

ANALIZA EKONOMICZNA

ELTROMBOPAG (REVOLADE ®) W LECZENIU OPORNYCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW PO NIEPOWODZENIU SPLENEKTOMII

Wersja 1.00



Projekt zakończono: czerwiec 2010

1. aktualizacja projektu: sierpień 2011

Aktualizacja wykonana została przez [REDACTED]

2. aktualizacja projektu: kwiecień 2012

Aktualizacja wykonana została przez [REDACTED]

3. aktualizacja projektu: styczeń 2014

Aktualizacja wykonana została przez [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych, praca koncepcyjna nad modelem, tworzenie pliku Excel, tworzenie tekstu analizy

[REDACTED] analiza danych, tworzenie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta merytoryczna: [REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

Analizę przeprowadzono na zlecenie oraz sfinansowano ze środków firmy:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa, którą reprezentowała:

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja badana – eltrombopag.....	15
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności.....	16
2. METODYKA	18
2.1. Technika analityczna.....	18
2.2. Struktura modelu.....	19
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.7. Pomiar efektów zdrowotnych	22
2.8. Pomiar kosztów.....	23
2.9. ██████████	25
2.10. Próg opłacalności.....	25
2.11. Dyskontowanie.....	25
2.12. Analiza wrażliwości	26
2.13. Korekta połowy cyklu	29
3. DANE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE.....	30
3.1. Dane dotyczące populacji	30
3.2. Dane dotyczące efektów zdrowotnych.....	30
3.3. Dane dotyczące kosztów leczenia	40
3.4. Dane dotyczące jakości życia	58
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	64
4.1. Założenia analizy	64
4.2. Struktura modelu	65

4.3. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń	67
4.4. Prawdopodobieństwo zgonu	72
4.5. Macierze przejść pomiędzy stanami w modelu	73
4.6. Terapia drugiej/trzeciej linii	76
4.7. Cena progowa	76
4.8. Opcje modelu	76
5. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA ELTROMBOPAGU Z BSC	79
5.1. Perspektywa NFZ	79
5.2. Perspektywa NFZ i pacjenta	85
6. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA ELTROMBOPAGU Z ROMIPLOSTYMEM	92
6.1. Analiza kosztów konsekwencji	92
6.2. Analiza minimalizacji kosztów	100
7. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA ELTROMBOPAGU Z RYTUKSYMABEM	108
7.1. Analiza kosztów konsekwencji	108
8. WALIDACJA	116
8.1. Walidacja	116
9. PODSUMOWANIE	118
9.1. Wyniki kliniczne	118
9.2. Wyniki ekonomiczne	118
9.3. Analiza wrażliwości	119
10. WNIOSKI	120
11. OGRANICZENIA	122
12. DYSKUSJA	126
13. PIŚMIENNICTWO	130
14. SPIS TABEL	137
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMOGAMI DLA ANALIZY	140
16. ANEKS	143
16.1. Przegląd analiz ekonomicznych	143
ROMIPLOSTYM VS. ELTROMBOPAG LUB BSC	145
16.2. Strategie przeszukiwania baz informacji medycznych	149
16.3. Zestawienie parametrów używanych w modelu	153

16.4. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu	155
16.5. Raport walidacji wewnętrznej.....	158

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	Analiza kosztów konsekwencji (<i>Cost-consequences analysis</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost minimisation analysis</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
ELT	Eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
ICD	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (<i>International classification of diseases and health problems</i>)
ISPOR	Międzynarodowe stowarzyszenie zajmujące się farmakoekonomiką (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
IVIG	Dożylna immunoglobulina (<i>Intravenous immune globulin</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORUM	Ogólnopolski Rejestr Udarów Mózgu
PICO	Schemat przeprowadzania analiz (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe) (<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)

QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
ROM	Romiplostym
ROM-BS	Opcja obliczania kosztów romiplostymu z pominięciem strat leku
ROM-S	Opcja obliczania kosztów romiplostymu z uwzględnieniem strat leku
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SF-6D	Kwestionariusz do oceny jakości życia
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best Supportive Care</i>)
TTO	Metoda badania użyteczności (<i>Time-Trade-Off</i>)
VBA	Język programowania w aplikacjach pakietu Microsoft Office (<i>Visual Basic Application</i>)
W&R	„Obserwuj i reaguj” – terapia oparta na doraźnych interwencjach (<i>Watch and Rescue</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem niniejszej analizy jest porównanie efektywności i kosztów zastosowania eltrombopagu (ELT), romiplostymu (ROM), leczenia podtrzymującego (BSC, *Best Supportive Care*) oraz rytuksymabu (RTX) w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i leczenia farmakologicznego (np. immunoglobulin lub kortykosteroidów).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w 10-letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia dla horyzontu 24-tygodniowego (horyzont badań klinicznych dla ELT i ROM) oraz dla horyzontu dożywotniego.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. Wskaźniki użyteczności oraz efektywności uzyskano z opublikowanych doniesień naukowych. Dane kosztowe pochodziły od Zamawiającego (koszt preparatu Revolade), opublikowanych wyników przetargów szpitalnych (koszt preparatu Nplate) oraz w zakresie aktualnie finansowanych terapii z zarządzeń NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Rodzaj przeprowadzonego porównania warunkowany był dostępnością wiarygodnych danych klinicznych. Tylko dla porównania ELT vs BSC możliwe było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (w oparciu o badania randomizowane porównujące ELT vs PLC). Porównanie ELT i ROM oraz ELT i RTX przeprowadzone zostało jako analiza kosztów konsekwencji, w ramach której zestawiono wyniki kliniczne i ekonomiczne obu terapii wyznaczone w oparciu o dostępne dane o efektywności każdego ze schematów, nie wyznaczano jednak wyników inkrementalnych (ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego ilościowego porównania bezpośredniego i pośredniego tych terapii). Dodatkowo, w oparciu o wyniki analizy jakościowej dla porównania ELT i ROM, w której wskazuje się na zbliżoną efektywność tych terapii, przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów dla obu leków innowacyjnych.

Analiza przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań klinicznych, w których definicja populacji docelowej oraz określenie odpowiedzi na terapię różniło się od odpowiednich kryteriów opisanych w projekcie programu lekowego leczenia eltrombopagiem. Brak jest danych klinicznych, które umożliwiłyby ocenę efektywności ściśle w populacji docelowej i przy założeniach dotyczących prowadzenia terapii w pełni zgodnych z projektem programu lekowego. Z tego powodu, wyniki analizy mogą być interpretowane tylko jako wskazanie ogólnej relacji kosztów i efektywności porównywanych terapii. W szczególności, badania kliniczne różnią się od realnej sytuacji, w jakiej mógłby być stosowany eltrombopag w następujących zakresach:

- Definicja populacji docelowej – w badaniach klinicznych leczeni byli pacjenci, u których poziom płytek we krwi był niższy niż 30 tys./mcl krwi, podczas gdy warunkiem kwalifikacji do programu lekowego jest poziom płytek niższy niż 30 tys./mcl krwi oraz objawy skazy krwotocznej. Takie zawężenie wskazuje, że do programu lekowego włączani są pacjenci ze szczególnie wysokim ryzykiem krwawień, podczas gdy do

badzeń klinicznych – ogólna populacja pacjentów nieodpowiadających na leczenie (w której prawdopodobnie ryzyko krwawień jest niższe),

- Zakres interwencji stosowanych jako leczenie podtrzymujące – w badaniach klinicznych zakres interwencji stosowanych jako leczenie podtrzymujące ograniczony został do kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych przyjmowanych w stałych dawkach. W rzeczywistości, leczenie podtrzymujące może również opierać się na przykład na cyklicznych wlewach dożylnych kortykosteroidów lub immunoglobulin, co zostało wykazane w przeprowadzonym badaniu ankietowym [1]. Zastosowanie takich schematów leczenia wiąże się prawdopodobnie ze znacznie wyższą efektywnością (i wyższą toksycznością terapii w przypadku wlewów GKS) oraz z wielokrotnie wyższym kosztem niż w przypadku terapii dopuszczonych do stosowania w badaniach klinicznych.
- Odpowiedź na leczenie – w badaniach punkty końcowe opisujące odpowiedź na leczenie zorientowane były na poziom płytek 50 tys./mcl krwi. W programie lekowym dla kontynuacji terapii wystarczający jest wzrost dotychczasowego poziomu płytek (<30 tys./mcl krwi) o 10 tys./mcl krwi i brak objawów skazy krwotocznej. Brak odpowiednich danych klinicznych uniemożliwia oceny korzyści zdrowotnych, jakie towarzyszą takiej poprawie stanu zdrowia.

Przez wzgląd na powyższe, wyniki analizy należy traktować tylko jako przybliżenie wyników uzyskiwanych w populacji docelowej. Jednocześnie, badania kliniczne, na których oparto się w analizie, pomimo wskazanych rozbieżności, stanowią najlepsze dostępne obecnie dowody naukowe i jako takie są właściwą podstawą dla przeprowadzania obliczeń.

■ Wyniki

Wyniki kliniczne

Eltrombopag przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w populacji po niepowodzeniu splenektomii. Określone w analizie klinicznej korzyści wyrażają się wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, redukcją ryzyka istotnych klinicznie krwawień stopnia 2–4. wg WHO (RR = 0,53 [0,34; 0,83]) jak również zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej (RR = 0,46 [0,23; 0,92]).

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w [REDACTED] horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala więc na [REDACTED] QALY. Wyznaczona w analizie kosztów-konsekwencji wartość QALY dla romiplostymu to [REDACTED] QALY, natomiast dla rytuksymabu jest to [REDACTED] QALY.

Wyniki ekonomiczne

Eltrombopag vs BSC

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi w wariantcie [REDACTED] [REDACTED] natomiast w wariantcie [REDACTED] [REDACTED]. Koszt leczenia pacjenta w ramieniu BSC to [REDACTED] [REDACTED]. W zestawieniu z wynikami klinicznymi, przedstawione koszty terapii implikują współczynnik ICUR równy [REDACTED] [REDACTED] w wariantcie [REDACTED] [REDACTED] w wariantcie [REDACTED] [REDACTED]. Koszt ten [REDACTED] [REDACTED].

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wyższą skuteczność leczenia eltrombopagiem przy jednocześnie znacząco [REDACTED] koszcie leczenia.

Eltrombopag vs romiplostym

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] zł – przy założeniu [redacted] i [redacted] zł przy [redacted]. Koszt leczenia pacjenta w ramieniu romiplostymu w analizie kosztów-konsekwencji oszacowano na [redacted] zł w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań i [redacted] zł w przypadku uwzględnienia kosztów pełnych opakowań leku.

Wyznaczony w analizie kosztów-konsekwencji współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł [redacted] zł w przypadku [redacted] i [redacted] zł [redacted]. Dla terapii romiplostymem jest to odpowiednio [redacted] zł przy pominięciu kosztów niewykorzystanych części opakowań i [redacted] zł w przypadku uwzględnienia tych kosztów.

Koszt leczenia romiplostymem wyznaczony w analizie minimalizacji kosztów (przy założeniu efektywności eltrombopagu) oceniony został [redacted] zł w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań) i [redacted] w przypadku uwzględnienia pełnych kosztów niewykorzystanych części opakowań leku (koszt eltrombopagu jak w analizie kosztów-konsekwencji). W wariantcie bez naliczania kosztu niewykorzystanych części leku terapia romiplostymem jest o [redacted] zł [redacted] niż terapia eltrombopagiem [redacted] [redacted] i o [redacted] zł [redacted] niż terapia eltrombopagiem [redacted] [redacted]. W wariantcie z naliczaniem kosztów niewykorzystanych części opakowań romiplostymu, leczenie eltrombopagiem w założonym horyzoncie jest odpowiednio o [redacted] zł [redacted] i [redacted] zł [redacted] od leczenia romiplostymem. Zarówno [redacted] [redacted] jak i [redacted], różnica kosztów wskazuje na istotną statystycznie [redacted].

Eltrombopag vs rytuksymab

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] zł z [redacted] i [redacted] zł bez [redacted], podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu rytuksymabu to [redacted] zł.

Współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł [redacted] zł w przypadku [redacted] [redacted] i [redacted] zł [redacted] natomiast współczynnik CUR dla rytuksymabu oszacowany został na poziomie [redacted] zł.

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości, choć w zakresie konkretnych szacowanych parametrów odbiegają od wyników wariantu podstawowego nie zmieniają ogólnej oceny efektywności kosztowej eltrombopagu względem jego komparatorów.

Największy wpływ na wyniki bezwzględne ma w sposób oczywisty zmiana długości horyzontu analizy, nie ma ona jednak wpływu na wnioskowanie o opłacalności leków. Wyniki wyznaczone przy założeniu częstszego niż w wariantcie podstawowym korzystania z leczenia ratunkowego lub wyższego kosztu za epizod leczenia ratunkowego wpływają [redacted] na efektywność kosztową eltrombopagu względem BSC i rytuksymabu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej. W szczególności potwierdzone zostało [REDAKTOWANE] prognozy efektywności kosztowej eltrombopagu w zestawieniu z BSC, oraz – z drugiej strony – [REDAKTOWANE] eltrombopagu w zestawieniu z romiplostymem przy założeniu równej skuteczności agonistów trombopoetyny (analiza minimalizacji kosztów).

■ Wnioski

Eltrombopag vs BSC

Przeprowadzone porównanie kosztów-użyteczności eltrombopagu i BSC wskazuje, że zastosowanie terapii eltrombopagiem przynosi pacjentom po splenektomii wymierne korzyści. [REDAKTOWANE] przy przyjętych założeniach, w których zakres interwencji stosowanych jako leczenie podtrzymujące (BSC) ograniczony został do kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, z wykluczeniem możliwości stosowania IVIG czy RTX, leczenie to [REDAKTOWANE] dla przyjętego w Polsce prognozy opłacalności (111 381/QALY). W badaniach porównujących skuteczność BSC i eltrombopagu, dopuszczono możliwość stosowania przez pacjentów w obu ramionach różnych interwencji, które obejmowały glikokortykosteroidy, ale również azatioprynę, danazol, cyklosporynę A i mykofenolan mofetylu. Mimo to zakres ten był znacznie węższy niż zakres interwencji, jakie można stosować w realnej praktyce medycznej, co zostało potwierdzone w przeprowadzonym badaniu ankietowym, w ramach którego wskazano na stosowanie w ramach BSC również cyklicznych wlewoń immunoglobulin oraz rytuksymabu [1]. Ograniczenie w niniejszym opracowaniu zakresu terapii w ramieniu BSC do interwencji stosowanych w badaniach klinicznych z jednej strony prowadzi do zwiększenia różnic w uzyskiwanych efektach, ale z drugiej strony znacząco powoduje zaniżenie kosztów w ramieniu BSC. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że [REDAKTOWANE] dla nowego leku stosowanego w chorobie rzadkiej, a do takiej zalicza się pierwotna małopłytkowość immunologiczna, jest bardzo mało prawdopodobne.

Eltrombopag vs romiplostym

Przeprowadzone za pomocą dwóch alternatywnych technik analitycznych - analizy kosztów-konsekwencji i analizy minimalizacji kosztów porównanie terapii eltrombopagiem i romiplostymem pozwala wnioskować o [REDAKTOWANE] w zakresie opłacalności terapii.

Pomimo faktu, że nie było możliwe przeprowadzenie pełnego porównania kosztów-użyteczności dla analizowanych interwencji, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że finansowanie terapii eltrombopagiem jest uzasadnione w aspekcie ekonomicznym. Uzyskane w analizie koszty obu innowacyjnych terapii leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wskazują, że nawet w przypadku wyższej skuteczności romiplostymu (której na podstawie aktualnego stanu badań nie można w sposób dostateczny stwierdzić), wydaje się mało prawdopodobne, [REDAKTOWANE] w terapii małopłytkowości.

W podsumowaniu wniosków z analizy można stwierdzić, że porównywalna efektywność obu innowacyjnych opcji lekowych w opornej postaci ITP w zestawieniu z [REDAKTOWANE] eltrombopagiem (wyniki analiz deterministycznych) wskazuje na [REDAKTOWANE] terapii eltrombopagiem w kontekście jej zestawienia z leczeniem romiplostymem.

Eltrombopag vs rytuksymab

Przeprowadzone porównanie eltrombopagu z rytuksymabem nie umożliwia jednoznacznej oceny opłacalności obu terapii. Uzyskane wyniki mogą stanowić wskazanie, że eltrombopag przynosi pacjentom większe korzyści niż rytuksymab i że jednocześnie jest od niego [REDACTED] jednak wymuszona ograniczeniami danych technika analityczna – analiza kosztów konsekwencji – nie pozwala na jednoznaczną interpretację tego wyniku. Prawdopodobne jest, że dodatkowy efekt, jakiego można oczekiwać po zastosowaniu eltrombopagu zamiast zastosowania rytuksymabu w zestawieniu z [REDACTED] kosztem terapii nie pozwoli [REDACTED] [REDACTED]. Należy jednak zwrócić uwagę, że porównywane są tu interwencje, dla których siła dowodów skuteczności jest całkowicie odmienna – skuteczność eltrombopagu została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, natomiast dowody skuteczności terapii rytuksymabem pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych i terapia ta nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel

Celem niniejszej analizy jest porównanie opłacalności zastosowania eltrombopagu (ELT) i jego komparatorów w leczeniu ITP (pierwotnej małopłytkowości immunologicznej). Analiza obejmuje leczenie dorosłych pacjentów po nieskutecznym zabiegu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie.

Populacja docelowa w projekcie programu lekowego zawężona została do pacjentów z poziomem płytek niższym niż 30 tys./mcl krwi i z objawami skazy krwotocznej.

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

Populacja: dorośli z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po nieskutecznym zabiegu splenektomii, u których nie uzyskano odpowiedzi na inne terapie, np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny (*intravenous immune globulin* – IVIG).

Interwencja: eltrombopag,

Komparator: romiplostym, rytuksymab, najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)

Wyniki: koszt terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z perspektywy płatnika wyrażony w polskich złotych (zł),

- LY (lata życia, wyniki przedstawiono wyłącznie w pliku obliczeniowym)
- QALY (lata życia skorygowane jakością)
- Iloraz kosztu stosowania technologii i QALY (*cost-utility ratio* – CUR)
- Iloraz różnicy kosztów i różnicy QALY (*incremental cost-utility ratio*– ICUR)

1.2. Problem zdrowotny

1.2.1. Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna plamica małopłytkowa, immunologiczna plamica małopłytkowa, choroba Werlhofa, ITP) jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi. Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie wybroczyn umiejscowionych na

błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawienia o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet).[2]

1.2.2. Epidemiologia – dane podstawowe

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania i rozpowszechnienia ITP nie są jednoznaczne. Według podręcznika „Choroby wewnętrzne” (red. Prof. A. Szczeklik) [3] szacowana zapadalność na pierwotną małopłytkowość immunologiczną wśród dorosłych wynosi od 3,2 do 6,6 przypadków na 100 000 osób rocznie. W pracy Schoonen 2009 [4] zapadalność na ITP oszacowano na 3,8 pacjentów na 100 000 PY (pacjento-lata). Natomiast w opublikowanym przeglądzie systematycznym badań epidemiologicznych (Abrahamson 2009 [5]) ustalono, że zapadalność wynosi od 1,6 do 2,68 na 100 000 osób rocznie, natomiast rozpowszechnienie szacuje się w granicach od 9,5 do 23,6 chorych na 100 000 dorosłych. W jedynej odnalezionej publikacji poruszającej problem epidemiologii ITP w Polsce [6], zapadalność na ITP oszacowano na 3,5/100 000 osób (obliczenia uwzględniły zarówno dorosłych, jak i dzieci).

Liczebność populacji docelowej określonej jako pacjenci po niepowodzeniu splenektomii nieodpowiadający na inne terapie w ramach analizy wpływu na budżet oceniona została na ok. [REDACTED] osób.

1.2.3. Zasady leczenia ITP u dorosłych

Większość chorych z małopłytkowością immunologiczną ma umiarkowanie zmniejszoną liczbę płytek i nie ma klinicznych objawów choroby. [7] Czynność krwinek płytkowych nie jest upośledzona, co tłumaczy nieobecność objawów oraz stosunkowo rzadkie występowanie stanów nagłego zagrożenia życia i zgonów w przebiegu tej choroby. Pacjenci z liczbą płytek powyżej 50 tys./mm³, są zwykle bezobjawowi i wymagają jedynie obserwacji.

Leczenie ITP jest dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta, i uzależnione jest od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. **Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.** W leczeniu przewlekłej ITP wykorzystywane są zarówno metody farmakologiczne jak i leczenie inwazyjne. Ponadto w stanach nagłych, tj. w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z masywnym krwawieniem, stosowane jest leczenie ratunkowe. [2]

Leczenie farmakologiczne małopłytkowości może być realizowane z zastosowaniem:

- glikokortykosteroidów (GKS) – prednizon, metyloprednizolon, deksametazon,
- immunoglobulin,

- leków immunosupresyjnych: cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, rytuksymab,
- innych leków: alkaloidów vinca, danazolu, dapson (lek nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce, sprowadzany jest z innych państw w szczególnych sytuacjach), alemtuzumabu,

a także leczenia skojarzonego. [2]

U pacjentów z ITP można też zastosować leczenie inwazyjne: splenektomię lub w wyjątkowych przypadkach: przeszczep komórek hematopoetycznych.

Terapią skierowaną dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na inne opcje leczenia są agoniści receptora trombopoetyny: eltrombopag i romiplostym.

W ramach leczenia ratunkowego stosuje się dożylnie metyloprednizolon w dobowej dawce 1g przez 3 dni lub IVIG w dobowej dawce 1g/kg mc. przez 2 dni. W przypadku groźnych powikłań krwotocznych leki te można stosować łącznie. [2]

1.3. Interwencja badana – eltrombopag

Eltrombopag jest drobnocząsteczkowym, doustnym agonistą receptora dla trombopoetyny, który oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego TPO-R i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. [2]

Produkt leczniczy Revolade został zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Produkt Revolade jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie. [2]

Leczenie eltrombopagiem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem zakresie hematologii. Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego (>50 000/ μ l). Lek podawany jest doustnie. W terapii pacjentów z małopłytkowością zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia

wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg na dobę. [2]

Bardziej szczegółowy opis badanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [8] oraz analizie efektywności klinicznej [2].

