699957	438,60	460,53	484,54	484,54	3,20
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990783489	74,41	78,13	90,31	84,85	8,66
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990783533	729,00	765,45	797,14	797,14	3,20
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990783571	140,40	147,42	163,60	163,60	3,20
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	146,20	153,51	169,69	169,69	3,20

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312	743,64	780,82	812,51	812,51	3,20
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713	74,41	78,13	90,31	84,85	8,66
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990821006	66,96	70,31	82,49	82,49	3,20
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990821228	133,92	140,62	156,80	156,80	3,20
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990821280	669,60	703,08	734,77	734,77	3,20
	Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg	30 kaps.	5909990881352	68,85	72,29	84,48	84,48	3,20
	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg	30 kaps.	5909990881406	140,40	147,42	163,60	163,60	3,20
	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg	90 kaps.	5909990881475	421,20	442,26	466,27	466,27	3,20
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990836857	58,86	61,80	73,98	73,98	3,20
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990836888	111,78	117,37	133,55	133,55	3,20
	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990836949	538,92	565,87	597,56	597,56	3,20
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32
	Cyclaid, kaps.	50 kaps.	5909990787357	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	miękkie, 50 mg							
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,61	291,49	311,28	311,28	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	101,12	106,18	116,65	67,06	52,79
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	171,43	180,00	194,48	134,12	63,56
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	343,44	360,61	379,09	268,24	114,05
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	362,66	380,79	400,58	311,28	92,50
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	46,72	49,06	55,87	32,19	26,88
Methylprednisolonum	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol. z prosz. i 1 amp. z	5909990939220	52,57	55,20	65,22	65,22	3,2

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	rozp.						
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990236718	35,05	36,80	43,44	32,61	14,03
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990236817	84,49	88,71	98,73	65,22	36,71
Valganciclovirum	Valcyte, tabl. powł., 450 mg	60 tabl. (but.)	5909990727407	5 562,00	5 840,10	5 941,60	5 941,60	3,20
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724819	8,96	9,41	11,18	5,81	5,37
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724918	12,64	13,27	17,42	17,42	0,00
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725014	23,33	24,50	30,99	30,99	0,00
	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725113	47,63	50,01	58,93	58,07	0,86
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym	60 tabl.	5909990476237	25,92	27,22	31,37	17,42	13,95

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	uwalnianiu, 10 mg							
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990476336	47,52	49,90	58,37	52,26	6,11
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909990476435	103,14	108,30	120,76	104,52	16,24
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	5909990476534	162,65	170,78	185,92	174,20	11,72
	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909990476633	325,30	341,57	360,71	348,40	12,31
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743827	16,20	17,01	19,50	8,71	10,79
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743926	17,82	18,71	24,19	24,19	0,00
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744022	30,24	31,75	40,22	40,22	0,00
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744121	54,00	56,70	67,84	67,84	0,00

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	uwalnianiu, 100 mg							
	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744220	90,72	95,26	110,40	110,40	0,00
	Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909990336425	63,40	66,57	77,73	77,73	0,00
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	44,47	46,69	53,74	33,94	23,00
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943	74,40	78,12	88,68	67,88	24,00
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001	136,09	142,89	157,45	135,75	24,90
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025	261,82	274,91	293,47	271,50	25,38
	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049	505,96	531,26	555,88	543,00	19,71
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839469	28,86	30,30	37,35	33,94	6,61
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839643	57,72	60,61	71,17	67,88	6,49
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839780	115,42	121,19	135,75	135,75	3,20

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840038	230,85	242,39	260,96	260,96	3,41
	Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840182	461,70	484,79	509,41	509,41	6,83
Methadonum	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	20 ml (but.)	5909990718917	5,13	5,39	6,97	5,02	5,15
	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	20 ml (but.)	5909990719013	4,81	5,05	5,84	2,51	5,84
	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	100 ml	5909990792016	18,74	19,68	25,12	25,12	3,20
Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,05 mg/dawkę	1,8 ml (10 daw.)	5909990699643	203,04	213,19	230,93	230,66	3,47
	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,1 mg/dawkę	2,9 ml (20 daw.)	5909990699735	410,40	430,92	453,91	453,91	3,20
	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,2 mg/dawkę	5 ml (40 daw.)	5909990699889	822,96	864,11	897,59	897,59	3,20
	PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	5909990955503	159,84	167,83	184,53	184,53	3,20
	PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 400	1,55 ml (1	5909990955541	159,84	167,83	184,53	184,53	3,20