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Docelową populacją kwalifikującą się do leczenia ELT są, według wskazań rejestracyjnych, dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u których nie uzyskano zadawalającej odpowiedzi pomimo leczenia farmakologicznego oraz zabiegu splenektomii.

Decyzja o wyborze komparatorów została podjęta na poziomie analizy problemu decyzyjnego [8]. Zgodnie z tą analizą właściwymi komparatorami dla eltrombopagu są:

- Odpowiadające standardowej praktyce klinicznej w Polsce:
 - Najlepsze leczenie objawowe (BSC)
 - Rytuksymab (stosowany off-label)
- Agonista trombopoetyny o odmiennym mechanizmie działania:
 - Romiplostym.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach analizy klinicznej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. [2]

Tylko dla porównania eltrombopagu i BSC możliwe było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. Dla tego porównania, w analizie klinicznej wykazano, że eltrombopag przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w populacji po niepowodzeniu splenektomii wyrażonych:

- wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:
 - po 6 tygodniach terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]),
 - co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = 6,02 [1,31; 27,57]),
 - trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]);
- redukcją ryzyka krwawień stopnia 2–4. wg WHO - istotnych klinicznie (RR = 0,53 [0,34; 0,83]),
- zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej (RR = 0,46 [0,23; 0,92]).

Brak badań klinicznych porównujących ze sobą ELT i ROM nie pozwolił na przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa tych terapii, brak spójnych definicji charakteryzujących odpowiedź w obrębie publikacji włączonych do analizy klinicznej [2] oraz istotne różnice w charakterystyce populacji w badaniach nie pozwoliły ponadto na przeprowadzenie wiarygodnego ilościowego porównania pośredniego pomiędzy tymi opcjami terapeutycznymi. Tym samym uniemożliwione zostało przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla porównania ELT z

ROM, które to porównanie, w kontekście innowacyjności obu wymienionych leków i w odniesieniu do ich niemal równoczesnego pojawienia się na światowych rynkach medycznych, wydaje się być szczególnie ważne i potrzebne.

W związku ze scharakteryzowanym powyżej brakiem danych dla porównania eltrombopagu i romiplostymu w ramach analizy kosztów-użyteczności, w opracowaniu wykorzystane zostały techniki analizy kosztów-konsekwencji i analizy minimalizacji kosztów. W ramach CCA zestawiono ze sobą wyniki kliniczne i ekonomiczne dla obu terapii obliczone w oparciu o dostępne dane o efektywności każdego z analizowanych leków, natomiast w CMA ocenione zostały bezwzględne i względne wyniki ekonomiczne przy założeniu, że efektywność porównywanych preparatów jest jednakowa.

Dostępne dane dla porównania eltrombopagu z rytuksymabem były bardzo ograniczone. Ze względu na całkowicie odmienny sposób prowadzenia terapii i oceny odpowiedzi nie było możliwe w tym porównaniu przeprowadzenie symulacji wyników przy założeniu jednakowej efektywności leków. Z tego powodu dla tego porównania możliwe było przeprowadzenie wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji.

Na potrzeby opracowania zbudowano model symulacyjny oddający specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. Przygotowana aplikacja należy do klasy modeli Markowa. Symulacje w schemacie Markowa polegają na śledzeniu ścieżki życia pacjentów poruszających się po zdefiniowanych stanach modelu (odpowiedniki stanów rzeczywistości, charakterystycznych dla analizowanego problemu). W obliczeniach zakłada się, że transfer pacjentów między stanami odbywa się co pewien określony czas – długość cyklu (tutaj: 4 tygodnie). Między kolejnymi przejściami pacjenci znajdują się w stanie, do którego uprzednio weszli, ponosząc wszystkie konsekwencje włączenia do danej klasy w modelu (określony stan zdrowia, użyteczność, koszty). Zasady poruszania się pacjentów w obrębie modelu określone są w tzw. macierzy przejść, zawierającej prawdopodobieństwa migracji między stanami. Wykorzystanie modelu w ocenie analizowanego problemu zdrowotnego pozwala połączyć efekty zdrowotne we wspólny parametr – QALY, co jest szczególnie zasadne, gdy istotnym punktem końcowym jest jakość życia pacjentów.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

2.1.1. Analiza kosztów użyteczności (ELT vs BSC)

W porównaniu eltrombopagu z BSC wykazana została istotna statystycznie przewaga agonisty trombopoetyny, w związku z czym zasadne było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

2.1.2. Analiza kosztów-konsekwencji (ELT vs ROM, ELT vs RTX)

W związku z obniżoną wiarygodnością, jaką obciążone jest zarówno wnioskowanie o porównywalności analizowanych terapii leczenia małopłytkowości, jak i wskazywanie potencjalnej przewagi skuteczności którejs z rozważanych opcji terapeutycznych, zdecydowano się przeprowadzić analizę kosztów-konsekwencji dla ELT i ROM oraz ELT vs RTX w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Typ analizy został zatem zdeterminowany ograniczeniami w zakresie dostępnych danych o efektywności klinicznej leków, w szczególności brakiem danych umożliwiających przeprowadzenie pełnego porównania (analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności) analizowanych interwencji.

Wyniki porównania opłacalności terapii ELT, ROM i RTX zostały przedstawione przy założeniu, że parametry efektywności analizowanych odpowiadają estymatorom tej efektywności, jakie uzyskano na podstawie dostępnych danych z randomizowanych badań klinicznych dla ocenianych preparatów. Ze względu na brak wspólnej grupy referencyjnej wyniki tej analizy należy traktować wyłącznie jako zestawienie konsekwencji stosowania porównywanych terapii. Ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach uwzględnionych w ocenie skuteczności terapii, dlatego w analizie odstąpiono od obliczania wyników inkrementalnych. W szczególności, badania, w oparciu o które określona została efektywność rytuksymabu obejmowały wyłącznie badania nierandomizowane.

2.1.3. Analiza minimalizacji kosztów (ELT vs ROM)

W analizie klinicznej [2] wskazano na porównywalną skuteczność ELT a ROM w zakresie częstości występowania istotnych klinicznie krwawień. Zbliżona efektywność terapii w odniesieniu do wymienionego punktu klinicznego może wspierać założenie, że obie analizowane opcje terapeutyczne są równie skuteczne również w zakresie uzyskania przez pacjentów oczekiwanego poziomu pytek we

krwi. W przypadku uznania braku różnic w skuteczności dla analizowanych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównywanych preparatów.

W związku z ograniczeniami, jakimi obciążone jest wnioskowanie o porównywalności ELT i ROM (odmienne definicje „odpowiedzi na leczenie” uniemożliwiły przeprowadzenie porównania dla tego podstawowego wyniku klinicznego), wyniki analizy minimalizacji kosztów należy traktować z pewną ostrożnością. Jednocześnie, brak danych wskazujących na istotne różnice skuteczności porównywanych opcji leczenia wydaje się wskazywać na zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla zestawianych ze sobą terapii.

Analiza minimalizacji kosztów pozwoliła na wyznaczenie kosztów inkrementalnych pomiędzy rozważanymi terapiami przy założeniu ich jednakowej skuteczności (równej estymowanej efektywności ELT).

Ze względu na całkowicie odmienny sposób oceny efektywności, czas sprawdzania odpowiedzi i jej utrzymywania się, nie można było przeprowadzić analogicznej analizy dla porównania eltrombopagu z rytuksymabem.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-konsekwencji oraz analizy minimalizacji kosztów dla odpowiednich porównywanych schematów leczenia opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego.

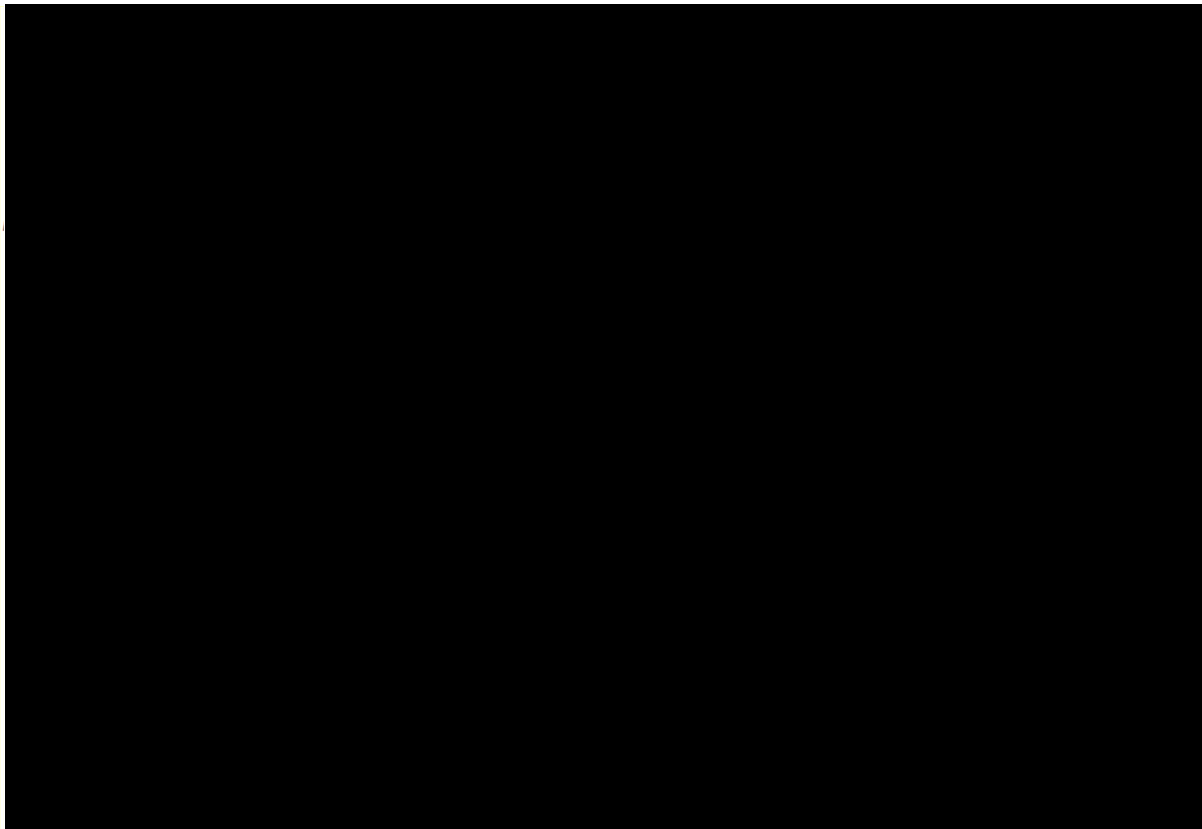
Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach (co 4 tygodnie), część pacjentów zgodnie z rozkładami prawdopodobieństwa przechodzi do któregoś z pozostałych stanów w modelu. Pacjent pozostaje w danej linii terapii do czasu wystąpienia jednego ze zdarzeń:

- zgon – przejście do stanu „Zgon”
- wystąpienie krwawień – przejście do stanu „Krwawienia WHO3”, „Krwawienia WHO4” lub „Zgon z powodu krwawienia”
- przerwanie terapii z powodu nie uzyskania odpowiedzi na leczenie w założonym okresie oczekiwania na tę odpowiedź.

W stanach „Krwawienia WHO3” i „Krwawienia WHO4” pacjent przebywa zasadniczo przez jeden cykl modelu. Ze stanów tych pacjenci przechodzą do kolejnej linii terapii (jeśli dopuszczona została taka możliwość), pozostają na danym poziomie schematu leczenia (jeśli linia leczenia, w czasie której wystąpiło krwawienie jest ostatnią dopuszczalną w założonym schemacie terapii), bądź przechodzą do stanu „Powikłania po krwawieniach”. Możliwa jest ponadto sytuacja, w której zdarzenia krwotoczne wystąpią bezpośrednio po sobie, wówczas pacjent ponownie przechodzi do któregoś ze stanów odpowiadających krwawieniom.

Uproszczona wersja struktury prezentowanego modelu została ponadto przedstawiona na Schemat 1. Szczegółowa charakterystyka poszczególnych stanów zamieszczona została w rozdziale 4.

Schemat 1.
Struktura modelu - schemat uproszczony



2.3. Populacja docelowa

Eltrombopag jest, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi, wskazany w leczeniu dla dorosłych chorych na ITP jako terapia po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub w przypadku przeciwwskazania do tego zabiegu u pacjentów, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). W roku 2013 wskazanie rejestracyjne eltrombopagu poszerzone zostało dodatkowo o zastosowanie u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie.

Zakres analizowanego programu lekowego ogranicza zastosowanie eltrombopagu do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nieodpowiadających na inne sposoby leczenia. Ponadto, zgodnie z projektem programu lekowego, kryterium włączenia do leczenia jest poziom płytek niższy niż 30 tys./mcl krwi oraz objawy skazy krwotocznej.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano terapię ELT i BSC, ROM i RTX.

Sposób dawkowania ELT i ROM opracowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych i badań obserwacyjnych [9]. Przyjęto, że dawkowanie nie ma wpływu na skuteczność terapii, a wielkość stosowanych dawek wpływa jedynie na koszty terapii. Charakterystyka dawkowania została zamieszczona w rozdziale dotyczącym kosztów poszczególnych interwencji (3.3.1).

Zasady realizacji świadczeń związanych z terapią małopłytkowości w ramach programu lekowego opracowano na podstawie projektu tego programu (treść projektu zamieszczona została w analizie wpływu na budżet [10]). W przypadku romiplostymu, który nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych przyjęto, że jego finansowanie będzie realizowane w ramach programu lekowego analogicznego do projektu programu terapeutycznego z roku 2011 leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej preparatem leczniczym Revolade oraz na podstawie projektu programu terapeutycznego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej. [11]

W przypadku BSC założono, że pacjenci stosują jedną z najtańszych opcji terapeutycznych, tj. azatioprynę. W badaniach porównujących skuteczność BSC i eltrombopagu, dopuszczono możliwość stosowania przez pacjentów w obu ramionach różnych interwencji, które obejmowały glikokortykosteroidy, ale również azatioprynę, danazol, cyklosporynę A i mykofenolan mofetylu. Wśród schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej, zgodnie z danymi z badania ankietowego [1] dla terapii azatiopryną wskazywano najdłuższy czas stosowania leku. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że poza wlewami IVIG, rytuksymabem, cyklosporyną i wlewami GKS wszystkie stosowane interwencje (leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy) mają bardzo zbliżony koszt i wybór konkretnego schematu ma znaczenie drugorzędne [10].

Ponieważ kwestia dawkowania preparatów uzupełniających i przerywania/kontynuacji terapii nie jest jednoznaczna, a ponadto leczenie dodatkowe stosowane było w obu porównywanych grupach (ELT i BSC), przyjęto upraszczające założenia, które z dużym prawdopodobieństwem zwiększają różnicę kosztów pomiędzy porównywanymi schematami (założenie konserwatywne). Założono wprawdzie, że pacjenci stosujący eltrombopag nie korzystają z innych leków stosowanych w ITP (co wpływa na zaniżenie kosztów terapii ocenianej), jednak równocześnie przyjęto, że terapia pacjentów z ramienia komparatora oparta jest o możliwie tanią interwencję (pomimo dopuszczenia w badaniu zastosowania droższych schematów). Różnica kosztów przy tych założeniach – w kontekście faktu, że wielu pacjentów w grupie eltrombopagu zrezygnowało z dodatkowych leków lub zmniejszyło ich dawkę, wydaje się być maksymalnie wysoka.

Dla rytuksymabu przyjęto, że jest on podawany w schemacie najczęściej wykorzystywanym w badaniach włączonych do analizy klinicznej, tj. cyklu 4 wlewów w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała pacjenta [2].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego – NFZ i pacjenci w przypadku współpłacenia za leki. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Pomińnięte koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie ze względu na charakter porównywanych interwencji należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie ma wpływu na ostateczny wynik analizy.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę ekonomiczną przedstawiono w horyzoncie czasowym wynoszącym 10 lat. Jest to horyzont, przy którym wyniki skuteczności leków muszą być ekstrapolowane z wyników krótkoterminowych. Pozwala on jednak ocenić efekty działania terapii ujawniające się w dłuższej perspektywie stosowania analizowanych leków. Dodatkowo przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości obliczenia dla horyzontu 24 tygodni, 2 lat (dla porównania z RTX, jest to czas opisujący przeciętną odpowiedź na RTX) i horyzontu dożywotniego. 24 tygodnie to okres, dla którego odnaleziono dane pierwotne o efektywności eltrombopagu i romiplostymu. 2 lata to okres, który wydaje się być najbardziej odpowiedni jako średni czas, w którym występuje odpowiedź na rytuksymab. Ocena w horyzoncie dożywotnim wymaga ekstrapolowania bardzo odległych wyników klinicznych, dlatego wykorzystana została jedynie w ramach analizy wrażliwości.

2.7. Pomiar efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- uzyskanie odpowiedzi na leczenie,
- występowanie krwawień,
- jakość życia pacjentów,
- zastosowanie leczenia ratunkowego.

Prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów odpowiedzi modelowane było w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej [2]. Ze względu jednak na różne definicje tej odpowiedzi i utrudnione możliwości skojarzenia konkretnych punktów końcowych z ryzykiem krwawień, w analizie ekonomicznej wykorzystano bezpośrednio wyniki badań opisujących odsetek pacjentów odpowiadających na terapię w poszczególnych okresach czasu.

Częstość występowania krwawień oceniana była w analizie klinicznej, jednak nie było możliwe na podstawie wyników tego opracowania określenie zależności pomiędzy krwawieniami a odpowiedzią na leczenie rozumianą jako odpowiedni poziom płytek na danym etapie leczenia. Z tego powodu, dla możliwości modelowania wyników klinicznych w horyzoncie przekraczającym horyzont badań

przeprowadzono niezależne obliczenia. Występowanie krwawień w modelu uzależnione jest od uzyskania przez pacjenta odpowiedzi na leczenie. Prawdopodobieństwo krwawienia w zależności od liczby płytek we krwi wyznaczone zostało na podstawie badań raportujących wyniki pacjentów z określonym poziomem płytek we krwi. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 3.2.3

Jakość życia pacjentów związana z przebiegiem choroby uwzględniona została poprzez przypisanie odpowiednich wartości użyteczności do stanów uwzględnionych w modelu. Wartości te przyjęto na podstawie wyników badań odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz informacji medycznych. Szczegółową analizę źródeł danych i uzasadnienie przyjętych założeń opisano w rozdziale 3.4.

Częstość stosowania leczenia ratunkowego w modelu uzależniono od odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako występowanie u pacjenta poziomu płytek powyżej 50 tys./mcl krwi). Dane dla tego parametru określono na oceny raportu HTA dla eltrombopagu przeprowadzonej dla NICE [12].

Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.
Źródła danych o efektach zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Źródło danych
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	Badania włączone do analizy klinicznej [2], w tym dane przekazane przez Zamawiającego
Występowanie krwawień	Dane uzyskane od Zamawiającego, badania odnalezione w wyniku przeszukania baz danych [13–16]
Jakość życia (użyteczności stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu)	Badania odnalezione w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej [17–22]
Zastosowanie leczenia ratunkowego	Ocena raportu HTA dla eltrombopagu dla NICE [12]

2.8. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika koszty terapii porównywanymi preparatami oraz koszty monitorowania i leczenia powikłań ITP. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich.

Ostatecznie, w ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty świadczeń związanych z terapią (wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje),
- koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia),
- koszty leczenia ratunkowego.

Uzupełniając w modelu uwzględniono ponadto koszty leczenia ratunkowego. Ze względu na szeroki zakres możliwych interwencji, jakie były dopuszczalne przy definicji tego punktu końcowego.

Koszty takiego leczenia określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w listopadzie/grudniu 2013 roku [1] na podstawie odpowiedzi na pytanie o zastosowane procedury u leczonych przez nich pacjentów z małopłytkowością po niepowodzeniu splenektomii.

Koszty preparatu Revolade® (eltrombopag) uzyskano od Zamawiającego, koszt opakowania preparatu Nplate® (romiplostym) oszacowano na podstawie danych z przetargów szpitalnych [23–25].

Koszty leczenia w ramieniu BSC oraz po rozpoczęciu kolejnej terapii w przypadku niepowodzenia pierwszej interwencji (w wariantach obliczeń, w których umożliwiono włączanie 2. i 3. opcji leczenia) ustalono na poziomie kosztu leczenia azatiopryną, zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [26]. Również koszt rytuksymabu określono w oparciu o to obwieszczenie, pomimo faktu, że lek nie jest systemowo refundowany we wskazaniu plamica małopłytkowa. Preparat dostępny jest najprawdopodobniej w ramach chemioterapii niestandardowej i dla potrzeb analizy założono, że poziom jego finansowania w ramach tego rozwiązania jest identyczny jak finansowanie rytuksymabu w programach lekowych dla tego leku (leczenie chłoniaków złośliwych i reumatoidalnego zapalenia stawów).

Koszty realizacji świadczeń związanych z terapią w ramach programu lekowego ustalono na podstawie projektu programu leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej eltrombopagiem (zamieszczony w analizie wpływu na budżet [10]) oraz w przypadku romiplostymu - projektu terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej [11] z roku 2011. Dla interwencji aktualnie dostępnych w ramach systemu finansowania publicznego wyceny wykorzystanych świadczeń określono w odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ [27–29].

Dane dotyczące leczenia powikłań ITP – tj. różnego rodzaju krwawień określono na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów w roku 2009 [30]. Uzyskane z ankiety częstości występowania poszczególnych typów krwawień występujących w ITP powiązano z odpowiadającymi im grupami JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów).

Dane dotyczące leczenia ratunkowego uzyskano z badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów w roku 2013 [1].

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z poważnymi krwawieniami i z leczeniem ratunkowym ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Ceny leków uzyskano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia [26]. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych dla poszczególnych sposobów leczenia krwawień przedstawiono w rozdziale 3.3.

2.10. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 111 381 zł (PKB na jednego mieszkańca w latach 2009–2011 wyniosło 37 127 zł [31]).

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 350 000 zł.

2.11. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych (LY, QALY) zgodnie z wymogami wytycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych). [32] Implementowane w modelu stopy dyskontowania to 5% rocznie dla wyników ekonomicznych i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono następujące opcje dyskontowania: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 5% zarówno dla kosztów jak i dla efektów zdrowotnych. Zestaw ten zgodny jest z wymogami AOTM [32] i wymogami z Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz składanych z wnioskiem refundacyjnym [33]

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) jest metodą pozwalającą na ocenę wiarygodności uzyskiwanych wyników analizy. Polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich dla nich rozkładów, a następnie wielokrotne powtarzanie symulacji dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych.

Dla poszczególnych parametrów wartość średnią ich rozkładów przyjęto na poziomie wyjściowej wartości danego parametru.

Dla parametrów efektywności przyjęto rozkład Beta z odchyleniem standardowym wynoszącym 10% wartości średniej modelowanego parametru.

Dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład Gamma z odchyleniem standardowym równym 10% średniej wartości kosztu.

Dla parametrów związanych z oceną jakości życia pacjentów przyjęto rozkład log normalny ucięty do przedziału [0,1]. W przypadku, gdy nie było dostępnych danych o odchyleniu standardowym poszczególnych parametrów przyjmowano je na poziomie równym 10% wartości danego parametru.

Zestawienie wszystkich parametrów i rozkładów im przypisanych wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) zamieszczono w aneksie.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości w analizie przedstawiono zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości stopy dyskontowej i parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu (charakterystyka populacji i siły interwencji).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- roczną stopę dyskontową równą:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (wariant 1a),
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (wariant 1b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (wariant 1c),
- prawdopodobieństwo krwawień z opracowania Cohen 2000 [14] (wariant 2),
- wartości użyteczności na podstawie artykułu Szende 2010 [20] (wariant 3a)

- za krwawienie w stopniu 4 na skali WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) przyjmuje się krwawienie wewnątrzczaszkowe (wariant 4),
- 1%-prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie na cykl symulacji (wariant 5), tylko dla porównania ELT vs ROM
- świadczenia programu lekowego w terapii ROM ograniczają się do jednej hospitalizacji jednodniowej raz na 4 tygodnie (w wariantu podstawowym – świadczenie hospitalizacji jednodniowej realizowane jest raz na tydzień) (wariant 6), tylko dla porównania ELT vs ROM

- horyzont czasowy równy:
 - 24 tygodnie (Wariant 8a),
 - dożywotni (wariant 8b),
 - 2 lata (wariant 8c), tylko dla porównania ELT vs RTX,
- prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego:
 - jak dla państw z PKB per capita > 20 tys. £ (Wariant 9a)
 - jak dla analizy Nplate zgodnie z danymi z raportu dla eltrombopagu złożonego do NICE [12] (Wariant 9b)
- koszt leczenia ratunkowego:
 - określony na podstawie minimalnego kosztu dla interwencji zastosowanych jako leczenie ratunkowe wskazanych w badaniu ankietowym, tj. kosztu podania 2 jednostek koncentratu płytek krwi (Wariant 10a)
 - określony na podstawie maksymalnego kosztu dla interwencji zastosowanych jako leczenie ratunkowe wskazanych w badaniu ankietowym tj. wlewu immunoglobulin (Wariant 10b)
- dopuszczalne linie terapii
 - Dopuszczalna 1 linia leczenia po niepowodzeniu pierwszej terapii, leczenie w ramach BSC, założone nowe odpowiedzi pacjentów na terapię 2. linii (Wariant 11a)
 - Dopuszczalne do 2 linii leczenia po niepowodzeniu pierwszej terapii, obie dodatkowe linie obejmują leczenie BSC, założona możliwość uzyskania nowych odpowiedzi na terapię 2. lub 3. linii.

Zestawienie parametrów dla analizy wrażliwości przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość / opis				
Stopy dyskontowe	-	Wyniki kliniczne			Wyniki ekonomiczne	
	Podstawowy	3,5%			5,0%	
	Wariant 1a	0%			0%	
	Wariant 1b	0%			5%	
	Wariant 1c	5%			5%	
Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl	Podstawowy	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		■	■	■	■	■
	Wariant 2	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■
Użyteczności	Podstawowy	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie		Krwawienia lub powikłania	
		0,62	0,58		0,48	
	Wariant 3a	0,83	0,81		0,39	
Krwawienie WHO 4 = krwawienie wewnątrzczaszkowe	Podstawowy	Koszt krwawienia WHO 4			Odsetek powikłań po krwawieniu WHO 4	
		NFZ: 4440,60 zł; NFZ + pacjent: 4476,96 zł			■	
	Wariant 4	NFZ: 8847,12 zł; NFZ + pacjent: 8847,12 zł			■	
Utrata odpowiedzi na leczenie	Podstawowy	Brak utraty odpowiedzi (poza wystąpieniem poważnych krwawień)				
	Wariant 5	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami – 1% w każdym cyklu				
Świadczenia TPZ w terapii ROM	Podstawowy	Hospitalizacja jednodniowa 1 raz na tydzień				
	Wariant 6	Hospitalizacja jednodniowa 1 raz na 4 tygodnie ²				
Dawka ROM na kg masy ciała	Podstawowy	■				
	Wariant 7	■				
Horyzont	Podstawowy	10 lat				
	Wariant 8a	24 tygodnie				
	Wariant 8b	Dożywotni				
	Wariant 8c	2 lata				
	Prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego	Podstawowy	Odpowiedź na leczenie			Brak odpowiedzi na leczenie
		■			■	
Wariant 9a		■			■	
	Wariant 9b	■			■	
Koszt leczenia ratunkowego	Podstawowy	■				
	Wariant 10a	■				

Parametr	Wariant	Wartość / opis
	Wariant 10b	
	Podstawowy	Dopuszczalna tylko 1 linia terapii
Dopuszczalne linie terapii	Wariant 11a	Po niepowodzeniu – dopuszczalna 1 terapia BSC (nowe odpowiedzi)
	Wariant 11b	Po niepowodzeniu – dopuszczalna 1 terapia BSC (nowe odpowiedzi)

1) pp = poziom płytek; 2) po ustabilizowaniu dawki

2.13. Korekta połowy cyklu

W analizie uwzględniono korektę połowy cyklu jedynie dla efektów zdrowotnych. Nie uwzględniono korekty połowy cyklu dla kosztów ze względu na znaczne różnice pomiędzy średnim kosztem w kolejnych cyklach w modelu (koszt w pierwszym cyklu jest znacząco wyższy niż w średni koszt w kolejnych cyklach w związku z faktem naliczania dla wszystkich pacjentów kosztów leków innowacyjnych). W szczególności, całkowity koszt podania rytuksymabu realizowany jest w pierwszym cyklu. Uwzględnienie jedynie połowy kosztu (wynikające z korekty połowy cyklu) przypisanego do pierwszego cyklu w modelu w sposób nieuzasadniony prowadziłyby do zaniżenia kosztów terapii.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że ze względu na relatywnie krótki cykl zastosowany w modelu, tj. 4 tygodnie, korekta cyklu ma znaczenie drugorzędne, ponieważ ewentualne przesunięcia w okresie uzyskiwania efektów zdrowotnych i naliczania kosztów są niewielkie.

3. DANE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

3.1. Dane dotyczące populacji

Na podstawie danych o populacji uwzględnionej w dostępnych opracowaniach badań klinicznych dotyczących ELT oceniono średni wiek pacjentów na [REDACTED]

Z badań klinicznych dotyczących badanej interwencji ustalono odsetek mężczyzn w modelowanej populacji na poziomie [REDACTED]

Dla obliczeń przyjęto następujące założenia dotyczące charakterystyki pacjentów:

- średnia masa ciała pacjentów – [REDACTED] kg,
- średnia powierzchnia ciała pacjentów – [REDACTED] m².

Wartości te ustalono na poziomie powszechnie stosowanym w analizach farmakoekonomicznych. Średnia masa ciała ustalona na poziomie [REDACTED] kg odpowiada oszacowaniom średniej masy ciała w populacji osób dorosłych w Polsce w oparciu o dane [REDACTED]

W analizie nie uwzględniano innych charakterystyk początkowych pacjentów takich, jak np. początkowy poziom płytek krwi czy choroby współistniejące.

3.2. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

Na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [2] określono skuteczność porównywanych interwencji w terapii małopłytkowości w analizowanej populacji. Dla oceny skuteczności terapii eltrombopagiem i BSC wykorzystano dane z tych badań przekazane przez Zamawiającego.

3.2.1. Odpowiedź na leczenie

3.2.1.1. Eltrombopag

Analiza skuteczności ELT oparta została o 3 badania randomizowane (Bussel 2007 [37–49], Bussel 2009 [38–48, 50, 51], RAISE [38, 40–48, 52–63]) włączone do analizy klinicznej [2]. Szczegółowa charakterystyka tych badań przedstawiona została w tejże analizie.

Kumulacja wyników tych badań wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów stosujących ELT odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo – w populacji po splenektomii wskazane zostało, że stosowanie eltrombopagu wiąże się ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:

- po 6 tygodniach terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]),
- co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = 6,02 [1,31; 27,57]),
- trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]).

Tabela 3. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH†
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii							
Bussel 2007 ^a	PLT > 50 tys./mm ³	6	16/26 (62)	2/14 (14)	4,31 [1,15; 16,10]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm ³	6	19/31 (62)	2/14 (15)	4,29 [1,15; 15,95]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Metaanaliza	x	6	35/57 (61)	4/28 (14)	4,30 [1,69; 10,90]	NNT = 3 [2; 4]	0,997
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania							
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³	26	BD/50	BD/21	OR^b = 6,02 [1,31; 27,57]	BD	0,002
Odpowiedź trwała lub przejściowa							
RAISE ^c	Trwała lub przejściowa	26	26/37 (70)	2/12 (17)	4,22 [1,17; 15,20]	NNT = 2 [2; 4]	BD
Odpowiedź trwała							
RAISE ^c	Trwała	26	19/37 (51)	1/12 (8)	6,16 [0,92; 41,30]	NNT = 3 [2; 5]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wynik sumowano dla dawek 50 i 75 mg.

b) OR [99% CI] – podany przez autorów publikacji sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów,

c) analiza *post-hoc*; PP.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dane o odpowiedzi pacjentów w 6 tygodniu leczenia. W celu dopasowania powyższych informacji do struktury modelu obliczeniowego niniejszej analizy, przyjęto, że zestawiona powyżej efektywność ELT odpowiada odpowiedzi na leczenie w 2 cyklu, przy czym koszty terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli po 6 tygodniach terapii nie są już naliczane.

Dodatkowo dla oceny liczby pacjentów, którzy odpowiadają na terapię po 4. tygodniu leczenia wykorzystano dane otrzymane od Zamawiającego zestawione poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów odpowiadających na terapię w poszczególnych etapach leczenia – pacjenci po splenektomii, dane dostarczone przez Zamawiającego

	ELT				BSC		
	Bussel 2007 50	Bussel 2007 75	Bussel 2009	RAISE	Bussel 2007	Bussel 2009	RAISE
N	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 1	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 2	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 3	■	■	■	■	■	■	■

	ELT				BSC		
	Bussel 2007 50	Bussel 2007 75	Bussel 2009	RAISE	Bussel 2007	Bussel 2009	RAISE
Tydzień 4	■	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź po 4 tygodniach		■				■	

Dodatkowo analizie poddano również wyniki badania RAISE [64], w którym oceniana była efektywność ELT w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym. Analiza skuteczności ELT przeprowadzona w ramach tego badania posłużyła w sposób pośredni do określenia efektywności leku w przedłużonym horyzoncie czasowym. Odsetek pacjentów, u których poziom płytek we krwi znajdował się w zakresie 50–400 tys. na μl krwi utrzymywał się na względnie stałym poziomie w trakcie badania. Na stabilność uzyskiwanych wyników klinicznych po zastosowaniu ELT wskazują też wyniki 3-letniego obserwacyjnego badania opisanego w publikacji Kovaleva 2011 [65]. W związku z raportowanymi wynikami o utrzymywaniu właściwego poziomu płytek przez pacjentów otrzymujących ELT w długim okresie, w podstawowym wariancie analizy założono, że niezwiązane z krwawieniami ryzyko utraty odpowiedzi przez pacjentów leczonych ELT jest zerowe. Tym samym, w głównym wariancie niniejszego opracowania przyjęto, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, pod warunkiem, że nie wystąpią u nich krwawienia, zachowują stabilny poziom płytek do końca założonego horyzontu analizy lub do zgonu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono wariant dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (wariant 5 analizy wrażliwości).

Charakterystyka skuteczności ELT z badania RAISE [64] została zamieszczona w tabeli poniżej. (Tabela 5)

Tabela 5.
Charakterystyka skuteczności ELT badanie RAISE

Czas oceny odpowiedzi	Odpowiedź [%]
4 tygodnie	■
6 tygodni	■
10 tygodni	■
14 tygodni	■
18 tygodni	■
22 tygodnie	■
26 tygodni	■
Średnia	■

3.2.1.2. Romiplostym

Analiza skuteczności ROM została przeprowadzona w oparciu o wyniki jedyne odnalezionego ramach analizy klinicznej [2] badania randomizowanego Kuter 2008 [15] oceniającego efektywność tego leku. Zestawienie parametrów opisujących odpowiedź na leczenie romiplostymem z analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD/ NNT [95%CI]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź ogółem (trwała lub przejściowa)	24	33/42 (79)	0/21 (0)	34,28 [2,20; 533,41]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001
Odpowiedź trwała^a	24	16/42 (38)	0/21 (0)	16,88 [1,06; 268,42]	NNT = 3 [2; 5]	0,0013
Odpowiedź przejściowa	24	17/42 (40)	0/21 (0)	17,91 [1,13; 284,00]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Odpowiedź trwała ± terapia ratunkowa	24	19/42 (45)	1/21 (5)	9,50 [1,36; 66,20]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Odpowiedź trwała + stała dawka terapii	24	13/42 (31)	0/21 (0)	13,81 [0,86; 221,67]	NNT = 4 [3; 7]	0,0046

† wartość p raportowana przez autorów badania

a) w analizie punktu końcowego nie uwzględniano pacjentów, u których stosowano terapię ratunkową

Ze względu na fakt, że odpowiedź na leczenie zdefiniowana została w badaniu Kuter 2008 [15] odmiennie niż w badaniach oceniających efektywność ELT (na ocenę odpowiedzi składała się charakterystyka poziomu płytek w okresie 8 ostatnich tygodni badania (tygodnie 18-25)), nie wykorzystano podanych w publikacji odsetków osób, u których wystąpiła przejściowa lub trwała odpowiedź. Wykorzystane zostały natomiast zamieszczone na wykresach w publikacji FDA [66] opartej o wyniki pacjentów z badania Kuter 2008 [15].

Wykresy zamieszczone w opracowaniu FDA [66] pozwoliły na oznaczenie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 4, 8 i 12 tygodniu terapii (odpowiedź zdefiniowana jako uzyskanie poziomu płytek wyższego niż 50 tys. na ml krwi). Odsetek ten pozostawał na względnie stabilnym poziomie w kolejnych tygodniach terapii. Należy zauważyć, że odsetek pacjentów po splenektomii, którzy odpowiedzieli na terapię po 8 tygodniach leczenia był niższy niż odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 4 tygodniach terapii. Ze względu na zastosowane w modelu założenie, zgodnie z którym odpowiedź (o ile nie wystąpią krwawienia) jest trwała, jako odsetek odpowiadających po 8 tygodniach przyjęto odsetek zanotowany w 4 tygodniu terapii (minimalna różnica zaimplementowanej wartości, założenie konserwatywne).

Zestawienie wyników uzyskiwanych przez pacjentów w badaniu Kuter 2008 na podstawie publikacji FDA zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Odsetki pacjentów, którzy uzyskiwali poziom płytek we krwi powyżej 50 tys. na μ l - badanie Kuter 2008

Grupa	Odpowiedź		
	4 tygodnie	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci po splenektomii	0,55	0,52	0,68

Zestawienie zaimplementowanych w modelu wartości, które charakteryzują prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (osiągnięcie poziomu płytek we krwi powyżej 50 tys. na μ l) zostało zamieszczone w tabeli poniżej (Tabela 9).

Dodatkowo ocena rozkładu obserwowanego w populacji poziomu płytek pozwoliła na stwierdzenie, że odsetek osób, które odpowiadają na terapię ROM stabilizuje się na poziomie ok. 70% i utrzymuje się na tym poziomie do końca badania. Wyniki te stanowią podstawę do założenia, że u pacjentów poddanych terapii ROM, u których wystąpi odpowiedź na leczenie, poziom płytek utrzymuje się powyżej założonej wartości granicznej 50 tys. płytek na μ l krwi (podobne wnioski wynikają z danych opisanych w publikacji Kovaleva 2011 [65]). W podstawowym wariancie analizy prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi ustalone zostało, podobnie jak w przypadku ELT, na poziomie zerowym. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono wariant dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (wariant 5 analizy wrażliwości).

Brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy ROM i ELT sprawia, że wyniki zestawienia kosztów i efektywności ELT i ROM należy traktować ze szczególną ostrożnością. W szczególności wydaje się nieuprawnione przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności analizowanych opcji terapeutycznych. W związku z powyższym przeprowadzono jedynie analizę kosztów-konsekwencji zestawiającą ze sobą wyniki kliniczne i ekonomiczne stosowania obu terapii oraz analizę minimalizacji kosztów przy założeniu równej efektywności rozważanych leków.

3.2.1.3. Opieka standardowa

Założono, że efektywność charakteryzująca terapię standardową jest równa efektywności placebo. Założenie to związane jest z faktem, że część pacjentów w grupie placebo w uwzględnionych w analizie efektywności badaniach randomizowanych (Bussel 2007 [34], Bussel 2009 [16], Kuter 2008 [15]) stosowała w trakcie terapii standardowo przyjmowane leki podwyższające poziom płytek we krwi (głównie sterydy). Dodatkowo, na podstawie konsultacji ze specjalistą z dziedziny hematologii [67] i badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów można wnioskować o stosunkowo niskiej efektywności terapii standardowej.

Ocena efektywności terapii standardowej dokonana została w oparciu o badania porównujące tę opcję z terapią ELT (Bussel 2007, Bussel 2009), zgodnie z wynikami analizy klinicznej [2] – odpowiedź po 6 tygodniach leczenia (patrz Tabela 3). Dodatkowo, w analizie, podobnie jak dla oceny efektywności

eltrombopagu, wykorzystano dane otrzymane od Zamawiającego dotyczące odpowiedzi po 4 tygodniu terapii (patrz Tabela 4).

Dodatkowo, podobnie jak w przypadku eltrombopagu i romiplostymu założono, że w grupie pacjentów, która uzyskała odpowiedź na leczenie terapią standardową, poziom płytek pozostaje powyżej założonej wartości 50 tys. na μl w założonym horyzoncie analizy (z wyłączeniem pacjentów, u których wystąpią krwawienia). Założenie to uzasadnione może być na podstawie danych z badania Kuter 2008 [15] – przedstawiony na wykresie rozkład wartości uzyskiwanego przez analizowaną populację poziomu płytek utrzymywał się przez cały okres badania na stałym poziomie. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono wariant dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (Wariant 5).

3.2.1.4. Rytuksymab

Ocena efektywności rytuksymabu jest bardzo utrudniona. Lek nie był analizowany w badaniach randomizowanych, a w dostępnych opracowaniach definicje odpowiedzi na leczenie rytuksymabem różnią się znacząco pomiędzy sobą, jak również są odmienne od definicji charakteryzujących odpowiedź eltrombopagiem, romiplostymem lub BSC. Pomimo tego, w kontekście wątpliwości dotyczących braku porównania agonistów trombopoetyny z rytuksymabem formułowanych przez AOTM [68, 69] zdecydowano się przeprowadzić uproszczoną ocenę efektywności leku.

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie zestawione w analizie klinicznej przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do odpowiedzi sumarycznej (nRCT – populacja po splenektomii)

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi sumarycznej	n	N	% pacjentów z odpowiedzią
Case 2005	PR: PLT > 50 tys./ mm^3 CR: PLT > 150 tys./ mm^3	PR + CR	13	22	59
Cooper 2004	PR: PLT > 50 tys./ mm^3 dwa razy w odstępie tygodnia CR: PLT > 150 tys./ mm^3 dwa razy w odstępie tygodnia	PR + CR	15	31	48
	MR: wzrost PLT do < 50 tys./ mm^3 i brak potrzeby kontynuacji leczenia PR: PLT > 50 tys./ mm^3 CR: PLT > 100 tys./ mm^3	MR +PR +CR	6 ^a	11	55
Cervinek 2010	bd	PR + CR	10	17	59
Garcia-Chavez 2007	MR: PLT > 30 tys./ mm^3 PR: PLT > 50 tys./ mm^3 CR: PLT > 100 tys./ mm^3	MR + PR + CR	14	18	78
Giagounidis 2002	MR: PLT > 30 tys./ mm^3 przez 10–30 dni PR: PLT > 30 tys./ mm^3 przez >30 dni CR: normalizacja PLT >30 dni	MR + PR + CR	9	12	75
Mahevas 2013	CR: PLT >100 tys./ mm^3 PR: PLT >30 tys./ mm^3 z podwojeniem początkowej ilości PLT	PR + CR	6	13	46

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi sumarycznej	n	N	% pacjentów z odpowiedzią
Pasa 2009	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ^{3b}	MR + PR + CR	14	17	82
Shanafelt 2003	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	5	10	50
Łącznie	Mediana odpowiedzi sumarycznej				59
	Średnia ważona odpowiedzi sumarycznej				61

a) wyniki dla pacjentów z ośrodka włoskiego raportowane w publikacjach dodatkowych Stasi 2001 i 2002

b) w dwukrotnym pomiarze w ostępie tygodnia.

W analizie uwzględniono średnią ważoną odpowiedzi sumarycznej i przyjęto, że będzie opowiadać definicji odpowiedzi założonej w modelu (poziom płytek powyżej 50 tys./mcl krwi). Należy zwrócić uwagę, że jest to wyłącznie założenie techniczne, w rzeczywistości u pacjentów występowały – poza wskazanym – również zupełnie różne punkty końcowe (poziom płytek powyżej 30 tys./mcl krwi, >100 tys./mcl krwi i inne).