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	µg/dawkę	butelka)						
Buprenorphinum	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 szt.	5909990351718	27,32	28,69	35,48	35,48	0,00
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 szt.	5909990351817	27,32	28,69	35,48	35,48	0,00
	Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5 szt.	5909990966127	61,56	64,64	75,28	69,74	5,54
	Transtec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt.	5909990966226	93,71	98,40	111,50	104,62	6,88
	Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt.	5909990966325	126,44	132,76	147,40	139,49	7,91
Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 12,5 µg/h	5 szt.	5909990053605	21,60	22,68	27,47	18,68	11,99
	Durogesic, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990765416	36,54	38,37	45,80	37,36	11,64
	Durogesic, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990765515	73,07	76,72	87,80	74,73	16,27
	Durogesic, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990765614	102,03	107,13	120,56	112,09	11,67
	Durogesic, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990765713	126,37	132,69	147,77	147,77	3,20

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	µg/h							
	Fenta MX 100, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990054695	135,00	141,75	156,83	149,45	10,58
	Fenta MX 25, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990054589	34,56	36,29	43,72	37,36	9,56
	Fenta MX 50, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990054626	70,20	73,71	84,79	74,73	13,26
	Fenta MX 75, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990054664	97,20	102,06	115,49	112,09	6,60
	Fentanyl Actavis 100 µg/h, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990000098	118,28	124,19	139,27	139,27	3,20
	Fentanyl Actavis 25 µg/h, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990000036	34,56	36,29	43,72	37,36	9,56
	Fentanyl Actavis 50 µg/h, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990000050	63,34	66,51	77,59	74,73	6,06
	Fentanyl Actavis 75 µg/h, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990000081	92,88	97,52	110,95	110,95	3,20
	Matrifen 100, system transdermalny, 100	5 sasz.	5909990043330	125,28	131,54	146,62	146,62	3,20

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	µg/h							
	Matrifen 12, system transdermalny, 12 µg/h	5 sasz.	5909990043163	17,28	18,14	22,93	18,68	7,45
	Matrifen 25, system transdermalny, 25 µg/h	5 sasz.	5909990043279	34,56	36,29	43,72	37,36	9,56
	Matrifen 50, system transdermalny, 50 µg/h	5 sasz.	5909990043385	62,64	65,77	76,85	74,73	5,32
	Matrifen 75, system transdermalny, 75 µg/h	5 sasz.	5909990043224	93,96	98,66	112,09	112,09	3,20
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990404919	10,80	11,34	13,71	8,23	5,48
	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990405015	11,88	12,47	16,46	16,46	0,00
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412	2,28	2,39	3,34	3,34	1,00
	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412	2,28	2,39	3,34	3,34	0,00
	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml (5 amp.a 1 ml)	5 amp.a 1 ml	5909990077311	27,43	28,80	35,62	35,62	0,00
	Haloperidol WZF,	40 tabl. (2	5909990104017	4,16	4,37	4,84	1,63	3,70

Substancja	Nazwa	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt pacjenta
	tabl., 1 mg	blis. po 20 szt.)						
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blis. po 20 szt.)	5909990104017	4,16	4,37	4,84	1,63	3,21
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blis. po 15 szt.)	5909990722617	4,16	4,37	6,12	6,12	1,84
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blis. po 15 szt.)	5909990722617	4,16	4,37	6,12	6,12	0,00
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990969319	4,32	4,54	5,49	3,34	3,15
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990969319	4,32	4,54	5,49	3,34	2,15

Źródło: Obwieszczenie MZ [71]

16.5. Masa ciała dzieci

Tabela 77.
Masa ciała dzieci według badania *Odgen 2004*

Wiek	Średnia waga (kg)	Rozmiar próbki	Odchylenie standardowe	Średnia waga (kg)	Rozmiar próbki	Odchylenie standardowe
	Chłopcy			Dziewczęta		
<2	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
2	13,70	262	0,10	13,30	272	0,10
3	15,90	216	0,20	15,20	292	0,20
4	18,50	179	0,20	17,90	281	0,30
5	21,30	147	0,50	20,60	314	0,60
6	23,50	182	0,40	22,40	176	0,50
7	27,20	185	0,40	25,90	169	0,50
8	32,70	214	1,00	31,90	152	1,20
9	36,00	174	0,70	35,40	171	0,70
10	38,60	187	0,80	40,00	197	1,00
11	43,70	182	1,10	47,90	166	1,30
12	50,40	299	1,30	52,00	177	1,10
13	53,90	298	1,90	57,70	198	1,40
14	63,90	266	1,60	59,90	184	1,00
15	68,30	283	1,10	61,10	167	1,70
16	74,40	306	1,40	63,00	171	1,20
17	75,60	313	1,40	61,70	150	1,20
18	75,60	284	1,10	65,20	141	1,50
19	78,20	270	1,30	67,90	130	1,20

Źródło: opracowanie własne

16.6. Wzrost dzieci

Tabela 78.
Wzrost dzieci według WHO (2012 r.)