Na podstawie danych z analizy klinicznej [2] przyjęto ponadto, że odpowiedź na leczenie ma miejsce ok. 12 tygodnia leczenia (3 cykl) – mediana czasu uzyskania odpowiedzi w badaniach wynosiła 11 i 14 tygodni.

Znacznie trudniej było określić czas utrzymywania się u pacjentów odpowiedź na leczenie – mediana w badaniach wahała się od kilku do kilkudziesięciu miesięcy, u wielu pacjentów utrzymywała się w momencie zakończenia badania, różniła się ponadto w zależności od definicji odpowiedzi. W badaniach, w których odpowiedź definiowano jako odpowiedź sumaryczną, u większości pacjentów utrzymywała się w okresie badania i mediana pozwalała określić, że odpowiedź utrzymywała się dłużej niż 11 miesięcy. W analizie przyjęto, że odpowiedź na leczenie rytuksymabem obejmuje okres 2 lat po podaniu leku (26 cykli w modelu, w pierwszych cyklach oczekuje się na odpowiedź), przy czym niepewność dotycząca tego parametru w kontekście wyjątkowo ograniczonych danych jest bardzo duża.

3.2.1.5. Zestawienie zbiorcze (ELT, ROM, BSC)

Poniżej zestawione zostały zaimplementowane w modelu prawdopodobieństwa osiągnięcia przez pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami poziomu płytek powyżej 50 tys. na μ l krwi.

Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w kolejnych tygodniach terapii dotyczą tych z pacjentów, którzy wcześniej nie uzyskali założonego poziomu płytek we krwi. W podstawowym wariantcie analizy przyjęte zostało ponadto, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dowolną terapią, nie tracą tej odpowiedzi w założonym horyzoncie czasowym (za wyjątkiem sytuacji, w której wystąpi u nich krwawienie).

Tabela 9.
Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek powyżej 50 tys. na μ l

Kategoria odpowiedzi	Eltrombopag	Romiplostym	BSC	Rytuksymab
Odpowiedź – 1 cykl terapii	■	■	■	■
Odpowiedź – 2 cykl terapii	■	■	■	■
Odpowiedź – 3 cykl terapii ¹	■	■	■	■
Nowa odpowiedź w 2. cyklu terapii	■	■	■	■
Nowa odpowiedź w 3. cyklu terapii ²	■	■	■	■

1) dla terapii ELT i BSC zakłada się, że wyniki powyżej 6 tygodnia są identyczne z wynikami po 6 tygodniach; 2) pod warunkiem, że odpowiedź nie została uzyskana wcześniej; 3) założony odsetek odpowiedzi z 4 tygodnia terapii

3.2.2. Występowanie działań niepożądanych

W oparciu o wyniki analiz przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej [2] założono, że pomiędzy porównywanymi interwencjami nie występują różnice w częstości występowania działań niepożądanych. W przeglądzie systematycznym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych pomiędzy pacjentami w grupie ELT i w grupie stosującej placebo, a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej ROM i w grupie stosującej placebo. Zależności te nie implikują braku istotnych różnic pomiędzy ELT i ROM, jednak ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego pomiędzy ELT i ROM konieczne było przyjęcie pewnego założenia o profilu bezpieczeństwa obu terapii.

Ze względu na brak możliwości porównania profilu bezpieczeństwa agonistów trombopoetyny i rytuksymabu, także dla tego leku przyjęto techniczne założenie o braku różnic w występowaniu działań niepożądanych.

Założenie to pozwoliło na przyjęcie, że koszty terapii działań niepożądanych nie należą do kategorii kosztów różnicujących, oraz że obniżenie jakości życia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych porównywanych opcji leczenia również nie prowadzi do różnic pomiędzy opcjami. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wpływ działań niepożądanych na koszty terapii małopłytkowości i na użyteczność przypisywaną pacjentom poddawanyemu leczeniu nie został uwzględniony.

3.2.3. Występowanie krwawień

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna może, zwłaszcza przy niskim poziomie płytek, wiązać się z występowaniem różnego rodzaju krwawień. Obecność krwawień, zależnie od ich ciężkości, powoduje z kolei obniżenie jakości życia chorych. Częstość występowania krwawień w ITP oraz ich stopień według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) przedstawiono poniżej (Tabela 10). Dane te zostały opracowane na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród lekarzy hematologów. Dane wyznaczono przyjmując średnią ważoną wyników (waga na podstawie

ilości pacjentów prowadzonych przez danego lekarza uczestniczącego w badaniu ankietowym) dla poszczególnych rodzajów krwawień występujących w ITP. Dane dotyczące stopnia w skali WHO wyznaczono na podstawie rankingu częstości odpowiedzi.

Klasyfikacja WHO stopnia krwawień wymienia 5 stopni ciężkości krwawień:

1. Stopień 0 – brak krwawień,
2. Stopień 1 – krwawienia, wybroczyny podskórne,
3. Stopień 2 – umiarkowana utrata krwi,
4. Stopień 3 – duża utrata krwi, wymagana transfuzja,
5. Stopień 4 – wyniszczająca utrata krwi, wymagana transfuzja, może prowadzić do zgonu.

Tabela 10.
Rodzaje krwawień w ITP skategoryzowane pod względem odsetek występowania i klasyfikacji ciężkości wg. WHO (wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów)

Rodzaj krwawienia	Odsetek pacjentów z danym krwawieniem w ciągu roku	Stopień WHO ¹
Krwawienia do mięśni	█	2
Krwawienia do skóry lub błon śluzowych	█	2
Krwawienia śluzówkowe	█	3 lub 4
Krwawienia wewnątrzczaszkowe	█	2
Krwawienia tkanek oka	█	2
Krwiak opłucnej	█	2
Krwiak osierdzia	█	2
Krwiak otrzewnej	█	2
Krwiak śródstawowy	█	2
Krwawienie z rany pooperacyjnej	█	2 lub 3
Nadmierna okołozabiegowa utrata krwi	█	3
Krwawienie pourazowe, niewspółmierne do ciężkości urazu	█	2

1) najczęstsza odpowiedź

W analizie modelowano wyłącznie wystąpienie krwawień poważnych, tj. krwawień stopnia 3 lub 4 na skali WHO. Krwawienia takie mogą wiązać się z zagrożeniem życia, długą hospitalizacją i wieloletnimi powikłaniami. Krwawienia o mniejszym nasileniu, choć również mają wpływ na jakość życia pacjentów, nie są w modelu odrębnie rozpatrywane.

Analiza częstości występowania krwawień na potrzeby modelu została oparta o wyniki badań RAISE [64] i EXTEND [70] zamieszczone w danych dostarczonych przez Zamawiającego (dane nieopublikowane). [13] Dodatkowo, w ramach niesystematycznych przeszukiwań baz informacji medycznych odnaleziono publikację Cohen 2000 [14], na podstawie której dodatkowo obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień u chorych z małopłytkowością. Dla uzupełnienia powyższych danych oszacowano ponadto ryzyko wystąpienia krwotoków w populacji osób

z małopłytkowością na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego (Kuter 2008 [15] Bussel 2009 [16]). Szczegółowy opis obliczeń zamieszczony został w rozdziale (4.3.2).

3.2.4. Leczenie ratunkowe

Częstość stosowania leczenia ratunkowego w badaniach klinicznych i w analizie klinicznej oceniana była w odniesieniu do konkretnych interwencji. Jednak przez wzgląd na konieczność estymowania wieloletnich wyników leczenia, konieczne było określenie relacji pomiędzy korzystaniem z leczenia ratunkowego a faktem uzyskania odpowiedzi w miejsce relacji pomiędzy leczeniem ratunkowym a konkretną interwencją (podobnie jak w przypadku krwawień). Horyzont objęty badaniami obejmował bowiem okres dostosowywania terapii, w którym to okresie ryzyko krwawień lub konieczności zastosowania jest najprawdopodobniej inne niż w sytuacji ustabilizowania się poziomu płytek, który stanowi większość horyzontu analizy.

Dane o prawdopodobieństwie zastosowania leczenia ratunkowego w zależności od poziomu płytek określono na podstawie analizy raportu HTA dla eltrombopagu przygotowanego dla NICE [12]. Zgodnie z informacjami z tego raportu, częstość leczenia ratunkowego (dla cykli 4-tygodniowych) w państwach, w których poziom PKB per capita przekraczał 20 000 £ wynosiła 31,9% w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie (poziom płytek poniżej 50 tys./mcl krwi) i 4,6% w przypadku pacjentów z poziomem płytek wyższym niż 50 tys./mcl krwi w badaniach RAISE i EXTEND u pacjentów po splenektomii. W analizie zwrócono jednak uwagę, że częstość stosowania leczenia ratunkowego jest niższa w państwach z niższym PKB per capita i że w populacji z państw najbogatszych była ona o 50% wyższa niż w populacji ogólnej z badania RAISE. Na tej podstawie, przy znanej liczbie pacjentów z poszczególnych grup państw w badaniu RAISE podjęto próbę oszacowania częstości krwawień w zależności od odpowiedzi w państwach o PKB per capita niższym niż 20 tys. £ i tak oszacowane wartości zastosowano w modelu (Tabela 11).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano zestaw parametrów opisujących częstość leczenia ratunkowego z raportu HTA dla romiplostymu złożonego do NICE przedstawione w analizie raportu dla eltrombopagu [12].

Tabela 11.
Częstość wykorzystywania leczenia ratunkowego w zależności od odpowiedzi na leczenie

	Liczba pacjentów	Poziom płytek <50 tys./mcl krwi	Poziom płytek ≥50 tys./mcl krwi
Państwa z PKB per capita > 20 tys. £	54 ^a	31,9%	4,6%
Wszystkie państwa	135	21,3% ^b	3,1% ^b
Państwa z PKB per capita <20 tys. £	81	14,2% ^b	2,0% ^b
Analiza dla romiplostymu	-	68,0%	0,0%

a) wskazane odsetki dotyczą pacjentów z badań RAISE i EXTEND, jednak dane dotyczące liczby pacjentów z poszczególnych grup państw dostępne są jedynie dla badania RAISE, przyjęto, że odsetek był zbliżony w obu badaniach
b) oszacowania

3.3. Dane dotyczące kosztów leczenia

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych dla poszczególnych sposobów leczenia krwawień zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). Źródła danych dotyczących kosztów jednostkowych dla leczenia rehabilitacyjnego związanego z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi zostały opisane w rozdziale 3.3.4.3.1. Źródłem danych o sposobach postępowania w przypadku wystąpienia krwawień były wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę [REDACTED] (wyjątkiem jest hospitalizacja oraz rehabilitacja związana z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi – szczegóły w rozdziale 3.3.4.3.1).

Tabela 12.
Źródła danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Leczenie szpitalne	
Hospitalizacja	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi [28]
Świadczenia w ramach programu lekowego	Projekt programu leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag) (ICD-10 D69.3)
	Projekt programu leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej [11]
	Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [71]
Leczenie ambulatoryjne	
Wizyty ambulatoryjne	Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [27, 29]
Leczenie farmakologiczne	
Leki refundowane	Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014. [26]
	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [72]
Revolade®	Zamawiający
Nplate®	Dane z przetargów szpitalnych [23–25]

3.3.1. Koszty analizowanych terapii

3.3.1.1. Eltrombopag

Preparat Revolade® jest jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym substancję czynną eltrombopag. Dane kosztowe dotyczące preparatu Revolade uzyskano od Zamawiającego. Wysokość ceny hurtowej wyznaczono przy założeniu stawki VAT równej 8% oraz marży hurtowej równej 5%. [19]

Dawkowanie eltrombopagu zostało ustalone na podstawie materiałów dostarczonych przez Zamawiającego w zakresie schematów dawkowania [REDACTED]

Identyczna dawka wykorzystana została również w [REDACTED]

W publikacji [75] rzeczywista dawka leku określona została na 50 mg, tj. zgodnie z dawką początkową w populacji docelowej (z wyłączeniem podgrupy pacjentów pochodzenia azjatyckiego, którzy powinni rozpocząć leczenie od dawki 25 mg). Wariant takiej dawki testowany był w analizie wrażliwości).

Tabela 13.
Revolade – charakterystyka i koszt opakowań

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Revolade – [REDACTED]	28 tabletek	25 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Revolade – [REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
Revolade – [REDACTED]	28 tabletek	50 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Revolade – [REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]

*przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%

Tabela 14.
Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii

Preparat	Dawka	Koszt dawki	Liczba dawek na rok	Koszt roczny
Revolade® – [REDACTED]	[REDACTED] mg	[REDACTED]	365	[REDACTED]
Revolade® – [REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]

3.3.1.2. Romiplostym

Odnaleziono tylko trzy zakończone i opublikowane przetargi na leki, w którym wyróżniony został romiplostym (w odrębnej części zamówienia, co jest niezbędne do wyznaczenia ceny za opakowanie leku) – przetarg ze szpitala uniwersyteckiego w Katowicach [23] oraz szpitala uniwersyteckiego w Krakowie [24] i Gdańsku [25]. We wszystkich przetargach cena za opakowanie leku była taka sama.

Obliczenia kosztów terapii z zastosowaniem preparatu Nplate (jedynej zarejestrowany w Polsce preparat zawierający substancję czynną romiplostym) opracowano na podstawie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o wyniki tych przetargów. We wszystkich zamówieniach uzyskano taką samą cenę za preparat Nplate.

Tabela 15.
Nplate – charakterystyka i koszt opakowania

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Nplate	roztwór do iniekcji	250 mcg	2 487,50 zł ^a	2 686,50 zł

a) przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%, możliwe jest, że dystrybucja odbywa się bez pośrednictwa hurtowni i marża =0%

Tabela 16.
Romiplostym– oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)

Preparat	Przyjmowana dawka	Koszt dawki	Liczba dawek na rok	Koszt roczny
Nplate®	█ mcg	█ zł	52	█ zł

Średnią dawkę wyznaczono na podstawie danych z █

█
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █

█
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █

█
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █

█ Wszystkie zebrane informacje o dawkowaniu romiplostymu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17)

w sprawie określenia warunków realizacji TPZ [81] rozliczeniu podlegają wyłącznie podane lub wydane substancje czynne, których ilość odpowiada schematowi dawkowania w danym programie, z uwzględnieniem odpowiednich parametrów (w przypadku romiplostymu – masy ciała). Implikuje to, że koszty niewykorzystanych części opakowań nie będą obciążać budżetu NFZ. Jednocześnie, nawet przy założeniu, że świadczenia związane z terapią Nplate realizowane będą w ten sposób, by kilku pacjentów w danym ośrodku przyjmowało lek jednego dnia, całkowite wyeliminowanie strat leku jest nieuniknione – tym bardziej, że można oczekiwać, że w każdym województwie poddanych terapii ROM będzie tylko kilku chorych i efektywne „skumulowanie” podawanego im leku może być utrudnione. [10] Istnieje więc ryzyko, że świadczeniodawcy mogą przenosić na płatnika odpowiedzialność za koszty niewykorzystanych części opakowań. W związku z powyższym, obliczenia przeprowadzono również dla wariantu, w którym NFZ ponosi pełną odpłatność za opakowanie zastosowane do podania pacjentowi leku.

3.3.2. Koszt terapii standardowej

Opracowanie kosztów terapii standardowej przeprowadzone zostało przy założeniu, że terapia ta oparta jest o przyjmowanie azatiopryny. Aktualnie w przypadku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po nieskutecznym zabiegu splenektomii stosowanych jest wiele różnych opcji terapeutycznych. Znaczna część wykorzystywanych preparatów nie ma wskazań rejestracyjnych dla małopłytkowości (leki immunosupresyjne, chemioterapie, rytuksymab i inne), kolejne – są stosowane w stanach nagłych (immunoglobuliny, koncentrat płytek). Ta specyfika prowadzenia leczenia przewlekłej małopłytkowości po nieskutecznym zabiegu splenektomii sprawia, że trudno jest zdefiniować, co w rzeczywistej praktyce medycznej składać się będzie na terapię standardową, w przypadku braku odpowiedzi na którąś z analizowanych terapii.

W związku z wymienionymi wątpliwościami, w modelu przyjęto, że terapia standardowa polega wyłącznie na przyjmowaniu azatiopryny (jedna z najtańszych interwencji). W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród lekarzy hematologów była to interwencja, dla której wskazano najdłuższy czas prowadzenia leczenia. W badaniach porównujących skuteczność BSC i eltrombopagu, dopuszczono możliwość stosowania przez pacjentów w obu ramionach różnych interwencji, które obejmowały glikokortykosteroidy, ale również azatioprynę, danazol, cyklosporynę A i mykofenolan mofetylu. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że poza wlewami IVIG, rytuksymabem, cyklosporyną i wlewami GSK wszystkie stosowane interwencje (leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy) mają bardzo zbliżony koszt i wybór konkretnego schematu ma znaczenie drugorzędne [10].

W obliczeniach założono, że wysokość refundacji będzie stała w kolejnych latach analizy i równa wysokości refundacji w 2014 roku. W związku z dynamicznym ustalaniem wysokości limitu refundacji założenie to jest pewnym uproszczeniem. Ze względu na znikomy koszt leków w tym ramieniu, uproszczenie to nie ma istotnego znaczenia dla analizy.

Dawkowanie azatiopryny ustalone zostało na poziomie DDD tj. 150 mg dziennie. Wyznaczona w ten sposób dawka jest zbliżona do wartości wynikających z algorytmów przedstawionych w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [3] i jednocześnie dostępne w sprzedaży opakowania azatiopryny pozwalają na podanie pacjentowi założonej masy substancji czynnej (dostępne są tabletki a 25 mg i 50 mg) (Tabela 20).

Tabela 20.
Azatiopryna

Substancja	Dawka dobową	Koszt dawki dobowej		Koszt dawki tygodniowej -	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Azatiopryna	150 mg	1,62 zł	1,84 zł	11,35 zł	12,89 zł

3.3.3. Koszty leczenia ratunkowego

Koszty leczenia ratunkowego określone zostały na podstawie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w roku 2013 [1]. Koszt dla analizy wyznaczono jako średni koszt interwencji takich jak dożylne podanie kortykosteroidów, immunoglobulin lub przetoczenie składników krwi w oparciu o dane o liczbie i zakresie poszczególnych interwencji wskazywanych przez lekarzy. Każdy z lekarzy scharakteryzował interwencje typu ratunkowego zastosowane u 1–3 swoich pacjentów po niepowodzeniu splenektomii wymagających leczenia farmakologicznego.

Dane z badania ankietowego zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Wybrane procedury u pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu nawrotu małopłytkowości

Ośrodek	Nr pacjenta	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z separatora	Dożylne podanie sterydów	IVIg
Białystok	1	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■
Gdańsk	1	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■
Katowice	1	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■
Kraków 1	1	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■
Kraków 2	1	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■

Ośrodek	Nr pacjenta	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z separatora	Dożylnie podanie sterydów	IVIG
Poznań						
Rzeszów						
Warszawa						
Wrocław						

W ocenie kosztów przyjęto, że każda ze zrealizowanych procedur związana jest z odrębnym epizodem leczenia ratunkowego (przy założeniu, że część procedur rozliczana byłaby łącznie, średni koszt leczenia ratunkowego byłby wyższy). Dodatkowo, w analizie pominięto koszt wlewów IVIG w przypadku pacjenta, u którego rozliczono 12 takich wlewów, co może wskazywać na cykliczne, planowe korzystanie z tego świadczenia (jako podstawowa interwencja, nie jako leczenie ratunkowe). Uwzględnienie w średniej danych tego pacjenta znacznie zwiększyłoby koszty leczenia ratunkowego. Oba wskazane założenia są konserwatywne w stosunku do BSC i rytuksymabu, natomiast mogą faworyzować eltrombopag w porównaniu z romiplostymem. Łącznie więc przyjęto, że w zestawione powyżej dane 23 pacjentów obejmują 84 zastosowania leczenia ratunkowego.

W obliczeniach uwzględniono aktualne (styczeń 2014) wyceny preparatów krwi i jej składników, zgodnie z tabelą poniżej (Tabela 22). Przyjęto ponadto, że dożylnie glikokortykosteroidy podawane są w ramach hospitalizacji rozliczanej jako grupa S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia a także, że dawka IVIG na pacjenta to 2 kg/kg m.c.

Tabela 22.
Leczenie ratunkowe – koszty jednostkowe

JGP	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi	Koszt procedury
	5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	za każdą jednostkę	90,48 zł
	5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	za każdą jednostkę	180,44 zł
	5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ ubogleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	za każdą jednostkę	1 111,24 zł

JGP	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi	Koszt procedury
	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	-	260,00 zł
	5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	Za 1 g	310,00 zł
S06	5.51.01.0016006	S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11		572,00 zł

Zestawienie kosztów zastosowania leczenia ratunkowego w scharakteryzowanej w badaniu ankietowym populacji wraz z oszacowaniem średniego kosztu na epizod leczenia ratunkowego zestawiono poniżej. Wyznaczony w obliczeniach przeciętny koszt leczenia ratunkowego wynosi ██████ zł.

Tabela 23.
Koszty leczenia ratunkowego

Świadczenie	Liczba podań	Liczba jednostek (łącznie)	Łączny koszt
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	█	█	█████
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych	█	█	█████
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z separatora	█	█	█████
Dożylny podanie sterydów	█	█	█████
Wlew IVIG	█	█████	█████
Razem	█	█	█████
Średni koszt/podanie	█	█	█████

3.3.4. Koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia)

3.3.4.1. Koszty leczenia krwawień – metodyka

Źródłem danych o sposobach leczenia pacjentów z krwawieniami były wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę ██████ (z wyjątkiem hospitalizacji oraz rehabilitacji dla krwawień wewnątrzczaszkowych). W ankiecie tej pytano między innymi o:

- częstość występowania krwawień,
- tryb postępowania (leczenie szpitalne, ambulatoryjne, bądź oba tryby) w przypadku wystąpienia krwawienia,
- stopień ciężkości krwawień wg skali WHO (1-4),
- liczbę wizyt ambulatoryjnych (w przypadku leczenia ambulatoryjnego),
- czas hospitalizacji (w przypadku leczenia szpitalnego),
- stosowane sposoby leczenia w odniesieniu do następujących rodzajów krwawień:
 - krwawienie do mięśni,

- o krwawienia do skóry lub błon śluzowych,
- o krwawienia śluzówkowe,
- o krwawienia wewnątrzczaszkowe,
- o krwawienia tkanek oka,
- o krwiak opłucnej,
- o krwiak osierdzia,
- o krwiak otrzewnej,
- o krwiak śródstawowy,
- o krwawienie z rany pooperacyjnej,
- o nadmierna okołozabiegowa utrata krwi,
- o krwawienie pourazowe, niewspółmierne do ciężkości urazu.

Dane z badania ankietowego zostały kompleksowo przeanalizowane w celu obliczenia średniego kosztu, jaki ponosi NFZ w związku z wystąpieniem u chorego poważnego krwawienia. Przyjęto, że poważne krwawienie to krwawienie w stopniu 3 lub 4 wg skali WHO. Założono, że krwawienia w stopniu 1-2 skali WHO nie generują kosztów dla NFZ (są to zdarzenia krwotoczne o stosunkowo łagodnym przebiegu i zwykle nie wymagają dodatkowych interwencji medycznych).

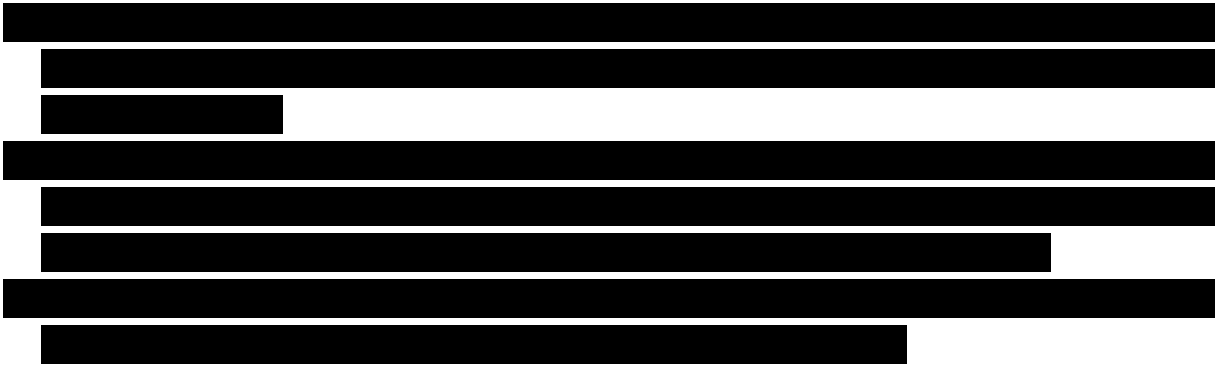
W przeprowadzonej analizie wyników badania ankietowego nie uwzględniono następujących rodzajów krwawień: krwawień z rany pooperacyjnej, nadmiernej okołozabiegowej utraty krwi oraz krwawień pourazowych, niewspółmiernych do ciężkości urazu. W przypadku tych rodzajów krwawień, jako tryb postępowania zawsze (dla krwawień o stopniu ciężkości WHO 3 oraz WHO 4) wskazywane było leczenie szpitalne, w którego przypadku nie ma możliwości jednoznacznego przypisania grupy JGP. Na wyznaczenie średniego kosztu leczenia krwawień dla niniejszego opracowania wpływu nie miało również występowanie krwiaka śródstawowego, gdyż żaden z ankietowanych lekarzy nie wskazał na możliwość diagnozowania tego rodzaju krwawień, jako zdarzeń stopnia ciężkości WHO 3 lub WHO 4. Dla każdego z pozostałych, wymienionych powyżej, rodzajów krwawień analizowano sposoby postępowania oddzielnie dla poszczególnych trybów leczenia (ambulatoryjnego, szpitalnego oraz ambulatoryjnego i szpitalnego) oraz stopni ciężkości wg skali WHO (3 i 4).

W obrębie każdej z wyłonionych w opisany powyżej sposób kategorii (np. krwawienie do mięśni, leczenie ambulatoryjne, stopień ciężkości – WHO 3) wyznaczono:

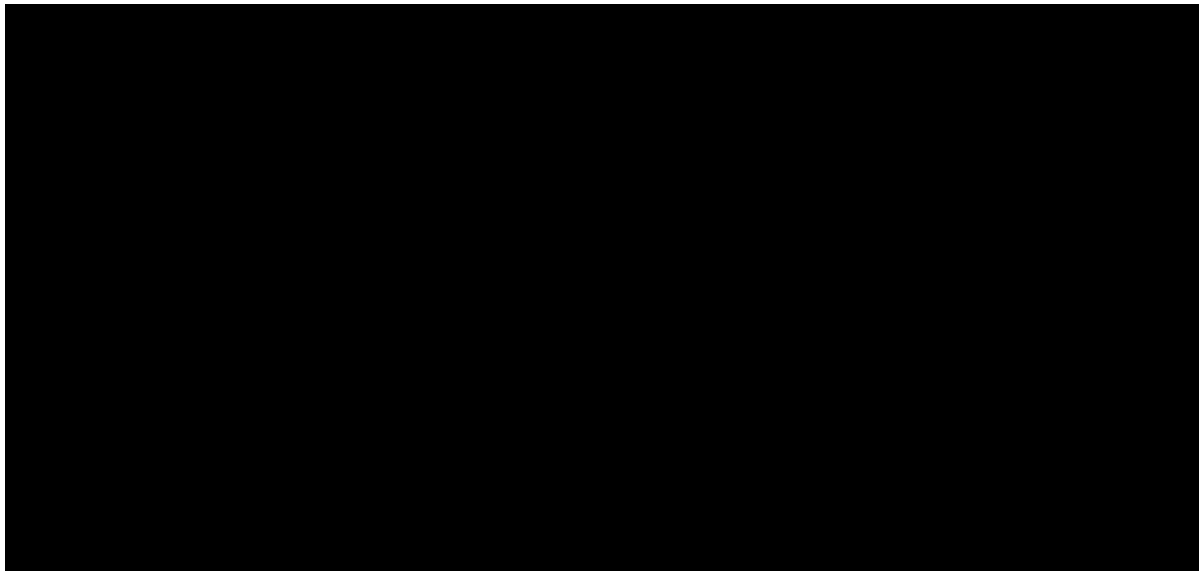
- średni odsetek pacjentów leczonych w poszczególny sposób,
- średnią liczbę porad specjalistycznych (w przypadku leczenia w trybie ambulatoryjnym oraz ambulatoryjnym i szpitalnym),
- średni czas hospitalizacji (w przypadku leczenia w trybie szpitalnym oraz ambulatoryjnym i szpitalnym).

W każdym przypadku średnia ważona była liczbą pacjentów będących pod opieką poszczególnych lekarzy, u których obserwują oni krwawienia w ciągu roku.

Koszt krwawienia, oddzielnie dla krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 został obliczony w trzech krokach:



Schemat 2.
Metodologia obliczania kosztów krwawień



3.3.4.2. Leczenie ambulatoryjne

Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń udzielanych w trybie ambulatoryjnym ustalono w oparciu o Informator o umowach zawartych przez Wojewódzkie Oddziały NFZ [82], zamieszczony na stronie internetowej NFZ (uwzględniono kontrakty zawarte na udzielanie świadczeń w zakresie hematologii w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej). Cenę punktu przyjęto na poziomie 10,0 zł, tj. na poziomie przeciętnej ceny punktu dla świadczeń ambulatoryjnych w roku 2013. [82] W momencie tworzenia analizy (styczeń 2014) nie zostały opublikowane umowy na świadczenia za rok 2014., w ostatnich latach ceny utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Jedyne ze świadczeń ambulatoryjnych, jakie przypisano do metod leczenia krwawień opisanych w badaniu ankietowym obejmują wizyty specjalistyczne i tamponadę nosa.

3.3.4.2.1. Wizyty ambulatoryjne

Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni hematologicznej oszacowano na 70,0 zł (szczegóły w Tabeli 24). Założono, że wizyty związane z poważnymi krwawieniami realizowane w ramach procedury „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, która umożliwia rozliczenie odpowiednich badań płytek we krwi oraz dodatkowych badań związanych z krwawieniem.

Tabela 24.
Koszt wizyty ambulatoryjnej

Kod	Procedura	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,0	70,0

3.3.4.2.2. Tamponada nosa

Przeprowadzenie zabiegu tamponady nosa związane jest z dodatkowymi kosztami wyłącznie w przypadku pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym. W przypadku pacjentów leczonych szpitalnie, tamponada wliczana jest w koszt odpowiedniego świadczenia szpitalnego. Szczegóły dotyczące kosztów zabiegów tamponady przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym zostały zestawione w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszt tamponady nosa

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.31.00.0000061	Z61 Świadczenia zabiegowe - grupa 61 ¹	46	10,0 zł	460,0 zł

1) procedura ICD-9 21.02 – Tylna i przednia tamponada nosa przy krwotoku

3.3.4.3. Leczenie szpitalne

Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń udzielanych w trybie szpitalnym ustalono w oparciu o „Informator o umowach” zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ [82] zamieszczony na stronie internetowej NFZ (uwzględniono świadczenia w rodzaju „leczenie szpitalne”). Cena punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym jest niemal identyczna na terenie całego kraju i wynosi 52 zł (pojedynczy świadczeniodawcy mają zakontraktowane ceny nieznacznie niższe).

3.3.4.3.1. Hospitalizacja

Na podstawie charakterystyk odpowiednich grup JPG dopasowano odpowiednie procedury dla krwawień wymagających hospitalizacji. Ze względu na brak informacji o ewentualnych zabiegach czy też operacjach przeprowadzanych w przypadku wystąpienia poszczególnych rodzajów krwawień, w większości przypadków leczenia szpitalnego, wybrano procedurę odpowiadającą leczeniu zachowawczemu. Koszty hospitalizacji przypisane poszczególnym rodzajom krwawień zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty hospitalizacji – grupy JGP

Rodzaj krwawienia	Kod grupy JGP	Grupa JGP	Wartość punktowa	Koszt [zł]
Krwawienia do mięśni	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	572
Krwawienia do skóry lub błon śluzowych	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	65	3 380
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	572
Krwawienia śluzówkowe	C57	Inne choroby gardła, uszu i nosa	22	1 144
	C43	Średnie zabiegi nosa	31	1 612
Krwawienia tkanek oka	B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	42	7 953
Krwiak opłucnej	D26	Wysiękowe zapalenie opłucnej	53	2 184
Krwiak osierdzia	E77	Inne choroby układu krążenia > 17 r. ż.	53	2 756
Krwiak otrzewnej	F46	Choroby jamy brzusznej	31	2 756

W przypadku krwawień do skóry i błon śluzowych uwzględniono dwie różne grupy JGP, które wykorzystywane są w obliczeniach w zależności od długości pobytu pacjenta w szpitalu. Podobnie hospitalizacji dla krwawień śluzówkowych przypisywana jest jedna z dwóch grup JGP, w tym przypadku jednak w zależności od tego, czy jako sposób leczenia wskazywana była w ankiecie tamponada nosa. W przypadku krwaka otrzewnej średni, raportowany przez lekarzy czas hospitalizacji przekraczał liczbę dni pobytu finansowaną grupą, dlatego koszt hospitalizacji dla tego rodzaju krwawień powiększony został o koszt osobodni ponad ryczałt finansowany grupą, tj. o 208 zł/osobodzień (4 punkty/osobodzień).

3.3.4.3.2. Hospitalizacja dla krwawień wewnątrzczaszkowych

Koszt hospitalizacji (powiększony o koszt rehabilitacji) dla krwawień wewnątrzczaszkowych wyznaczony został w sposób bardziej złożony niż w przypadku pozostałych rodzajów krwawień. Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących kosztów leczenia krwawień wewnątrzczaszkowych założono, że koszt hospitalizacji (i rehabilitacji) odpowiada kosztowi hospitalizacji (i rehabilitacji) dla udaru mózgu, który wyznaczony został w oparciu o dane uzyskane z Ogólnopolskiego Rejestru Udarów Mózgu (ORUM) oraz publikacji dotyczących epidemiologii udaru.

Koszty związane z leczeniem udaru mózgu obejmują:

1. hospitalizację,
2. następujące po hospitalizacji leczenie rehabilitacyjne (na oddziale rehabilitacyjnym, w zakładzie opiekuńczo-leczniczym lub na oddziale dla przewlekle chorych).

Katalog JGP zawiera cztery związane z udarem mózgu grupy: A48 – A51. Grupy te różnią się między sobą czasem hospitalizacji (Tabela 27). Według danych ORUM, 9% pacjentów jest hospitalizowanych przez 1-3 dni, 24% przez 4-7 dni, podczas gdy reszta pacjentów wymaga hospitalizacji trwającej

ponad 7 dni. [83] (Tabela 27) Pacjenci po udarze leczeni trombolitycznie stanowią 0,7% wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru. Dla potrzeb analizy założono, że hospitalizacje trwające 1-3 dni, 4-7 dni oraz ponad 7 dni wiążą się z kosztami generowanymi odpowiednio przez grupy JGP A50, A49, A48. (Tabela 27)

Stosunkowo wysokie koszty hospitalizacji związanej z leczeniem trombolitycznym nie mają istotnego wpływu na średnie koszty całkowite, ponieważ tylko około 1% hospitalizowanych pacjentów leczonych jest w ten sposób (dane ORUM). Dlatego też założono, że pacjenci nie są leczeni trombolitycznie oraz, że u wszystkich pacjentów hospitalizacja trwająca przez okres dłuższy niż 7 dni rozliczana jest grupą A48. Średnie koszty hospitalizacji wynoszą 6 774 zł. (Tabela 28)

78% pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru wypisywanych jest do domu, reszta kontynuuje leczenie w ośrodku rehabilitacji, zakładzie opiekuńczo-leczniczym, lub na oddziale dla przewlekle chorych. Dzienny koszt pobytu pacjenta w ośrodku rehabilitacyjnym oszacowano na 195 zł (rehabilitacja neurologiczna). Dzienny koszt pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym przypadający na pacjenta kształtuje się w zakresie wyceniony został przez NFZ w roku 2012 średnio na 73,80 zł [82] Założono, że w przypadku przeniesienia pacjenta na inny oddział, bądź też do innego szpitala, ponoszone są koszty równe średniemu kosztowi świadczenia w lecznictwie szpitalnym, który w roku 2012 (najnowsze opublikowane dane) wyniósł 3 338 zł [84]. (Tabela 27)

Średni czas rehabilitacji ustalono zgodnie z publikacją Członkowska 2006 [85] na poziomie 4 tygodni. Maksymalny czas pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym finansowany przez NFZ wynosi 6 miesięcy. W oparciu o dane z publikacji Bońkowski 2007 [86] 45% wszystkich pacjentów jest wypisywanych do domu nie później niż po 3 miesiącach od rozpoczęcia rehabilitacji. Założono zatem, że średni czas pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym wynosi 4,5 miesiąca (średnia z 3 i 6 miesięcy). Średnia liczba dni spędzonych na oddziale dla przewlekle chorych została ustalona na poziomie 30. Dane dotyczące kosztów jednostkowych oraz całkowitych leczenia poudarowego zostały zestawione poniżej (Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 27.
Koszty jednostkowe leczenia udaru mózgu

JGP	Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	162	52	8 424
A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	77	52	4 004
A50	5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	37	52	1 924
A51	5.51.01.0001051	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	242	52	12 584
-	5.11.02.9000049	Osobodzeń w rehabilitacji neurologicznej wczesnej dzieci i dorosłych	195 ¹	1	195
-	-	Zakład opiekuńczo-leczniczy, koszt dzienny	-	-	74
-	-	Oddział dla przewlekle chorych, koszt dzienny	-	-	74 ²

JGP	Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
		Inny oddział/szpital			3 388

1) średnia z wartości 150 – wycena punktowa dla rehabilitacji neurologicznej zaburzeń funkcji mózgu – kategoria II i z wartości 240 – wycena punktowa dla rehabilitacji neurologicznej zaburzeń funkcji mózgu – kategoria I; 2) założono koszt jak dla osobodnia w zakładzie opiekuńczo leczniczym

Tabela 28.
Łączny koszt leczenia udaru mózgu

Parametr	Odsetek pacjentów	Koszt [zł]	Średni koszt na pacjenta [zł]
Hospitalizacja			
Hospitalizacja, 1-3 dni	█	1 887	6 774
Hospitalizacja, 4-7 dni	█	3 927	
Hospitalizacja, >7 dni	█	8 262	
Opieka po zakończeniu hospitalizacji			
Powrót do domu	█	0	1 169
Oddział rehabilitacji	█	28 x 195	
Zakład opiekuńczo-leczniczy	█	136 x 74	
Oddział dla przewlekle chorych	█	30 x 74	
Inny oddział/szpital	█	3 388	
Łączny koszt leczenia udaru [zł]			
7 942			

Średni koszt udaru, a zatem zgodnie z przyjętym założeniem, również krwawień wewnątrzczaszkowych, wynosi 7 942 zł.

3.3.4.3.3. Przetoczenie płytek

W przypadku przetoczenia płytek spowodowanego krwawieniem założono, że przetacza się 10 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (KKP). [87] Sposób kalkulacji kosztu świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa ¹	Cena punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek ²	Koszt świadczenia
5.53.01.0000943	Przetoczenie KKP z krwi pełnej	1,74	52 zł	90,48 zł	10	904,80 zł

1) za jednostkę, 2) założenie na podstawie Łętowska 2010 [87]

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się (poza rozliczeniem wykorzystanych jednostek koncentratu krwi), w przypadku braku rozliczania

pacjenta w ramach innych procedur, również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia (szczegóły w Tabeli 30).

Tabela 30.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych - hospitalizacja

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt procedury
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52 zł	260,00 zł

Łączny koszt przetoczenia płytek przypadający na pacjenta wynosi 1 164,80 zł u pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym, natomiast w przypadku pacjentów leczonych szpitalnie do kosztu procedur realizowanych w związku z ich leczeniem doliczany jest dodatkowo koszt 904,80 zł.

3.3.4.4. Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne związane jest z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez NFZ wyłącznie w przypadku leczenia w trybie ambulatoryjnym. W przypadku pacjentów leczonych w trybie szpitalnym koszt farmakoterapii wliczony jest w koszt hospitalizacji. W związku z tym, terapie farmakologiczne mają wpływ na zwiększenie kosztów leczenia krwawień wyłącznie w przypadku leczenia w trybie ambulatoryjnym oraz trybie ambulatoryjnym i szpitalnym (w tym przypadku założono, że leki przyjmowane są po opuszczeniu szpitala). W analizie pominięto preparaty nierefundowane, wskazywane przez część lekarzy.

3.3.4.4.1. Preparaty przeciwkrwotoczne

Spośród preparatów przeciwkrwotocznych wymienianych przez ankietowanych lekarzy, w analizie uwzględniony został wyłącznie [REDACTED]. Pozostałe z wymienianych preparatów przeciwkrwotocznych [REDACTED] nie są refundowane przez NFZ. [REDACTED]

Tabela 31
Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi

Nazwa leku	Dawka	Opak. handl.	Cena detaliczna	Koszt za DDD - NFZ	Koszt za DDD - NFZ + pacjent	Koszt terapii - NFZ	Koszt terapii - NFZ + pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi oszacowano na [REDACTED] zł z perspektywy NFZ i [REDACTED] zł z perspektywy poszerzonej NFZ i pacjentów.

3.3.4.4.2. Sterydy

Przyjęte zostało, że przyjmowanie sterydów obejmuje okres 28 dni i że lekiem stosowanym przez pacjentów jest prednizon w dawce DDD (najtańsza z dostępnych opcji terapeutycznych). Koszty takiej terapii zostały zestawione poniżej.

Tabela 32
Koszt sterydoterapii

Nazwa leku	Dawka	Opak. handl.	Cena detaliczna	Koszt za DDD - NFZ	Koszt za DDD – NFZ + pacjent	Koszt terapii - NFZ	Koszt terapii – NFZ + pacjent
Encorton	5 mg	100 tabl.	20,69 zł	0,29 zł	0,41 zł	8,07 zł	11,59 zł

3.3.4.4.3. Terapie antybiotykowe

Lekarze, którzy jako sposób postępowania wskazywali antybiotykoterapię, nie wymieniali konkretnych substancji ani też preparatów, które są przez nich stosowane. Założono zatem, że w przypadku antybiotykoterapii podawany jest antybiotyk o największym rozpowszechnieniu na rynku, tj. amoksycylina. Spośród refundowanych preparatów amoksycyliny wybrano preparat o najniższej cenie w przeliczeniu na DDD. Przyjęto, że lek podawany jest przez okres 14 dni w dziennej dawce równej DDD – 1g.

Tabela 33
Koszt terapii antybiotykowej

Nazwa leku	Dawka	Opak. handl.	Cena detaliczna	Koszt za DDD - NFZ	Koszt za DDD – NFZ + pacjent	Koszt terapii - NFZ	Koszt terapii – NFZ + pacjent
Amotaks Dis	1 g	16 tabl.	14,74 zł	0,70 zł	0,92 zł	9,73 zł	12,90 zł

3.3.4.4.4. Pozostałe leki

Wśród wymienianych sposobów leczenia farmakologicznego były również inne leki. Ich podawanie nie wpływa jednak na zwiększenie kosztów, gdyż nie są one refundowane przez NFZ (preparaty uszczelniające naczynia krwionośne – Rutinoscorbin, Cerutin; witamina C; witamina E), bądź też deklarowano ich stosowanie w przypadku leczenia w trybie szpitalnym, a w takim przypadku ich koszt wliczony jest w koszt hospitalizacji (deksametazon, furosemid).