Wiek	3. centyl	15. centyl	50. centyl	85. centyl	97. centyl	Średni wzrost (cm)
Dystrybuanta	3,00%	15,00%	50,00%	85,00%	97,00%	n/d
Gęstość	3,00%	12,00%	35,00%	35,00%	12,00%	n/d
Gęstość unormowana	3,09%	12,37%	36,08%	36,08%	12,37%	n/d

Wiek	3. centyl	15. centyl	50. centyl	85. centyl	97. centyl	Średni wzrost (cm)
2	81,40	83,90	87,10	90,30	92,10	88,30
3	89,10	92,20	96,10	99,90	103,10	97,64
4	95,40	99,00	103,30	107,70	111,20	105,09
5	101,20	105,20	110,00	114,80	118,70	111,94
6	106,70	110,80	116,00	121,10	125,20	118,05
7	111,80	116,30	121,70	127,20	131,70	123,95
8	116,60	121,40	127,30	133,10	137,90	129,64
9	121,30	126,30	132,60	138,80	143,90	135,11
10	125,80	131,20	137,80	144,40	149,80	140,48
11	130,50	136,10	143,10	150,10	155,80	145,94
12	135,80	141,70	149,10	156,40	162,40	152,05
13	142,10	148,30	156,00	163,70	170,00	159,13
14	148,70	155,20	163,20	171,20	177,60	166,43
15	153,30	160,90	169,00	177,00	183,60	172,21
16	158,30	164,80	172,90	181,00	187,50	176,18
17	160,80	167,20	175,20	183,10	189,50	178,38
18	162,20	168,40	176,10	183,90	190,00	179,25
19	162,80	169,00	176,50	184,10	190,30	179,60

Źródło: opracowanie

16.7. Prawdopodobieństwo zgonu

Tabela 79.

Tablice przeżycia Głównego Urzędu Statystycznego (2012 r.)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej		
	Mężczyźni	Kobiety	
0	0,50%	0,43%	
1	0,03%	0,02%	
2	0,03%	0,02%	
3	0,02%	0,01%	
4	0,02%	0,01%	
5	0,01%	0,01%	
6	0,01%	0,01%	
7	0,01%	0,01%	
8	0,01%	0,01%	
9	0,01%	0,01%	

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej		
	Mężczyźni	Kobiety	
10	0,01%	0,01%	
11	0,01%	0,01%	
12	0,01%	0,01%	
13	0,02%	0,01%	
14	0,02%	0,02%	
15	0,03%	0,02%	
16	0,05%	0,02%	
17	0,06%	0,02%	
18	0,08%	0,02%	
19	0,09%	0,02%	
20	0,10%	0,02%	
21	0,10%	0,02%	
22	0,10%	0,02%	
23	0,10%	0,02%	
24	0,11%	0,02%	
25	0,11%	0,02%	
26	0,11%	0,02%	
27	0,11%	0,02%	
28	0,11%	0,03%	
29	0,11%	0,03%	
30	0,12%	0,03%	
31	0,13%	0,04%	
32	0,14%	0,04%	
33	0,15%	0,04%	
34	0,16%	0,05%	
35	0,18%	0,05%	
36	0,20%	0,06%	
37	0,22%	0,07%	
38	0,24%	0,07%	
39	0,26%	0,08%	
40	0,29%	0,09%	
41	0,32%	0,10%	
42	0,35%	0,12%	
43	0,38%	0,13%	
44	0,43%	0,15%	
45	0,47%	0,16%	

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej		
	Mężczyźni	Kobiety	
46	0,52%	0,19%	
47	0,58%	0,21%	
48	0,64%	0,23%	
49	0,71%	0,26%	
50	0,78%	0,29%	
51	0,86%	0,32%	
52	0,94%	0,36%	
53	1,03%	0,39%	
54	1,12%	0,43%	
55	1,22%	0,48%	
56	1,33%	0,52%	
57	1,44%	0,57%	
58	1,55%	0,62%	
59	1,68%	0,68%	
60	1,81%	0,74%	
61	1,95%	0,80%	
62	2,09%	0,86%	
63	2,24%	0,93%	
64	2,39%	1,01%	
65	2,55%	1,08%	
66	2,72%	1,17%	
67	2,90%	1,26%	
68	3,09%	1,35%	
69	3,30%	1,46%	
70	3,53%	1,59%	
71	3,79%	1,74%	
72	4,07%	1,91%	
73	4,39%	2,12%	
74	4,75%	2,37%	
75	5,16%	2,66%	
76	5,60%	2,99%	
77	6,10%	3,39%	
78	6,64%	3,84%	
79	7,23%	4,35%	
80	7,88%	4,92%	
81	8,57%	5,56%	

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej		
	Mężczyźni	Kobiety	
82	9,32%	6,25%	
83	10,12%	7,01%	
84	10,97%	7,84%	
85	11,88%	8,73%	
86	12,86%	9,70%	
87	13,90%	10,74%	
88	15,01%	11,86%	
89	16,20%	13,06%	
90	17,46%	14,35%	
91	18,81%	15,75%	
92	20,24%	17,25%	
93	21,74%	18,83%	
94	23,32%	20,51%	
95	24,98%	22,28%	
96	26,71%	24,14%	
97	28,52%	26,09%	
98	30,39%	28,12%	
99	32,34%	30,24%	
100	34,35%	32,43%	

Źródło: opracowanie własne

16.8. Nowe zachorowania na HCV

Tabela 80.