3.3.4.5. Wyniki – koszty leczenia krwawień

Średni koszt krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 oraz wagi i koszty leczenia poszczególnych rodzajów krwawień przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 35.
Koszt powikłań w modelu

Koszt stanu powikłania – 1 cykl
■ zł

3.3.6. Koszty świadczeń w programie lekowym, koszty monitorowania

Charakter i liczba świadczeń realizowanych w związku z prowadzeniem terapii w programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej preparatem eltrombopag określone zostały na podstawie projektu tego programu otrzymanego od Zamawiającego [89], natomiast charakter i liczbę świadczeń terapii pacjentów w programie leczenia romiplostyem określono na podstawie projektu programu przekazanego Zamawiającemu przez AOTM. [11]

Świadczenia związane z terapią ELT mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym oraz w ramach hospitalizacji (w tym – hospitalizacji jednodniowej). Wydaje się, że charakter ocenianej interwencji – w szczególności sposób podania (tabletki) i stałe dawkowanie (poza momentem dostosowywania dawki) wskazują, że odpowiednim trybem dla realizacji świadczenia w rzeczywistej praktyce będzie – w większości przypadków – tryb ambulatoryjny. W analizie założono, że terapia wszystkich pacjentów, którzy leczeni będą ELT związana będzie z 1 wizytą ambulatoryjną raz na 4 tygodnie (zgodnie z projektem programu lekowego niezbędna jest ocena skutków terapii raz na miesiąc, jednak wielkość opakowania Revolade – 28 tabletek wskazuje na konieczność nieznacznie częstszych wizyt). Założenie to nie obejmuje jedynie pacjentów inicjujących leczenie, którzy – zgodnie z projektem programu lekowego oceniani są raz na tydzień (projekt programu przedstawiony w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [10]).

Odmienne niż w przypadku ELT, projekt programu lekowego nie dopuszcza możliwości realizowania świadczeń związanych z terapią ROM w trybie ambulatoryjnym. Jedynym dopuszczonym trybem świadczeń jest hospitalizacja (w tym – hospitalizacja jednodniowa). W analizie założono, że każde podanie leku (iniekcja) realizowane jest w ramach świadczenia hospitalizacji jednodniowej. Teoretycznie możliwe jest, że pacjenci, którzy stawiają się po odbiór lub podanie leku otrzymają preparat Nplate do stosowania w domu i tak częste (cotygodniowe) wizyty w szpitalu nie będą konieczne. Jednak ze względu na fakt, że takie rozwiązanie nie dla wszystkich chorych będzie akceptowalne (konieczność odmierzenia dawki i podania leku w zastrzyku) a przede wszystkim – przez wzgląd na możliwość minimalizowania strat leku przez kumulowanie podań leku dla kilku pacjentów jednego dnia w szpitalu, rozwiązanie to wydaje się mało prawdopodobne. Tym niemniej, w analizie wrażliwości testowany był wariant, w ramach którego pacjenci stosujący Nplate objęci są świadczeniem hospitalizacji jednodniowej tylko 1 raz na cykl (z pominięciem okresu dostosowania dawki, w trakcie którego wizyty naliczane są raz na tydzień).

W przypadku pacjentów objętych opieką standardową lub leczonych rytuksymabem założono, że monitorowanie leczenia ogranicza się do jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie. Założenie to

zgodne jest z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów. Przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek we krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę).

Ceny punktów ustalono na przeciętnym poziomie z roku 2013 – dane z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami na rok 2014 nie są znane.

Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w obliczeniach wydatków związanych ze świadczeniami programu lekowego zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt porady [zł]
5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468
5.08.06.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104
5.01.01.2000002	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,00	35,00

3.4. Dane dotyczące jakości życia

Do wyrażenia wartości użyteczności zastosowano skalę 0-1, gdzie wartość użyteczności na poziomie 0 przypisano osobie zmarłej, a 1 przypisano wartości użyteczności osobie w pełni zdrowia fizycznego i psychicznego.

3.4.1. Wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Strategia wyszukiwania wartości ogólnych użyteczności związanych z chorobą (ITP ogółem) w bazach informacji medycznych (baza Medline przez PubMed [90]) została zamieszczona w aneksie do dokumentu. Na wszystkich etapach pierwotnego przeszukania selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków. Przeszukanie uzupełniające z roku 2014 przeprowadzone zostało przez jednego analityka (KKo).

Po analizie 190 abstraktów (publikacje opublikowane do 13.01.2014), do dalszej analizy wybrano 21 z nich [17–20, 79, 91–106]. W wyniku dokładnego przeanalizowania wybranych publikacji, 17 dokumentów odrzucono z dalszej analizy ze względu na:

- zastosowanie charakterystycznego dla ITP kwestionariusza jakości życia (pięć publikacji [91–93, 99, 100]),
- przedstawienie użyteczności na podstawie referencji do innych, włączonych badań (cztery publikacje [94, 96, 97, 102]),

- uwzględnienie jakości życia jedynie podczas leczenia ROM (jedna publikacja [95]) lub w kontekście zmiany jakości życia w związku z zastosowaniem terapii ROM lub placebo (trzy publikacje [79, 98, 101]),
- brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia (2 publikacje [104, 105]) lub brak dostępu do publikacji pełnotekstowej (2 badania [103, 106]).

Pozostałe cztery publikacje [17–20] zostały włączone do dalszej analizy ze względu na odpowiadający celom niniejszej analizy sposób przeprowadzenia badań.

Autorzy 3 publikacji [17–19] wykorzystali do przedstawienia użyteczności stanów zdrowia kwestionariusz SF-36, który jest jednym z najpopularniejszych i najbardziej wiarygodnych instrumentów oceny jakości życia. Zestawienie wartości włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37). Wartości użyteczności dla wskazanych 3 publikacji zostały obliczone na podstawie ekstrapolowania danych z kwestionariusza SF-36 na wyniki w skali SF-6D (instrumentu pomiaru użyteczności na bazie wyników kwestionariusza SF-36). Wyniki dla poszczególnych kategorii oceny jakości życia w oparciu o skalę SF-6D uzyskano przypisując każdej z kategorii taką liczbę punktów, jaką wskazywał wynik z kwestionariusza SF-36 przeskalowany w sposób proporcjonalny z zakresu 0–100 na zakres odpowiadający danej kategorii (1-4, 1-5 lub 1-6). Uzyskane charakterystyki wyrażone na skali kwestionariusza SF-6D zostały następnie wykorzystane do przypisania analizowanym stanom zdrowia odpowiednich wartości użyteczności. Do tego przypisania posłużyło opracowanie z publikacji [14], w której modelowano funkcje służące do przeliczania danych wartości wyrażonych na skali SF-6D na odpowiadające im wartości użyteczności.

Tabela 37.
Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Źródło	Wartość	Opis	Populacja
McMillan 2007 [19]	0,704	użyteczność w ITP (chorzy niestosujący farmakoterapii)	73 osoby
McMillan 2007 [19]	0,678	użyteczność w ITP (chorzy stosujący farmakoterapię)	73 osoby
Snyder 2008 [18]	0,679	wartość użyteczności w ITP	1 002 osoby
Zhou 2007 [17]	0,687	wartość użyteczności w ITP	244 osób

Otrzymane z badań wyniki są spójne w zakresie uzyskanej wartości użyteczności dla pacjentów z ITP.

W jednej publikacji – Szende 2010 [20] – w ocenie jakości życia pacjentów z ITP wykorzystany został kwestionariusz opisowy, który posłużył wyznaczeniu wartości użyteczności, jaką przypisują stanom zdrowia skojarzonym z małopłytkowością przedstawicieli populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. [20]

Stany zdrowia uwzględnione w tej publikacji zróżnicowane zostały ze względu na uzyskanie właściwego poziomu płytek i krwawienia (o dowolnym stopniu nasilenia). W ankiecie uwzględniono ponadto stan zdrowia pacjentów, u których występują działania niepożądane steroidów (Tabela 38).

Tabela 38.
Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej – badanie Szende 2010 [20]

Opis	Wartość
Właściwy poziom płytek we krwi, brak krwawień	0,863
Właściwy poziom płytek we krwi, występują krwawienia	0,734
Niski poziom płytek, brak krwawień	0,841
Niski poziom płytek, występują krwawienia	0,732
Krwotok wewnątrzczaszkowy i okres rehabilitacji	0,038
Działania niepożądane steroidów	0,758

Dane z publikacji Szende 2010 [20] nie zostały skumulowane z danymi z pozostałych odnalezionych publikacji ze względu na odmienną metodykę wyznaczania wartości (ankieta opisowa w populacji ogólnej vs przeskalowania w oparciu o wyniki kwestionariusza SF-36).

Dodatkowo przeszukano bazę materiałów konferencyjnych ISPOR (przeszukanie z dn. 8.12.2009 r., powtórzone dwukrotnie w ramach aktualizacji opracowania 13.01.2014). Odnaleziono 3 odpowiadające tematyce analizy publikacje zaprezentowane na Europejskiej Konferencji ISPOR [21, 107, 108] Publikacje Szende 2009 [107] i Szende 2010 [108] są zbieżne z pełnotekstową publikacją Szende 2010 [20] (wyniki jednego badania) i z tego powodu nie uwzględniano ich już zatem odrębnie w analizie.

Przeanalizowano natomiast dane z publikacji w formie posteru – Arnold 2009 [21]. Uzyskane w badaniu wartości użyteczności opierają się na badaniu społeczeństwa (15-75 lat) metodą TTO. Ocena dotyczyła 12 stanów zdrowia skojarzonych z ITP i zróżnicowanych ze względu na występowanie odpowiedzi na leczenie, rodzaj terapii (ROM lub *watch and rescue* – W&R) i stopień ciężkości występujących krwawień oraz działania niepożądane. Wyniki z publikacji Arnold 2009 [21] przedstawiono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Wyniki publikacji Arnold 2009 [21] – wartości użyteczności

Opis	Wartość	SD
Odpowiedź na ROM + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + AE*	0,63	0,28
Odpowiedź na W&R + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + AE*	0,62	0,27
Odpowiedź na ROM lub W&R + krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + brak AE*	0,62	0,27
Odpowiedź na ROM + krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE*	0,59	0,27
Odpowiedź na W&R +krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE	0,63	0,28
Brak odpowiedzi na ROM lub W&R + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + brak AE	0,59	0,27
Brak odpowiedzi na ROM + brak krwawień / wyłącznie wybroczyny + AE	0,61	0,28
Brak odpowiedzi na ROM + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + AE	0,58	0,28
Brak odpowiedzi na ROM lub W&R+ krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + brak AE	0,55	0,28
Brak odpowiedzi na ROM + krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE	0,55	0,28
Brak odpowiedzi na W&R* krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE	0,52	0,29
Poważne krwawienia	0,48	0,27

*AE- działania niepożądane (adverse events) inne niż krwawienia

Schemat Qorum dla opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ITP przedstawiono w aneksie (rozdział 16.2.1 Schemat 4).

3.4.2. Wartości wykorzystane w modelu

W opracowaniu uwzględniono trzy opcje dla obliczania użyteczności stanów zdrowia.

Opcja I

W wariancie podstawowym w obliczeniach zaimplementowano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie wyników przedstawionych w opublikowanym na Konferencji ISPOR na posterze Arnold 2009 [21].

Użyteczność w stanie odpowiedzi na leczenie waha się w poszczególnych podgrupach od 0,59 do 0,63. W analizie wykorzystano wartość 0,62 tj. użyteczność stanu zdrowia zdefiniowanego jako odpowiedź na terapię (ROM lub W&R) przy jednoczesnym braku działań niepożądanych innych niż krwawienia. Przyjęto, że wartość użyteczności w stanie braku odpowiedzi na leczenie to średnia ważona spośród dwóch wartości opisujących jakość życia chorych u których nie występują działania niepożądane: 0,59 (chorzy nieodpowiadający na leczenie, brak krwawień) i 0,55 (chorzy nieodpowiadający na leczenie, obecność krwawień). Wagi oszacowane zostały na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów zajmujących się ITP. Odsetek chorych z krwawieniami wśród tych, którzy nie odpowiadają na leczenie został określony na [redacted]. Dla

wszystkich stanów skojarzonych z krwawieniem przyjęto jedną użyteczność zgodną z wartością charakteryzującą stan poważnego krwawienia (0,48).

Wartości poziomów użyteczności dla każdego ze stanów modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40). W analizie wrażliwości zostały uwzględnione przedstawione w badaniu Arnold 2009 [21] odchylenia od średniej prezentowanych wartości.

Tabela 40.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja I

Stan w modelu	Użyteczność - opcja I	SD
Odpowiedź na leczenie	0,62	0,27
Brak odpowiedzi na leczenie	0,58	0,28
Krwawienie WHO3	0,48	0,27
Krwawienie WHO4	0,48	0,27
Powikłania po krwawieniu	0,48	0,27
Zgon	0	0

Opcja II

Dla celów analizy wrażliwości przygotowano opcję obliczania wyników w modelu przy założeniu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie wyników badania Szende 2010 [20].

Użyteczność podstawowego stanu zdrowia pacjentów z ITP (stan stabilny bez poważnych krwawień) dla stanów niskiego i odpowiedniego poziomu płytek we krwi (oddzielnie) wyznaczono kompilując wyniki dla stanów, w których występują krwawienia lub w których brak jest zdarzeń krwotocznych. Uwzględnienie parametrów jakości życia dla krwawień przy obliczaniu użyteczności stanu stabilnego związana jest z faktem, że oszacowanie jakości życia pacjentów z krwawieniami dotyczyło przede wszystkim wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych zdarzeń krwotocznych, które zgodnie z założeniami modelu mieszczą się w zakresie „stabilnej ITP”. Podobnie jak w przypadku obliczeń dla opcji II przyjęto, że przeciętnie w jednym cyklu 25% pacjentów z niskim poziomem płytek doświadcza krwawień. Również dla pacjentów z właściwym poziomem płytek przyjęto, że odsetek ten wynosi 25% (założenie konserwatywnie, które zmniejsza wpływ terapii na wyniki pacjentów). Dla poważnych krwawień przyjęto, że użyteczność z nimi związana jest równa średniej arytmetycznej z parametrów charakteryzujących krwawienia umiarkowane (0,73) i użyteczności skojarzonej z krwawieniem wewnątrzczaszkowym (0,04). Wynik ten obarczony jest wysoką niepewnością. Zgodnie z założeniami dla poprzednich dwóch opcji obliczania użyteczności przyjęto, że użyteczność stanu „powikłania po krwawieniach” jest równa użyteczności samych poważnych krwawień. Ze względu na brak danych o liczebności próby pacjentów, których wyniki wykorzystano w obliczeniach (populacja w badaniu liczyła 359 osób) nie było możliwe oszacowanie SD dla poszczególnych parametrów. W skrócie zaimplementowano SD równe 10% wartości średniej dla parametrów opisujących stabilną ITP i 30%

dla parametru użyteczności skojarzonego z krwawieniami (ze względu na znaczną niepewność dotyczącą wprowadzonego estymatora).

Tabela 41.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja III


Stan w modelu	Wartość użyteczności - opcja III
Odpowiedź na leczenie	0,83
Brak odpowiedzi na leczenie	0,81
Krwawienie WHO3	0,39
Krwawienie WHO4	0,39
Powikłania po krwawieniu	0,39
Zgon	0

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia analizy

W modelu przyjęto następujące założenia:

- czas trwania jednego cyklu wynosi 4 tygodnie,
- horyzont czasowy analizy wynosi 10 lat (w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z horyzontem równym 24 tygodnie lub horyzontem dożywotnim, a także – w porównaniu z rytuksymabem – z horyzontem 2-letnim),
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent)

- 
- schemat monitorowania terapii w ramach programów lekowych ustalony został na podstawie projektu programu lekowego dla eltrombopagu (przetworzony w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [10]) i projektu TPZ dla eltrombopagu i romiplostymu [11], schemat monitorowania dla pozostałych terapii określono na podstawie danych uzyskanych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z dziedziny hematologii z roku 2009,
 - schemat postępowania w przypadku wystąpienia krwawień, jaki opracowano w celu obliczenia kosztów związanych z powikłaniami małopłytkowości, oparty został na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród hematologów z roku 2009 [30],
 - dane dotyczące występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów poddawanych poszczególnym terapiom uzyskano z badań randomizowanych włączonych do analizy klinicznej [2],
 - prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień uzyskano z danych dostarczonych przez Zamawiającego [13], publikacji uwzględnionych w analizie efektywności leków oraz publikacji wyszukanych w sposób niesystematyczny [14–16]
 - współczynniki użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie danych z badań [17–22, 109, 110],
 - koszty procedur szpitalnych, diagnostyki i wizyt w poradniach specjalistycznych pochodzą z danych opublikowanych na stronach NFZ, koszty leków refundowanych pochodzą z listy leków refundowanych,
 - nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych analizowanych leków (koszty nieróżniące)

- w podstawowym wariancie analizy założono, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami jest równe zero dla wszystkich analizowanych terapii
- założono, że wystąpienie krwawienia jest równoważne utracie odpowiedzi na leczenie,
- w wariancie podstawowym porównano schematy z 1 linią leczenia, w wariantach analizy wrażliwości po niepowodzeniu terapii uwzględniono możliwość zastosowania jeszcze 1 lub 2 linii leczenia o efektywności i kosztach BSC;
- zgodnie z wytycznymi AOTM [32] oraz minimalnymi wymaganiami dla analiz składanych z wnioskiem refundacyjnym [33] dyskontowanie kosztów przeprowadzono przy zastosowaniu 5% stopy dyskontowej, natomiast dyskontowanie efektów zdrowotnych przy zastosowaniu stopy procentowej w wysokości 3,5%,

4.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-konsekwencji oraz analizy minimalizacji kosztów dla odpowiednich porównywanych schematów leczenia opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym są nawroty choroby po kolejnych liniach terapii, a cechą charakterystyczną modeli Markowa jest możliwość uwzględnienia rozwoju choroby w czasie.

Obliczenia w kohortowym modelu Markowa polegają na wprowadzeniu do modelu kohorty pacjentów o charakterystykach opisanych w rozdziale 3.1. Następnie w każdym z cykli tak zdefiniowana kohorta, zgodnie z rozkładem prawdopodobieństwa określonym przez macierz przejść między stanami, przechodzi do kolejnych stanów. Macierz przejścia wyznaczona jest na podstawie zdefiniowanych zależności pomiędzy stanami modelu charakteryzujących prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w modelu (zob. rozdział 4.3).

Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach, (co 4 tygodnie) część pacjentów zgodnie z rozkładami prawdopodobieństwa przechodzą do któregoś z pozostałych stanów w modelu. Pacjent pozostaje w danej linii terapii do czasu wystąpienia jednego ze zdarzeń:

- zgon – przejście do stanu „Zgon”
- wystąpienie krwawień – przejście do stanu „Krwawienia WHO3”, „Krwawienia WHO4” lub „Zgon z powodu krwawienia”
- przerwanie terapii z powodu nie uzyskania odpowiedzi na leczenie w założonym okresie oczekiwania na tę odpowiedź.

W stanach „Krwawienia WHO3” i „Krwawienia WHO4” pacjent przebywa zasadniczo przez jeden cykl modelu. Ze stanów tych pacjenci przechodzą do kolejnej linii terapii (jeśli dopuszczona została taka możliwość), pozostają na danym poziomie schematu leczenia (jeśli linia leczenia, w czasie której

wystąpiło krwawienie jest ostatnią dopuszczalną w założonym schemacie terapii), bądź przechodzą do stanu „Powikłania po krwawieniach”. Możliwa jest ponadto sytuacja, w której zdarzenia krwotoczne wystąpią bezpośrednio po sobie, wówczas pacjent ponownie przechodzi do któregoś ze stanów odpowiadających krwawieniom.

Podsumowaniem każdego z cykli jest podliczenie uzyskanych w nim wyników wyrażonych w odsetkach pacjentów, jacy przebywali w trakcie cyklu w konkretnych stanach oraz odpowiadających danemu rozkładowi kohorty kosztom:

- podawanych leków,
- monitorowania terapii,
- medycznych bezpośrednich związanych ze stanem, w którym znajduje się pacjent,

a także efektem zdrowotnym:

- QALY,
- LY.

W stanach: „Leczenie – pierwszy cykl terapii”, „Leczenie – drugi cykl terapii”, „Leczenie – trzeci cykl terapii” a także „Leczenie – kolejny cykl terapii” i „Leczenie – remisja” uwzględniane są następujące koszty ponoszone przez płatnika: koszt leków dla danej opcji terapeutycznej i koszt realizacji TPZ lub wizyt diagnostycznych w przypadku pacjentów objętych opieką standardową.

W modelu nie uwzględniono możliwości powrotu do stosowanej wcześniej terapii w przypadku, gdy dana terapia okazała się uprzednio nieskuteczna.

W podstawowym wariantcie analizy założono, że pacjenci, którzy znajdują się w stanie „Leczenie – remisja” pozostają w tym stanie do końca założonego horyzontu analizy, o ile nie wystąpią u nich krwawienia lub zgon. Tym samym zakłada się, że poza wymienionymi sytuacjami, chorzy nie tracą odpowiedzi na leczenie stosowaną terapią po tym, gdy tę odpowiedź uzyskali. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę efektywności charakteryzowanych opcji terapeutycznych przy założeniu, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi przez pacjentów w stanie remisji choroby jest niezerowe i wynosi 1% procent.

Model opracowany został w programie MS Excel 2007 (zapisany w formacie zgodności z MS Excel 2003). Obliczenia zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA).

Charakterystyka implementowanych w modelu stanów zdrowia związanych z przebiegiem małopłytkowości zestawiona została w tabelach poniżej (Tabela 42, Tabela 43).

Uproszczoną wersję struktury prezentowanego modelu przedstawia Schemat 1 zamieszczony w rozdziale 2.2.

Tabela 42.
Charakterystyka stanów w modelu – definicje

Stan w modelu	Charakterystyka stanu	Poziom płytek
Leczenie – 1 cykl terapii		
Leczenie – 2 cykl terapii	Pacjent znajdujący się w tym stanie przyjmuje leczenie odpowiadające danej opcji terapeutycznej,	< 50 tys. na μ l
Leczenie – 3 cykl terapii		
Leczenie – >3 cykl terapii		
Leczenie - remisja	Pacjent znajdujący się w tym stanie przyjmuje leczenie odpowiadające danej opcji terapeutycznej	> 50 tys. na μ l
Krwawienie WHO 3	Pacjent w tym stanie poddawany jest odpowiednim procedurom związanym z wystąpieniem krwawienia w stopniu 3 na skali WHO	< 50 tys. na μ l
Krwawienie WHO 4	Pacjent w tym stanie poddawany jest odpowiednim procedurom związanym z wystąpieniem krwawienia w stopniu 4 na skali WHO	< 50 tys. na μ l
Zgon z powodu krwawienia	Pacjent w tym stanie poddawany jest odpowiednim procedurom związanym z wystąpieniem krwawienia w stopniu 4 na skali WHO i umiera	-
Powikłania	Powikłania po krwawieniach	-
Zgon	Zgon z powodów niezwiązanych z ITP	-

Tabela 43.
Charakterystyka stanów w modelu – koszty i użyteczności

Stan w modelu	Koszt	Użyteczność – opcja I	Użyteczność – opcja II
Leczenie – 1 cykl terapii			
Leczenie – 2 cykl terapii	[redacted]	0,58	0,81
Leczenie – 3 cykl terapii			
Leczenie – >3 cykl terapii			
Leczenie - remisja		0,62	0,83
Krwawienie WHO 3	[redacted]	0,48	0,39
Krwawienie WHO 4	[redacted]	0,48	0,39
Zgon z powodu krwawienia	[redacted]	0	0
Powikłania	[redacted]	0,48	0,39
Zgon	0	0	0

4.3. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń

4.3.1. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w kolejnych cyklach stosowania terapii zostały opracowane w oparciu o dane o odsetku osób z populacji leczonej daną terapią, u których

wystąpiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako uzyskanie poziomu płytek powyżej 50 tys. na μ l krwi.

Parametry możliwości uzyskania odpowiedzi na leczenie opracowano na podstawie randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [2]. Opis wykorzystanych źródeł danych, przeprowadzonych obliczeń i zaimplementowanych wartości zamieszczony został w rozdziale 3.2.1

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi w kolejnych cyklach leczenia dla analizowanych terapii zostało zamieszczone w tabeli (Tabela 9).

4.3.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień

Analiza częstości występowania krwawień została przeprowadzona wielokierunkowo. Przyjęcie odmiennych metod opracowywania danych o prawdopodobieństwie zdarzeń krwotocznych spowodowane znacząco różniącymi się między sobą sposobami prezentowania danych na temat występowania krwawień u osób z małopłytkowością utrudniło kompilację uzyskanych wyników. W związku z powyższym w modelu pozostawiono możliwość wyboru źródła danych, na których oparto się w obliczeniu częstości występowania krwawień, nie opracowano natomiast skumulowanych wyników w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień

W kolejnych rozdziałach opisane zostały 4 metody obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień (w oparciu o dane z badań RAISE i EXTEND dostarczone przez Zamawiającego – rozdział 4.3.2.1, w oparciu o wyniki opracowania Cohen 2000 – rozdział 4.3.2.2, oraz w oparciu o dane z badania Kuter 2008 – rozdział 4.3.2.3 i z badania Bussel 2009 – rozdział 4.3.2.4.). W podstawowym wariacie analizie obliczenia przeprowadzane są w oparciu o dane dostarczone przez Zamawiającego.

4.3.2.1. Obliczenia w oparciu o wyniki badań RAISE i EXTEND

W podstawowym wariacie analizie założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną odpowiada przeskalowanemu o czas ekspozycji na ryzyko krwawienia odsetkom osób, u których wystąpiło krwawienie w zadanym stopniu ciężkości w badaniach RAISE i EXTEND. Dane o krwawieniach z tego badania uzyskano z danych dostarczonych przez Zamawiającego. [13] Dane dotyczące śmiertelności w przypadku wystąpienia krwawienia są założeniem analizie.

Zestawienie wartości prawdopodobieństw uzyskanych na podstawie wymienionego modelu zamieszczone zostały w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Prawdopodobieństwa związane z krwawieniami - badania RAISE i EXTEND

Parametr	Poziom płytek [tys./mcl]		Zgon w przypadku krwawienia
	<50	≥50	
Prawdopodobieństwo krwawienia: WHO3	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia: WHO4	■	■	■

4.3.2.2. Obliczenia na podstawie analizy Cohen [14]

Analiza Cohen 2000 [14] jest bardzo często cytowanym źródłem odnoszącym się do prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w populacji osób z małopłytkowością. Autorzy opracowania zestawili ze sobą występowanie krwotoków raportowane w badaniach z lat 1973-1998. Na podstawie zebranych przez siebie wyników i założonej przez autorów opracowania Cohen 2000 [14] metodologii szacowania czasu spędzonego przez pacjentów w stanie, w którym liczba płytek we krwi jest niższa niż 30 tys. na μl scharakteryzowane zostało ryzyko wystąpienia krwawień w populacji osób z małopłytkowością.

W publikacji Cohen [14] wyznaczone zostało roczne prawdopodobieństwo wystąpienia krwotoków prowadzących do zgonu i wszystkich poważnych krwawień u osób, u których poziom płytek jest niższy niż 30 tys. na μl w trzech przedziałach wiekowych. Zestawienie danych z tego badania i wartości prawdopodobieństwa wystąpienia krwawienia w ciągu cyklu czterotygodniowego obliczone na bazie tych danych zamieszone zostało w tabeli poniżej (Tabela 45). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia krwotocznego w ciągu 4 tygodni zostało obliczone przy założeniu, że wartość ta jest stała a ryzyko wystąpienia krwawienia w ciągu roku jest złożeniem odpowiedniej liczby ekspozycji na to ryzyko i odpowiada wartości opracowanej w ramach analizy w badaniu Cohen [14].

Tabela 45.
Prawdopodobieństwo krwawień - badanie Cohen 2000

Wiek	Prawdopodobieństwo roczne	Prawdopodobieństwo 4-tygodniowe
Krwawienia nieprowadzące do zgonu		
<40 lat	2,50%	0,19%
40-60 lat	7,25%	0,58%
>60 lat	71,90%	9,30%
Krwawienia łącznie		
<40 lat	2,90%	0,23%
40-60 lat	8,45%	0,68%
>60 lat	84,90%	13,53%

Na potrzeby modelu założono, że obliczone w wyróżnionej publikacji Cohen prawdopodobieństwa odpowiadają prawdopodobieństwu wystąpienia krwawień w populacji osób z poziomem płytek we krwi

niższym niż 50 tys. na μl . Założenie to powoduje zawyżanie prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w analizowanej populacji. Przyjęto ponadto, że prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie jest równe 0. Na podstawie wyników badań dla ROM wydaje się jednocześnie, że oba upraszczające założenia – uwzględnienie wyników pacjentów z poziomem płytek niższym niż 30 tys. na mcl krwi w wyznaczaniu ryzyka krwotoku u pacjentów z poziomem płytek niższym niż 50 tys. na mcl krwi oraz przyjęcie zerowego ryzyka poważnego krwawienia u pacjentów z poziomem płytek wyższym niż 50 tys. wydają się być uzasadnione. [80]

Charakterystyka rozkładu krwawień pomiędzy krwawienia w stopniu 3 i na skali WHO dokonana została w oparciu o założenie, że śmiertelność związana z krwawieniami odpowiada śmiertelności przyjętej w głównym wariancie analizy, tj. sytuacji, w której wystąpienie krwawienia o klasyfikacji WHO 3 nie prowadzi do zgonu chorego, natomiast wystąpienie krwawienia o klasyfikacji WHO 4 z prawdopodobieństwem 80% kończy się zgonem w danym cyklu terapii.

Znacząca rozbieżność pomiędzy częstością występowania krwawień w poszczególnych grupach wiekowych sprawia, że prawdopodobieństwo występowania krwawień opracowane na bazie danych z analizy Cohen 2000 [14] jest zmienną bardzo wrażliwą na implementowany w analizie wiek pacjentów. W analizie zaimplementowano surowe współczynniki z badania Cohen 2000 [14], co wiąże się z założeniem nieciągłego wzrostu ryzyka krwawień w zależności od wieku chorych. W rzeczywistości ryzyko krwawienia nie zmienia się w sposób skokowy w kolejnych dekadach życia chorych.

4.3.2.3. Obliczenia na podstawie publikacji Kuter 2008 [15]

Badanie opisane w publikacji Kuter 2008 [15] to randomizowane badanie kliniczne dotyczące efektywności ROM włączone do analizy klinicznej [2].

W ramach oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w analizie poddane zostały wykresy charakteryzujące rozkład poziomu płytek we krwi uzyskiwanego w populacji biorącej udział w badaniu. Prezentacja wyników badania Kuter 2008 [15] obejmuje zestawienie kwartyli poziomu płytek we krwi osiąganego przez uczestników badania w kolejnych tygodniach badania w grupach badanej i kontrolnej z wyróżnieniem subpopulacji osób po splenektomii i osób, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony. Na podstawie tych charakterystyk oszacowany został odsetek populacji, u której poziom we krwi w danym tygodniu badania był niższy niż 50 tys. $\text{n}\mu\text{l}$ krwi. Odsetek ten przemnożony był następnie przez liczbę osób w danym ramieniu badania (założono upraszczająco, że prawdopodobieństwo odpowiedzi wśród pacjentów, u których nie dokonano pomiaru w danym tygodniu jest identyczne jak w grupie pacjentów, u których przeprowadzono badania laboratoryjne). Uzyskaną dzięki powyższej analizie szacunkową liczbę osobotygodni spędzonych w stanie podwyższonego ryzyka wystąpienia krwawień (poziom płytek poniżej 50 tys. na μl krwi) skompilowano z liczbą poważnych krwawień, jakie wystąpiły w populacji w trakcie badania (14 krwawień stopnia co najmniej 3 w skali WHO) [80] Wszystkie poważne krwawienia wystąpiły

u chorych, u których poziom płytek we krwi był niższy niż 50 tys. Zestawienie wartości wykorzystanych w obliczeniach zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka częstości występowania krwawień - publikacja Kuter 2008

Osobotygodnie – poziom płytek < 50 tys. na μl ¹	Krwawienia w badaniu		Prawdopodobieństwo na cykl		Prawdopodobieństwo zgonu -krwawienie WHO 4
	WHO 3	WHO 4 ²	WHO 3	WHO 4	
1 907	11	3	2,31%	0,63	67%

1) Wartość szacunkowa, opracowana na podstawie rozkładu poziomu płytek zestawionego na wykresach; 2) założono, że wszystkie krwawienia zakończone zgonem (2 zdarzenia) to krwawienia stopnia WHO 4

4.3.2.4. Obliczenia na podstawie publikacji Bussel 2009

Badanie opisane w publikacji Bussel 2009 to randomizowane badanie kliniczne włączone do analizy klinicznej [2], w którym oceniana była efektywność ELT.

Liczba osobotygodni w stanie charakteryzowanym przez poziom płytek poniżej 50 tys. na μl krwi została oszacowana w oparciu o dane zamieszczone na wykresie i charakteryzujące rozkład uzyskiwanego w populacji poziomu płytek we krwi oraz o charakterystykę profilu badania z uwzględnieniem przyczyn wykluczenia z badania. Odsetek pacjentów, jacy ukończyli badanie i którzy w kolejnych jego tygodniach mieli poziom płytek poniżej zakładanego progu oszacowany został na podstawie wykresu odzwierciedlającego rozkład osiąganego w populacji poziomu płytek we krwi. Założono, że pacjenci, którzy nie ukończyli terapii byli poddawani leczeniu przez połowę okresu badania i że w tej podgrupie chorych jedynie ci pacjenci, którzy zostali wyłączeni z terapii z powodu zbyt wysokiego poziomu płytek we krwi, mieli w analizowanym przedziale czasowym poziom płytek powyżej 50 tys. na μl krwi.

Oszacowana zgodnie z powyższymi uproszczeniami liczba osobotygodni spędzonych w stanie związanym z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawień została skompilowana z liczbą poważnych zdarzeń krwotocznych, jakie miały miejsce w trakcie badania. Wszystkie poważne krwawienia, jakie wystąpiły w trakcie badania dotyczyły osób, które nie odpowiedziały na terapię. Zestawienie wartości wykorzystanych w obliczeniach zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Charakterystyka częstości występowania krwawień - badanie Bussel 2009

Osobotygodnie – poziom płytek < 50 tys. na μl ¹	Liczba poważnych krwawień w trakcie badania	Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego krwawienia w trakcie 4 tygodni
383,1	3	3,13%

1) Wartość szacunkowa, opracowana na podstawie rozkładu poziomu płytek zestawionego na wykresach i charakterystyce profilu badania

4.4. Prawdopodobieństwo zgonu

4.4.1. Prawdopodobieństwo zgonu związane z wystąpieniem krwawienia

Charakterystyka prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w przypadku wystąpienia poważnego krwawienia (krwawienie na poziomie 3 lub 4 skali WHO) została w wariancie podstawowym oparta o arbitralnie przyjęte założenie o tej śmiertelności przyjęte w danych dostarczonych przez Zamawiającego. [13] W wariancie analizy wrażliwości obliczania ryzyka krwawień na podstawie wyników z badania randomizowanego dla ROM (publikacja Kuter 2008 i publikacje uzupełniające [15, 66, 80]).

4.4.2. Prawdopodobieństwo zgonu niezwiązane z małopłytkowością

Śmiertelność niezwiązana z małopłytkowością została uwzględniona w analizie w oparciu o dane zawarte w tablicach przeżycia dla populacji Polski z roku 2012. [111] Prawdopodobieństwo zgonu jest uzależnione od struktury kohorty – wieku i odsetka kobiet, które to parametry aktualizowane są odpowiednio w każdym cyklu modelu.

4.4.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniach

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniach zostało opracowane w oparciu o wyniki ankiet oraz konsultacje ze specjalistą z dziedziny hematologii (konflikt interesów nieznan). Na podstawie uzyskanych odpowiedzi wydaje się, że jedynie krwawienia wewnętrzzaszkowe mogą wiązać się z poważniejszymi powikłaniami. Założono zatem, że tylko ta część pacjentów, u których wystąpiło krwawienie wewnętrzzaszkowe będzie pozostawała w stanie obniżonej użyteczności stanu zdrowia. Odsetek krwawień wewnętrzzaszkowych wykorzystany do obliczania kosztów związanych z wystąpieniem krwawienia w stopniu WHO 3 lub WHO4 został wykorzystany jako prawdopodobieństwo, z jakim po krwawieniu danego stopnia ciężkości chorzy przechodzą do stanu „Powikłania” (Tabela 48).

Tabela 48.
Prawdopodobieństwo powikłań po krwawieniach

Parametr	WHO 3	WHO 4
Prawdopodobieństwo krwawienia wewnętrzzaszkowego	■	■

4.5. Macierze przejść pomiędzy stanami w modelu

Poniżej zestawione zostały macierze przejść pomiędzy stanami w modelu. Dla zwiększenia czytelności tabel skumulowano stany związane z krwawieniami („Krwawienie WHO 3”, „Krwawienie WHO 4” i „Zgon z powodu krwawienia”) do jednego stanu oznaczonego przez „Krwawienie”.

Wyjaśnienie użytych w macierzach skrótów zestawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Skróty wykorzystane w charakterystyce macierzy przejść

Parametr	Znaczenie
pO1	Prawdopodobieństwo odpowiedzi w pierwszym cyklu leczenia
pO2	Prawdopodobieństwo odpowiedzi w drugim cyklu leczenia
pO3	Prawdopodobieństwo odpowiedzi w trzecim cyklu leczenia
pZT	Prawdopodobieństwo zgonu obliczone na podstawie tablic trwania życia
pKNS	Prawdopodobieństwo poważnego krwawienia przy niskim poziomie płytek (< 50 tys./ µl krwi)
pKS	Prawdopodobieństwo poważnego krwawienia przy dostatecznym poziomie płytek (>50 tys./ µl krwi)
pP	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniach

W zestawieniu macierzy nie przedstawiono osobno tabel dla terapii absorbujących (tj. takich, po których nie można już włączyć kolejnej linii leczenia) i macierzy, które charakteryzują terapie, w których dopuszczona jest możliwość włączenia kolejnej linii leczenia. Różnica pomiędzy tymi macierzami dotyczy jedynie stanu, do którego przechodzą chorzy po niepowodzeniu leczenia daną linią terapii. Dla terapii absorbującej jest to stan „Leczenie – kolejny cykl terapii”, dla terapii nieabsorbującej – „Zmiana terapii”.

Tabela 51.
Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 2 cykle w modelu

Stany modelu	Leczenie - remisja	Leczenie – 1 cykl	Leczenie – 2 cykl	Leczenie – 3 cykl	Krwawienie	Powikłania	Zgon	Brak odpowiedzi / Zmiana terapii
Leczenie -remisja	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – 1 cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – 2 cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – 3 cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – kolejny cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Krwawienie	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania	█	█	█	█	█	█	█	█
Zgon	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 52.
Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 1 cykl w modelu

Stany w modelu	Leczenie – remisja	Leczenie – 1 cykl	Leczenie – 2 cykl	Leczenie – 3 cykl	Krwawienie	Powikłania	Zgon	Brak odpowiedzi/ Zmiana terapii
Leczenie -remisja	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – 1 cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – 2 cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – 3 cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Leczenie – kolejny cykl	█	█	█	█	█	█	█	█
Krwawienie	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania	█	█	█	█	█	█	█	█
Zgon	█	█	█	█	█	█	█	█

4.6. Terapia drugiej/trzeciej linii

W wariancie podstawowym modelu założono, że pacjenci stosują tylko jedną linię leczenia i po niepowodzeniu takiej terapii pozostają w stanie braku odpowiedzi. Założenie to powodowane jest próbą przedstawienia możliwie niezaburzonych relacji efektywności poszczególnych terapii. W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast warianty, w których pacjenci mają możliwość zastosowania po niepowodzeniu pierwszej terapii jeszcze do 2 linii leczenia, z których każda ma efektywność i koszty BSC.

Przebieg terapii w grupie pacjentów, którzy zostali poddani leczeniu 2. lub 3. linii odpowiada przebiegowi terapii BSC w pierwszej linii.

4.7. Cena progowa

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

4.8. Opcje modelu

W modelu umożliwiono wybór szeregu opcji dokonywanej analizy.

W celu przeprowadzenia obliczeń należy zdefiniować charakter samej analizy. Możliwe opcje przeprowadzenia porównania obejmują analizę kosztów-konsekwencji (obliczane są wyniki kliniczne i ekonomiczne dla obu porównywanych terapii, nie są wyznaczane wyniki inkrementalne) oraz minimalizacji kosztów (obliczane są jedynie koszty analizowanych terapii – w tym koszty

inkrementalne, analiza przeprowadzana jest przy założeniu, że efektywność ROM odpowiada efektywności ELT).

Poza określeniem podstawowej charakterystyki przeprowadzanej analizy, istnieje możliwość zdefiniowania szeregu kolejnych parametrów przeprowadzanego porównania:

- określenie czy terapia jest absorbująca (tj. czy nie ma możliwości włączenia kolejnej linii terapii czy przeciwnie, po zastosowaniu danej opcji leczenia możliwe jest włączenie nowego leku)
- wybór schematu dawkowania (określenie dawek stosowanych przez pacjentów) a także – w przypadku ROM – określenie częstotliwości realizacji świadczeń związanych z programem lekowym.

Ponadto, w zakresie parametrów startowych symulacji założono możliwość zmiany:

- liczby symulacji,
- horyzontu czasowego analizy:
 - 24 tygodnie,
 - 2 lata,
 - 10 lat,
 - horyzont dożywotni
- stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- wieku startowego kohorty,
- odsetka kobiet w kohorcie,
- uwzględnienia strat leków (dotyczy zużycia ROM).

Umożliwiono również wybór parametrów wejściowych w zakresie jakości życia, prawdopodobieństwa krwawień i prawdopodobieństwa korzystania z leczenia ratunkowego:

Uwzględniono możliwość zmiany danych źródłowych dotyczących prawdopodobieństwa krwawień. Istnieje możliwość uwzględnienia prawdopodobieństwa krwawień występujących w ITP z:

- badań RAISE i EXTEND (otrzymane od Zamawiającego [13]),
- analizy Cohen 2000 [14],
- badania Kuter 2008 [15] wraz z publikacjami uzupełniającymi [66, 80],
- badania Bussel 2009 [16]

Dodatkowo istnieje opcja zmiany danych źródłowych w zakresie wartości użyteczności w poszczególnych stanach występujących w modelu. Określono 3 zestawy danych do obliczeń w modelu:

- wartości użyteczności z jednego badania – Arnold 2009 [21],
- wartości użyteczności w oparciu o wyniki opisane w publikacji Szende 2010 [20].

Wybór opcji prawdopodobieństwa leczenia ratunkowego:

- Wartości szacowane dla państw z PKB per capita <20 tys. £,

- Wartości dla państw z PKB per capita >20 tys. £ - badania RAISE i EXTEND,
- Wartości z analizy dla romiplostymu

W zakresie danych kosztowych, wobec ewentualności zmiany zarówno ceny za punkt w świadczeniach finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia, cen porównywanych opcji terapeutycznych jak i kursu funta (parametr wykorzystywany do obliczenia ceny Nplate), istnieje możliwość wprowadzenia tych parametrów przez użytkownika. Możliwe jest także wprowadzenie kosztu leczenia w ramach terapii standardowej i kosztu epizodu leczenia ratunkowego.

5. WYNIKI DLA PORÓWNANIA ELTROMBOPAGU Z BSC

5.1. Perspektywa NFZ

5.1.1. Wyniki

Wyniki analizy podstawowej

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala [REDACTED] QALY.

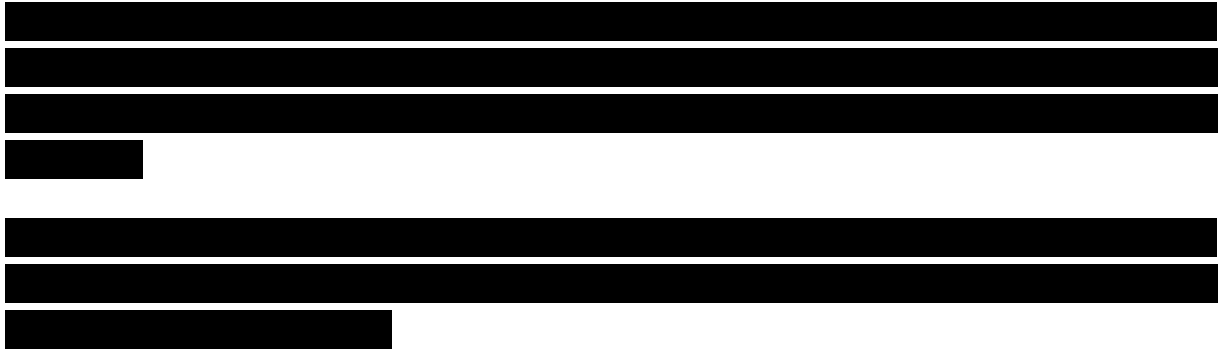
W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [REDACTED] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu BSC to [REDACTED] zł. W tych odpowiednio kwotach [REDACTED] zł i [REDACTED] zł stanowią koszty leczenia 1. linii. Terapia z zastosowaniem eltrombopagu jest w przyjętym horyzoncie analizy o [REDACTED] zł [REDACTED] niż terapia BSC.