Liczba nowo zdiagnozowanych według Państwowego Zakładu Higieny (na lata 1997-2012)

Rok	Liczba nowych zachorowań na HCV ogółem	Liczba nowych zachorowań na HCV ogółem ze względu na wiek (liczba osób i odsetek)									
		0-4		5-9		10-14		15-17		≥ 18	
1997	1 064	21	1,97%	34	3,20%	29	2,73%	26	2,48%	954	89,62%
1998	1 710	24	1,40%	38	2,22%	46	2,69%	50	2,95%	1 552	90,74%
1999	1 988	15	0,75%	65	3,27%	61	3,07%	56	2,84%	1 791	90,07%
2000	2 086	10	0,48%	47	2,25%	61	2,92%	66	3,16%	1 902	91,18%
2001	1 953	9	0,46%	40	2,05%	72	3,69%	71	3,63%	1 761	90,18%
2002	1 978	10	0,51%	25	1,26%	74	3,74%	85	4,31%	1 784	90,18%
2003	2 255	15	0,67%	14	0,62%	74	3,28%	88	3,88%	2 064	91,55%
2004	2 157	5	0,23%	8	0,37%	44	2,04%	81	3,76%	2 019	93,60%
2005	2 997	8	0,27%	5	0,17%	49	1,63%	107	3,58%	2 828	94,35%
2006	2 949	7	0,24%	4	0,14%	37	1,25%	107	3,62%	2 794	94,75%
2007	2 753	4	0,15%	5	0,18%	19	0,69%	107	3,88%	2 618	95,10%
2008	2 353	10	0,42%	5	0,21%	8	0,34%	95	4,05%	2 235	94,97%
2009	1 891	6	0,32%	2	0,11%	11	0,58%	57	3,01%	1 815	95,98%
2010	2 178	2	0,09%	2	0,09%	4	0,18%	51	2,34%	2 119	97,29%
2011	2 241	10	0,45%	4	0,18%	10	0,45%	31	1,39%	2 186	97,54%
2012	2 268	9	0,40%	4	0,18%	2	0,09%	34	1,51%	2 219	97,83%

Źródło: opracowanie własne

16.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 81.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 12.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	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;	n/d
8.3.	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.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11., rozdział 12.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją 	■

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), <ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

17. Spis tabel

Tabela 1. Trwała odpowiedź wirusologiczna na podstawie badania <i>Rosen 2013</i>	16
Tabela 2. Wartości użyteczności w wyniku poszczególnych stanów przewlekłego WZW C na podstawie publikacji <i>Chong 2003</i>	19
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	26
Tabela 4. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Pegasys® u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat oraz u dorosłych.....	27
Tabela 5. Zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat oraz dorosłych chorych	27
Tabela 6. Dawkowanie PEG INF alfa-2a oraz RIB w terapii skojarzonej z podziałem na podgrupy wiekowe	29
Tabela 7. Dawkowanie PEG INF alfa-2a oraz RIB w terapii skojarzonej z podziałem na podgrupy wiekowe	30
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	32
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	35
Tabela 10. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	37
Tabela 11. Koszt diagnostyki i monitorowania	38
Tabela 12. Badania obserwacyjne wykonywane u chorych nieleczonych z RNA HCV w cyklu	38
Tabela 13. Badania obserwacyjne wykonywane u chorych z marskością wątroby w cyklu ...	40
Tabela 14. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem przewlekłego WZW C w 2013 r.	40
Tabela 15. Łączny koszt w cyklu związany z marskością wątroby w obu perspektywach (PLN).....	41
Tabela 16. Koszt farmakoterapii w leczeniu encefalopatii wątrobowej.....	42

Tabela 17. Substancje czynne wykorzystywane w terapii wodobrzusza	44
Tabela 18. Łączny koszt leczenia wodobrzusza	45
Tabela 19. Koszt związany z leczeniem endoskopowym żylaków przełyku i żołądka	46
Tabela 20. Koszt podania beta-adrenolityków w profilaktyce leczenia krwawień z żylaków przełyku	46
Tabela 21. Koszt farmakoterapii w zapobieganiu krwawień żylakowych	47
Tabela 22. Koszt zabiegu TIPS	47
Tabela 23. Koszt farmakoterapii w zapobieganiu krwawień żylakowych	48
Tabela 24. Łączny koszt leczenia krwawień z żylaków przełyku i żołądka w cyklu	48
Tabela 25. Łączny koszt leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego	49
Tabela 26. Łączny koszt leczenia niewydolności wątroby	49
Tabela 27. Klasyfikacja BCLC	52
Tabela 28. Koszty związane z wykonaniem resekcji oraz termoablacji wątroby w trybie hospitalizacji	52
Tabela 29. Koszt leczenia w ramach <i>Programu lekowego leczenia raka wątrobowokomórkowego</i>	53
Tabela 30. Koszt związany z wykonaniem embolizacji guzów wątroby	54
Tabela 31. Leki stosowane w chemioterapii raka komórek wątroby, przyjmowane w trakcie zabiegu embolizacji	55
Tabela 32. Koszt podania chemioterapeutyku związany z zabiegiem embolizacji	58
Tabela 33. Koszt jednorazowy rozliczenia przyjmowania opieki paliatywnej	59
Tabela 34. Objawy leczone w ramach opieki paliatywnej wraz z odsetkiem chorych	59

Tabela 35. Liczba DDD poszczególnych opioidów w ramach leczenia bólu nowotworowego.....	60
Tabela 36. Koszt leczenia bólu w ramach opieki paliatywnej uwzględniony w analizie	61
Tabela 37. Substancje czynne wykorzystywane w terapii I rzutu w leczeniu nudności	62
Tabela 38. Leczenie duszności w ramach lecznictwa szpitalnego	64
Tabela 39. Koszt objawowego leczenia duszności	65
Tabela 40. Koszt opieki paliatywnej.....	67
Tabela 41. Koszty związane z leczeniem przewlekłego odrzucenia wątroby w przeliczeniu na jednego pacjenta.....	70
Tabela 42. Koszty jednostkowe takrolimusu o przedłużonym czasie uwalniania, o standardowym czasie uwalniania i cyklosporyny	71
Tabela 43. Dawkowanie TAC BID, TAC QD i CsA stosowanych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby	72
Tabela 44. Koszt leków immunosupresyjnych	72
Tabela 45. Koszty leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach ambulatoryjnych	75
Tabela 46. Świadczenia w leczeniu szpitalnym ostrego odrzucenia przeszczepu.....	76
Tabela 47. Średni koszt leczenia epizodu ostrego odrzucenia przeszczepu wątroby	77
Tabela 48. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe koszty różniące w 24-tygodniowym cyklu, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej	78
Tabela 49. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami w modelu	82
Tabela 50. Struktura nowych zakażeń HCV w podziale na płeć w 2013 r.....	83
Tabela 51. Struktura wiekowa chorych nowo zdiagnozowanych w 2015 r.	85
Tabela 52. Udziały substancji w terapii trójlekowej	87



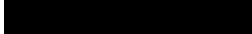


Tabela 53. Wyniki skuteczności terapii trójlekowej	89
Tabela 54. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	91
Tabela 55. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu oraz wynik analizy kosztów-użyteczności	96
Tabela 56. Całkowite koszty różniące stosowania PEG-IFN alfa-2a/RIB i PEG-IFN alfa-2b/RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie płatnika publicznego, 	96
Tabela 57. Całkowite koszty różniące stosowania PEG-IFN alfa-2a/RIB i PEG-IFN alfa-2b/RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie płatnika publicznego, 	97
Tabela 58. Całkowite koszty różniące stosowania PEG-IFN alfa-2a/RIB i PEG-IFN alfa-2b/RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie wspólnej, 	97
Tabela 59. Całkowite koszty różniące stosowania PEG-IFN alfa-2a/RIB i PEG-IFN alfa-2b/RIB, wartości QALY oraz CUR, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, w perspektywie wspólnej, 	97
Tabela 60. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	99
Tabela 61. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	101
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEG INF alfa-2a + RIB vs. PEG INF alfa-2b + RIB w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego 	106

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEG INF alfa-2a + RIB vs. PEG INF alfa-2b + RIB w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego	109
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEG INF alfa-2a + RIB vs. PEG INF alfa-2b + RIB w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna	112
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEG INF alfa-2a + RIB vs. PEG INF alfa-2b + RIB w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna	115
Tabela 66. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej	118
Tabela 67. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości	120
Tabela 68. Oszacowanie ceny wynikającej z porównania CUR w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej w analizie podstawowej	123
Tabela 69. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej <i>Turnes 2013</i> (PLN*)	128
Tabela 70. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej <i>Yeh 2007</i> (PLN*)	129
Tabela 71. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	132
Tabela 72. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	132
Tabela 73. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	136
Tabela 74. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	138

Tabela 75. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	138
Tabela 76. Dane NFZ dotyczące refundacji substancji branych pod uwagę w analizie	151
Tabela 77. Masa ciała dzieci według badania <i>Odgen 2004</i>	162
Tabela 78. Wzrost dzieci według WHO (2012 r.)	162
Tabela 79. Tablice przeżycia Głównego Urzędu Statystycznego (2012 r.).....	163
Tabela 80. Liczba nowo zdiagnozowanych według Państwowego Zakładu Higieny (na lata 1997-2012)	167
Tabela 81. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat wyceny kosztu duszności.....	64
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	80
Rysunek 3. Schemat przebiegu leczenia w stanie HCV.....	81
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wątroby.....	84
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	134
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	139

19. Bibliografia

1. Abdel-Hady M., Bunn S.K., Sira J. i in., *Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre*, Journal of Viral Hepatitis, 2011, 18, e535–e540
2. Abouljoud M.S., Brown K.A., May E. i in., *Cost-effective management of acute rejection in liver transplant recipients: a managed care perspective*, Transplantation Proceedings 1997, 19 (1-2): 1557-1559
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
4. Aliberti C., Benea G., Tilli M. i in., *Chemoembolization (TACE) of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Slow-Release Doxorubicin-Eluting Beads: Preliminary Results*, Cardiovasc Intervent Radiol (2008) 31:883–888
5. Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E., *Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005*, J Clin Oncol 27 (9) 2009:1485-1491
6. Aktualizacja wyceny kosztu hemodializy, Narodowy Fundusz Zdrowia (data dostępu: 12.01.2015 r.), <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=8&dzialnr=2&artnr=4596>
7. American Cancer Society – Liver Cancer Overview, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003058-pdf.pdf>
8. Backus L., Belperio P.S., Shahoumian A., *Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir nad telaprevir in a large U.S. cohort*, Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 93–103
9. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. i in., *Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection*, N Engl J Med 2011;364:1207-17
10. Bennett W.G., Inoue Y., Beck J.R. i in., *Estimates of the Cost-Effectiveness of Single Course of Interferon-alfa2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C*, Ann Intern Med. 1997;127:855-865.
11. Biuletyn Informacyjny Poltransplantu z 2013 r. (data dostępu 02.07.2014 r.) http://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2013.html

-
12. Bjornsson E., Verbaan H., Oksanen A. i in., *Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C*, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2009; 44: 878_887
 13. Body Surface Area (data dostępu: 12.01.2015 r.) <http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm>
 14. Bogucki M., Flisiak R., Halota W. i in., *Raport – rekomendacje 2013-2014. Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce*, Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, Warszawa 2012
 15. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona*. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.), wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125
 16. Bruix J., Sherman M., *Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update*, AASLD Practice Guideline, HEPATOLOGY, July 2010
 17. Cacopardo B., Nunnari G., Benanti F. i in., *Leukocyte Interferon Alpha Early Retreatment for Child A HCV Genotype 1b-infected Cirrhosis Intolerant to Pegylated Interferons*, Infection 2009; 37: 210–215
 18. Cardenas A., Gines P., *Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation*, Journal of Hepatology 42 (2005) S124-S133
 19. Celińska-Cedro D., *Profilaktyka i leczenie krwawienia z żyłaków przełyku – strategia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego*, Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 4, 159-166
 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Copegus*®
 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Fentanyl Actavis*®
 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Glypressin*®
 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Incivo*®
 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Olysio*®
 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Pegasys*®
-

-
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego *PegIntron*®
 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Prapranolol WZF*®
 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Rebetol*®
 29. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Transtec*®
 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Vitreolis*®
 31. Chong C., Gulamhussein A., Heathcote J. i in., *Health-State Utilities and Quality of Life in Hepatitis C Patients*, THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, Vol. 98, No. 3, 2003
 32. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>
 33. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 34. Durlik M., Rowiński W., *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych*, opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej, Warszawa, grudzień 2012 r.
 35. Dutkiewicz E., Knaś M., Borzym-Kluczyk M. i in., *Klinika i leczenie encefalopatii wątrobowej*, Med Sci Rev Hepatologia, 2007; 7; 47-50
 36. ██████████ *Pegasys*® (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży – analiza kliniczna
 37. Earnshaw S., Graham C., Irish W., *Lifetime Cost-Effectiveness of Calcineurin Inhibitor Withdrawal After De Novo Renal Transplantation*, J Am Soc Nephrol 19: 1807–1816, 2008
 38. Escalante CP., Martin CG., Elting LS. i in., *Dyspnea in cancer patients. Etiology, Resource Utilization, and survival – implications in a managed care world*. Cancer 1996, 78(6), pp. 1314-1319
-

-
39. Fattovich G., Giustina G., Degos F. i in., *Morbidity and Mortality in Compensated Cirrhosis Type C: A Retrospective Follow-up Study of 384 Patients*, GASTROENTEROLOGY 1997;112:463–472
 40. Flamm S.L., Lawitz E., Jacobson I. i in., *Boceprevir with peginterferon alfa -2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection*, Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-87
 41. Garazzino S., Calitri C., Versace A. i in., *Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena*, Eur J Pediatr (2014) 173:1025–1031
 42. Gerner P., Hilbich J., Wenzl T. i in., *Re-treatment of Children With Chronic Hepatitis C Who Did Not Respond to Interferon-alfa Treatment*, JPGN 2010;51: 187–190
 43. Greten T.F., Papendorf F., Bleck J.S. i in., *Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients*, British Journal of Cancer (2005) 92, 1862 – 1868
 44. Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A. i in., *Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014*
 45. Hawkey C.J., Bosch J., Richter J.E. i in., *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Wydanie 2, Wiley 2012
 46. Indelicato R.A., *The advanced practice nurse's role in palliative care and the management of dyspnea*, Topics in Advanced Nursing eJournal 2006, 6(4)
 47. Informacja o endoskopowej sklerotyzacji i opaskowaniu żyłaków przełyku, <http://htcentrum.pl/wp-content/uploads/2012/05/ULOTKA-o-opaskowaniu-%C5%BCylak%C3%B3w-prze%C5%82yku.pdf>
 48. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2013 roku, www.nfz.gov.pl (data dostępu: 12.01.2015 r.)
 49. Jain A., Reyes J., Kashyap R. i in., *Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center*, Annals of Surgery, Vol.232, No.4, 490-500
 50. Jarosz J., Hilgier M., i in., *Leczenie bólów nowotworowych*, Nowa Medycyna 2002
-

-
51. Kaczmarek-Borowska B., Hoczela I., *Leczenie żywieniowe w chorobach nowotworowych*, *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*, Rzeszów 2010, 2, 221–226
 52. Katalog grup JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
 53. Khaderi S., Shepherd R., Goss J.A. i in., *Hepatitis C in the pediatric population: Transmission, natural history, treatment and liver transplantation*, *World J Gastroenterol* 2014 August 28; 20(32): 11281-11286
 54. Kieran J., Schmitz S., O’Leary A. i in., *The Relative Efficacy of Boceprevir and Telaprevir in the Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1*, *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(2):228–35
 55. Krause K., Simon K., *Endoskopowa profilaktyka pierwotna i wtórna krwawień z żyłaków przełyku*, *Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 5, 825–832
 56. Krzakowski M., Zieniewicz K., Habor A. i in., *Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie*, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 4: 125–140
 57. Lammer J., Malagari K., Vogl T. i in., *Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study*, *Cardiovasc Intervent Radiol* (2010) 33:41–52
 58. Larkin J.M.G., Pyle L.M., Gore M.E., *Fatigue in Renal Cell Carcinoma: The Hidden Burden of Current Targeted Therapies*, *The Oncologist*, 2010, 15: s. 1135-1146
 59. Lee M-H., Yang H-I., Yuan Y. i in., *Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection*, *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9270-9280
 60. Leppert W., Łuczak J., *Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej*, *Współczesna Onkologia* 2003, 7(7): s. 504-527
 61. Lin M-H., Wu P-Y., Tsai S-T. i in., *Hospice palliative care for patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan*, *Palliative Medicine* 2004; 18: 93-99
 62. Łuczak J., *Opieka paliatywna*, red. Gajewski P., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012, 2447-2450
-

-
63. Mack C.L., Gonzalez-Peralta R.P., Gupta N. i in., *NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents*, JPN 2012;54: 838–855
 64. Małkowski P., *Rekomendacje PTH dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w oparciu o standardy American Association of the Study of the Liver Diseases (AASLD) oraz European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2005 roku z modyfikacjami z roku 2008.*
 65. Małkowski P., Wasiaś D., Czerwiński J., *Opcje terapeutyczne w raku wątrobowokomórkowym*, Gastroenterologia Polska 2009, 16 (4): 333-338
 66. Marrero J.A., Fontana R.J., Barrat A. i in., *Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of 7 Staging Systems in an American Cohort*, Hepatology, Vol. 41, No. 4, 2005
 67. McLernon D.J., Dillon J., Donnan P.T., *Health-State Utilities in Liver Disease: A Systematic Review*, Med Decis Making April 18, 2008
 68. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 69. Neal K.R., *Excess mortality rates in cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study*, Gut 2007;56:1098–1104
 70. Northup P.G., Abecassis M.M., Englesbe M.J., i.in., *Additional of Adult-to-Adult Living Donation to Liver Transplant Programs Improves Survival but at an Increased Cost*, Liver Transplantation 2009, 15: 148-162
 71. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r
 72. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
 73. Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., *Mean body weight, height, and body mass index*, United States 1960-2002, 2004 Oct 27; (347): 1-17
-

-
74. Ołdakowska-Jedynak U., Krawczyk M., *Zespół wątrobowo-nerkowy: patogeneza, rozpoznanie i leczenie*, Med Sci Rev Hepatologia, 2010; 10; 45-51
 75. Ouwens J.P., van Enckevort P.J., TenVergert E.M., i.in., *The cost effectiveness of lung transplantation compared with that of heart and liver transplantation in the Netherlands*, Transplant International 2003, 16:123-127
 76. Parda N., Henszel Ł., Stępień M., *Hepatitis C in Poland in 2012*, PRZEGL EPIDEMIOLOG 2014; 68: 265 - 269
 77. Pawłowska M., Palewicz E., Halota W., *Ocena wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w reterapii pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci*, PRZEGL EPIDEMIOLOG 2006; 60:71-77
 78. Pelletier G., Ducreux M., Gay F. i in., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trail*, Journal of Hepatology 1998; 29: 129–134
 79. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 80. *Raport systemowy: WZW typu C, konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia*, HTA Consulting, Kraków, sierpień 2014.
 81. Robinson J.L., Doucette K., *The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood*, Liver International ISSN 1478-3223
 82. Rosen I., Kori M., Adiv O.E. i in., *Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C*, World J Gastroenterol 2013 February 21; 19(7): 1098-1103
 83. Rosołowski M., Hartleb M., Marek T. i in., *Postępowanie terapeutyczne i profilaktyczne w krwawieniu z żylaków przełyku i żołądka – rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii*, Prz Gastroenterol 2014; 9 (2): 63-68
 84. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,
-

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>

85. Samonakis D.N., Koulentaki M., Coucoutsis C. i in., *Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study*, World Journal of Hepatology 2014; 6(7): 504-512
 86. Siebert U., Ravens-Sieberer U., Greiner W. i in., *Patients-based health-related quality of life in different health stages of chronic hepatitis C*, Hepatology. 2001;44:222A
 87. Sprawozdanie z wykonania budżetu państwa w zakresie ochrony zdrowia za 2006 rok
 88. Sprawozdanie z wykonania budżetu państwa w zakresie ochrony zdrowia za 2007 rok
 89. Sprawozdanie z wykonania budżetu państwa w zakresie ochrony zdrowia za 2008 rok
 90. Sprawozdanie z wykonania budżetu państwa w zakresie ochrony zdrowia za 2009 rok
 91. Strona internetowa: <http://bartoszmowi.pl/>
 92. Strona internetowa: <http://bazalekow.mp.pl/>
 93. Strona internetowa bazalekow.mp.pl (data dostępu: 12.01.2015 r.)
http://www.bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1392
 94. Strona internetowa: <http://doz.pl/>
 95. Strona internetowa: <http://nefrologia.mp.pl/choroby/chorobyudoroslych/51918,ostraniewydolnosc-nerek>
 96. Strona internetowa przetargi.gospodarka.pl (data dostępu: 12.01.2015 r.)
http://www.przetargi.egospodarka.pl/216288_Dostawa-leku-Thymoglobulina-25-mg-5-ml-w-ilosci-76-ampulek_2008_2.html
 97. Strona internetowa WHO: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 12.01.2015 r.)
 98. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 1035-1038
-

-
99. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
 100. Terlikiewicz J., Marciniak L., *Wodobrusze*, artykuł poglądowy, www.pmp.viamedica.pl
 101. Thein H-H., Yi Q., Dore G.J. i in., *Estimation of Stage-Specific Fibrosis Progression Rates in Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis and Meta-Regression*, HEPATOLOGY, Vol. 48, No. 2, 2008
 102. Turnes J., Romero-Gomez M., Planas R., *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
 103. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 104. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 105. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 106. Wawrzynowicz-Syczewska M., *Odległe następstwa zakażenia HCV*, Przegl Epidemiol 2008; 62; 777-783
 107. Wiesner R.H., Demetris A.J., Belle S. H. i in., *Acute Hepatic Allograft Rejection: Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome*, Hepatology Vol. 28, No. 3, 1998
 108. *Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków*. www.estymator.com.pl, wrzesień 2006 r.
 109. Yeh W-S., Armstrong E.P., Skrepnek G.H. i in., *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 Volume 27, Number 6, 2007: 812-824
 110. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-

-
111. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 51/2014/DSOZ dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
 112. Zarządzenie nr 57/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 113. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 114. Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 115. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 116. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. i in., *Telaprevir for Retreatment of HCV Infection*, *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
 117. Zipprich A., Garcia-Taso G., Rogowski S. i in., *Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis*, *Liver International* ISSN 1478-3223
-