W zestawieniu z wynikami klinicznymi, przedstawione koszty terapii implikują współczynnik ICUR równy [REDACTED] zł. Cena zbytu netto opakowania eltrombopagu 28x50mg, [REDACTED] zł.

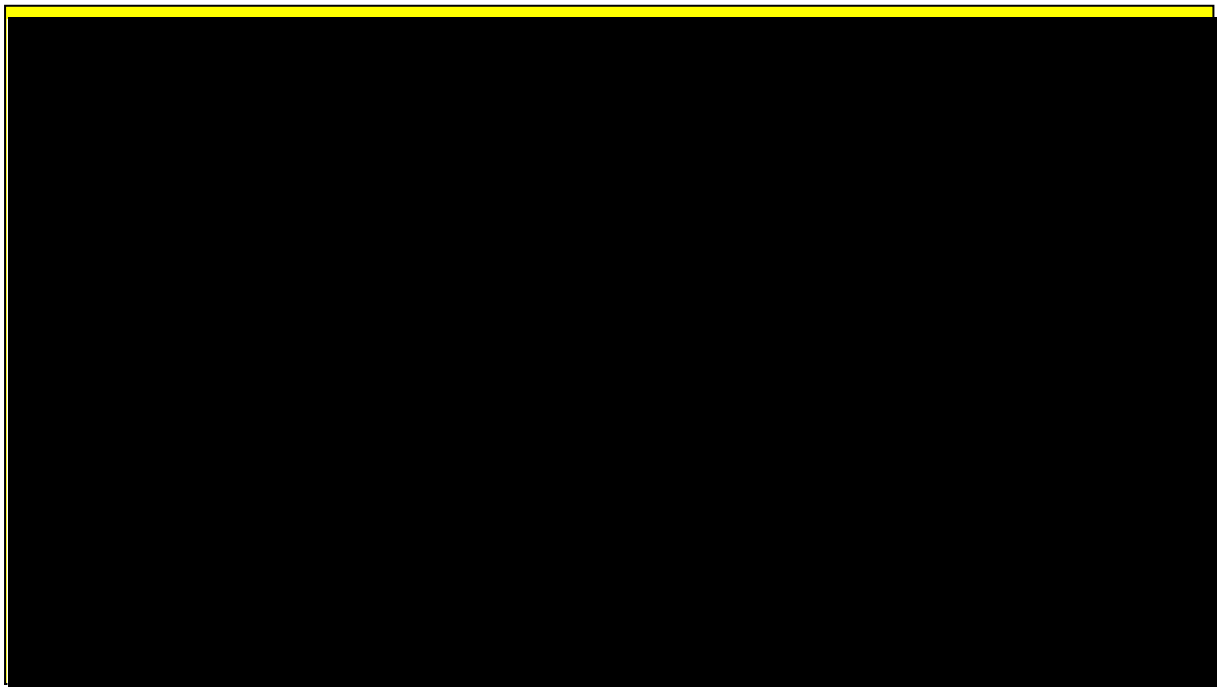
Tabela 53.
Wyniki analizy podstawowej – Eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	BSC [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epizody leczenia ratunkowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (QALY) (zł)			[REDACTED]
Cena zbytu netto ELT (zł)			[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości



Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ – [redacted]



Wykres 2.

Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ – [REDACTED]



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ – [REDACTED]

Wariant	Całkowie – ELT			Całkowie – BSC			Inkrementalne			Cena progowa	Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki

Wyniki analizy podstawowej

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [redacted] QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [redacted] QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala [redacted] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu BSC to [redacted] zł. W tych odpowiednio kwotach [redacted] zł [redacted] zł stanowią koszty leczenia 1. linii. Terapia z zastosowaniem eltrombopagu jest w przyjętym horyzoncie analizy o [redacted] zł [redacted] niż terapia BSC.

W zestawieniu z wynikami klinicznymi, przedstawione koszty terapii implikują współczynnik ICUR równy [redacted] zł. Cena zbytu netto opakowania Revolade 28 tabletek a 50 mg, [redacted] zł.

Tabela 55.
Wyniki analizy podstawowej – Eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ, [redacted]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	BSC [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie ratunkowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Epizody leczenia ratunkowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR (QALY) (zł)			[redacted]
Cena zbytu netto Revolade 28 tabl. a 50 mg(zł)			[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

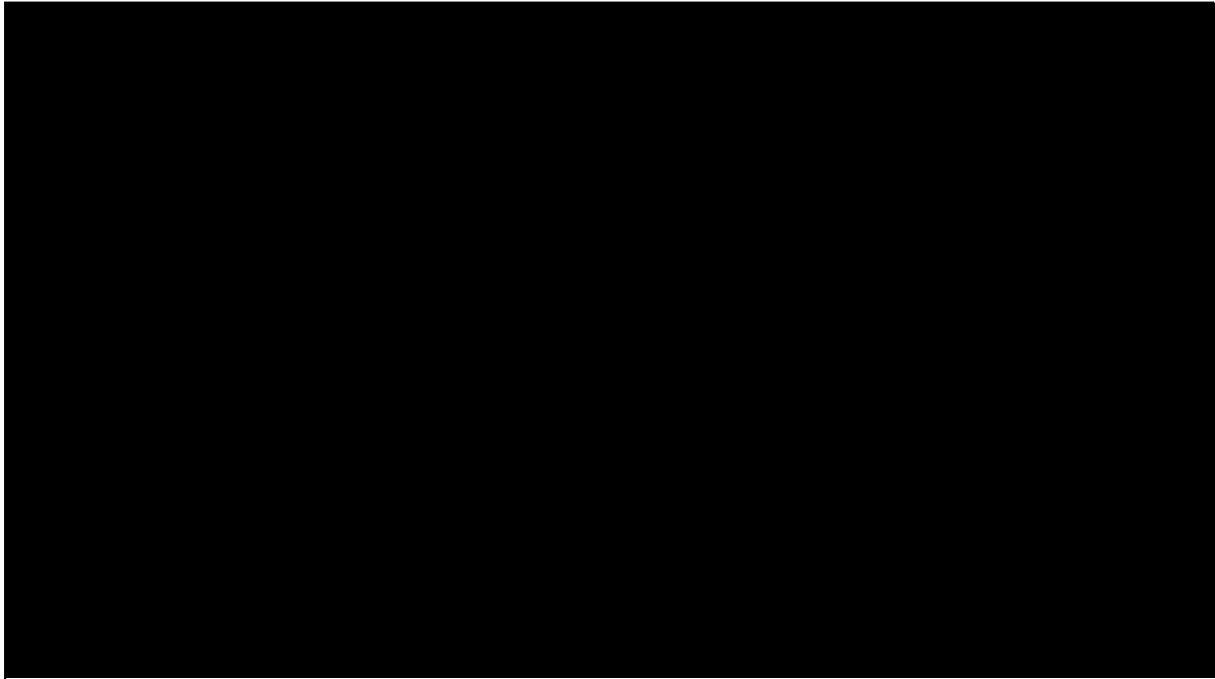
[redacted]

[redacted]

[redacted]

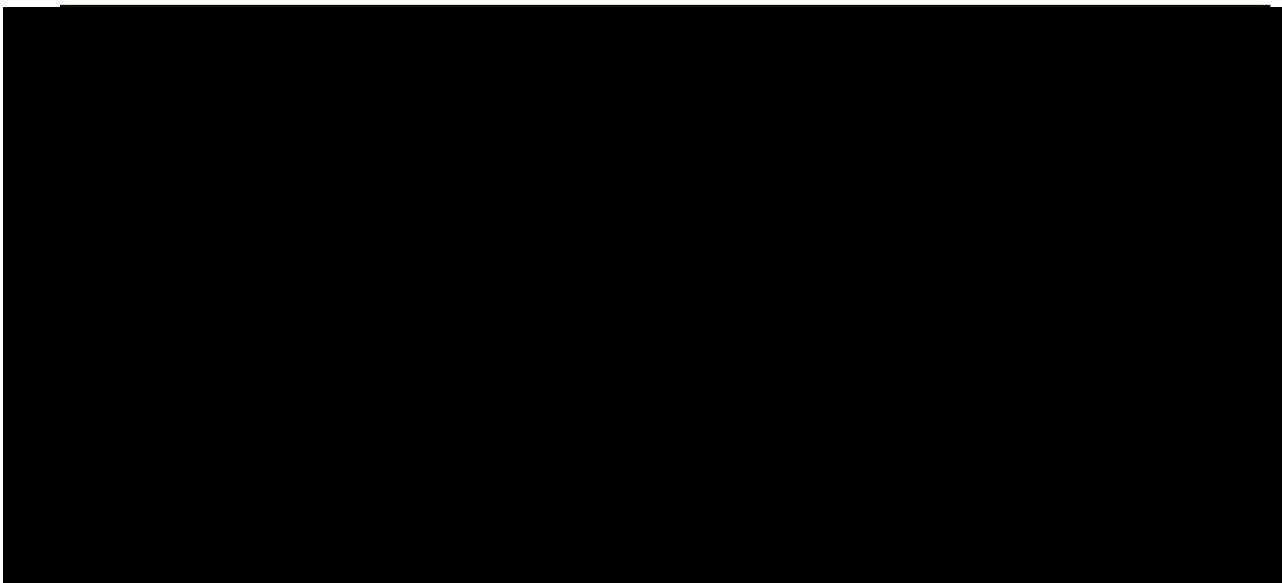
Wykres 3.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ



Wykres 4.

Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 56).

(Tabela 54), z tego powodu wyniki te nie były odrębnie komentowane.

Tabela 56.
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa	Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		
Podst.											
1a											
1b											
1c											
2											
3											
4											
5											
8a											
8b											
9a											
9b											
10a											
10b											
11a											
11b											

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których ICUR lub cena progowa różnią się od wartości w wariantcie podstawowym o co najmniej 20%

5.2. Perspektywa NFZ i pacjenta

5.2.1. Wyniki

Wyniki analizy podstawowej

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala więc na uzyskanie dodatkowo QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu BSC to zł. W tych odpowiednio kwotach zł i zł stanowią koszty leczenia 1. linii. Terapia z zastosowaniem eltrombopagu jest w przyjętym horyzoncie analizy o zł niż terapia BSC.

W zestawieniu z wynikami klinicznymi, przedstawione koszty terapii implikują współczynnik ICUR równy [redacted] zł. Cena zbytu netto opakowania Revolade 28 tabletek a 50 mg, [redacted] zł.

Tabela 57.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ+pacjent, [redacted]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	BSC [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie ratunkowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Epizody leczenia ratunkowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR (QALY) (zł)			[redacted]
Cena zbytu netto ELT (zł)			[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

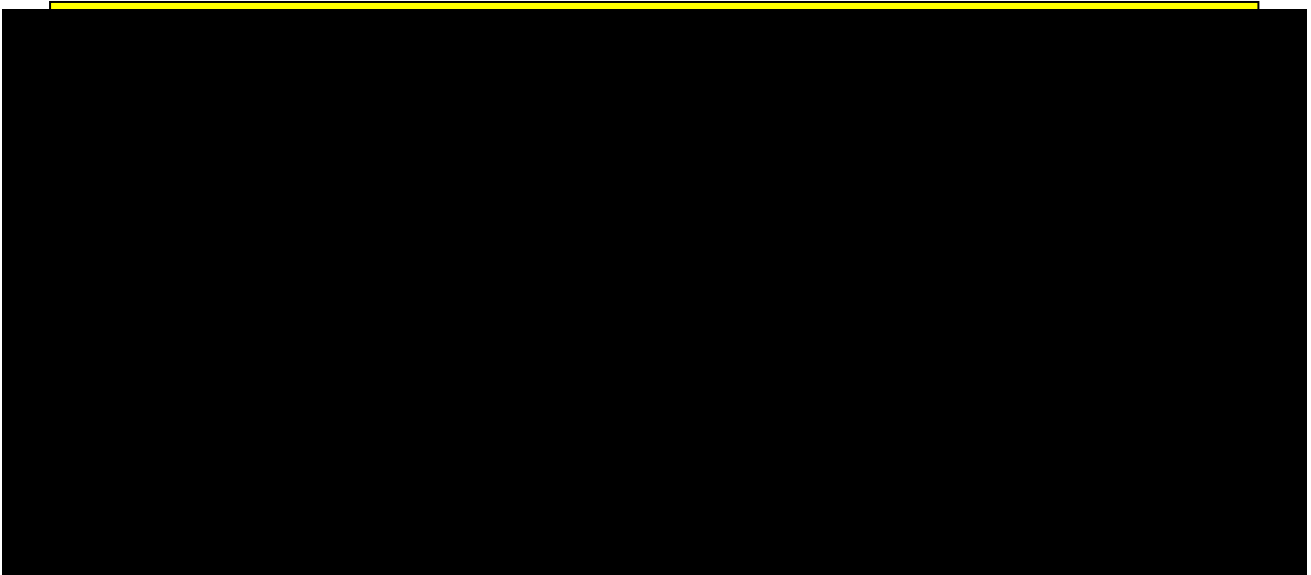
Wykres 5.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ + pacjent – [redacted]



Wykres 6.

Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ + pacjent [redacted]



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 58). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 58.
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ i pacjenta

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Czy różnica istotna*	
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa
Podst .											
1a											
1b											
1c											
2											
3											
4											
5											
8a											
8b											
9a											
9b											
10a											
10b											
11a											
11b											

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których ICUR lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

5.2.2. Wyniki

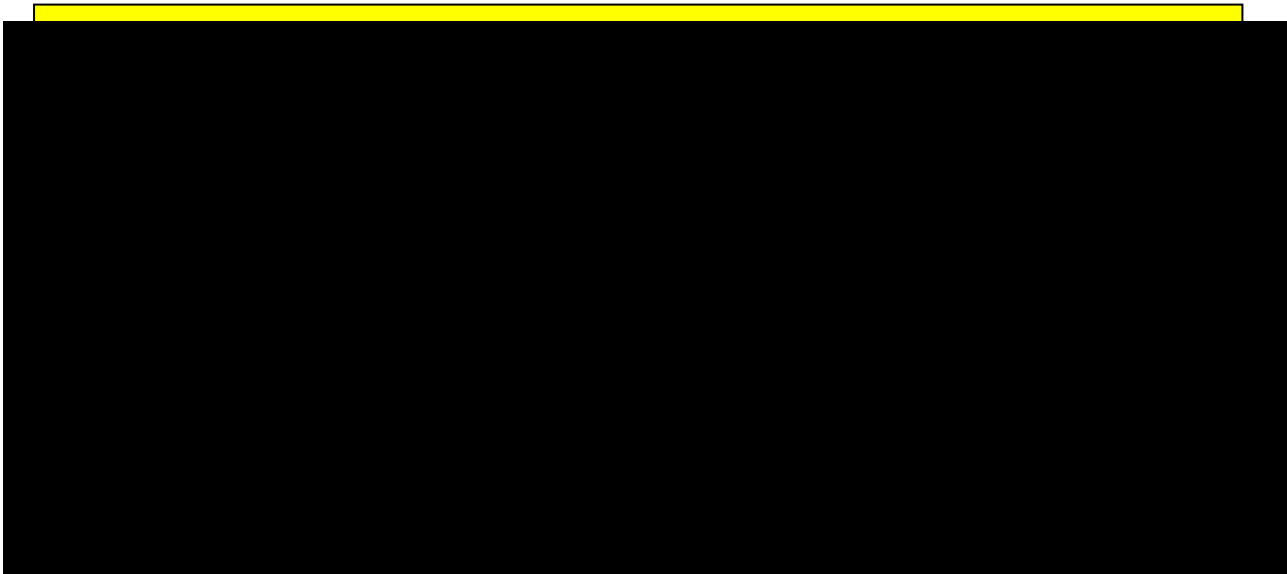
Wyniki analizy podstawowej

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [redacted] QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [redacted] QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala więc na [redacted] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu BSC to [redacted] zł. W tych odpowiednio

Wykres 8.

Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – perspektywa NFZ + pacjent



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 60). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 60.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ i pacjenta

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa	Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		
Podst.											
1a											
1b											
1c											
2											
3											
4											
5											
8a											
8b											
9a											
9b											

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa	Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których ICUR lub cena progowa różnią się od wartości w wariantcie podstawowym o co najmniej 20%

6. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA ELTROMBOPAGU Z ROMIPLOSTYMEM

6.1. Analiza kosztów konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawione zostały wyniki porównania opłacalności terapii ELT i ROM przy założeniu, że parametry efektywności obu analizowanych odpowiadają estymatorom tej efektywności, jakie uzyskano na podstawie dostępnych danych z randomizowanych badań klinicznych dla obu preparatów. Ze względu na brak wspólnej grupy referencyjnej, wyniki tej analizy należy traktować wyłącznie jako zestawienie konsekwencji stosowania porównywanych terapii. Ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach.

Uwzględnione zostały równoległe dwie opcje obliczania kosztu ROM – obliczenie wyłącznie kosztu leku podanego konkretnemu pacjentowi lub uwzględnienie również kosztu niezużytych części opakowań (po otwarciu opakowania preparatu Nplate, leku nie można przechowywać dłużej niż 24h). Warianty te oznaczono jako ROM-S – koszty przy założeniu uwzględnienia strat leku oraz ROM-NS – koszty przy założeniu pominięcia w ocenie niezużytych części opakowań.

W ramach analizy zmienności wyników wariantu podstawowego przeprowadzono dla każdej z interwencji 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartości QALY.

6.1.1. Perspektywa NFZ

Wyniki

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie QALY, podczas gdy terapia romiplostymem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu romiplostymu zł w przypadku pominięcia kosztów niezużytych części opakowań i zł w przypadku uwzględnienia kosztów pełnych opakowań leku. Leczenie 1. linii stanowi koszt zł w przypadku eltrombopagu i odpowiednio zł (bez uwzględnienia kosztów strat leków) i zł (z uwzględnieniem strat leków) – w leczeniu romiplostymem.

Współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł zł, natomiast w terapii romiplostymem jest to odpowiednio zł przy pominięciu kosztów niewykorzystanych części

opakowań i ██████ zł w przypadku uwzględnienia tych kosztów. Cena zbytu netto opakowania Revolade 28 tabletek a 50 mg, przy której współczynnik CUR wyznaczony dla QALY jest równy współczynnikowi CUR dla romiplostymu to ██████ zł przy pominięciu kosztów niezużytych części opakowań romiplostymu i ██████ zł w przypadku uwzględnienia w kosztach terapii romiplostymem niewykorzystanych części opakowań leku.

Tabela 61.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ ██████

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS [CI95%]	ROM – S [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Leczenie ratunkowe	████	████	████
Pozostałe koszty (zł)	████	████	████
Koszty całkowite (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Epizody leczenia ratunkowego	████	████	████
QALY	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CUR (QALY) (zł)	████	████	████
Cena zbytu netto ELT (zł)		████	████

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, ██████

Wariant	Całkowite – ELT			ROM		Bez strat leków			Ze stratami leków			Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa		
Podst.	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
1a	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
1b	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
1c	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
2	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
3	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
4	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
5	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
6	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█
7	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████	█

Wariant	Całkowite – ELT			ROM	Bez strat leków			Ze stratami leków			Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pozostałe warianty testowane w ramach analizy wrażliwości mają relatywnie niewielki wpływ na wyniki w zakresie porównania eltrombopagu z romiplostymem.

6.1.1.2. Wynik [REDACTED]

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia romiplostymem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [REDACTED] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu romiplostymu [REDACTED] zł w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań [REDACTED] zł w przypadku uwzględnienia kosztów pełnych opakowań leku. Leczenie 1. linii stanowi koszt [REDACTED] zł w przypadku eltrombopagu i odpowiednio [REDACTED] zł (bez uwzględnienia kosztów strat leków) i [REDACTED] zł (z uwzględnieniem strat leków) – w leczeniu romiplostymem.

Współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł [REDACTED] zł, natomiast w terapii romiplostymem jest to odpowiednio [REDACTED] zł przy pominięciu kosztów niewykorzystanych części opakowań i [REDACTED] zł w przypadku uwzględnienia tych kosztów. Cena zbytu netto opakowania Revolade 28 tabletek a 50 mg, przy której współczynnik CUR wyznaczony dla QALY jest równy współczynnikowi CUR dla romiplostymu to [REDACTED] zł przy pominięciu kosztów nieużytych części opakowań romiplostymu i [REDACTED] zł w przypadku uwzględnienia w kosztach terapii romiplostymem niewykorzystanych części opakowań leku.

Tabela 63.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS, CCA

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS [CI95%]	ROM – S [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epizody leczenia ratunkowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto ELT (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 64). [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 64.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Wariant	Całkowite – ELT			ROM		Bez strat		Ze stratami leków			Czy różnica istotna
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

6.1.2. Perspektywa NFZ + pacjent

6.1.2.1. Wyniki [REDACTED]

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia romiplostymem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi ██████ zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu romiplostymu ██████ zł w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań i ██████ zł w przypadku uwzględnienia kosztów pełnych opakowań leku. Leczeni 1. linii stanowi koszt ██████ zł w przypadku eltrombopagu i odpowiednio ██████ zł (bez uwzględnienia kosztów strat leków) i ██████ zł (z uwzględnieniem strat leków) – w leczeniu romiplostymem.

Współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł ██████ zł, natomiast w terapii romiplostymem jest to odpowiednio ██████ zł przy pominięciu kosztów niewykorzystanych części opakowań i ██████ zł w przypadku uwzględnienia tych kosztów. Cena zbytu netto opakowania Revolade 28 tabletek a 50 mg, przy której współczynnik CUR wyznaczony dla QALY jest równy współczynnikowi CUR dla romiplostymu to ██████ zł przy pominięciu kosztów nieużytych części opakowań romiplostymu i ██████ zł w przypadku uwzględnienia w kosztach terapii romiplostymem niewykorzystanych części opakowań leku.

Tabela 65.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ+pacjent, ██████

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS [CI95%]	ROM - S
Koszty leczenia 1. linii (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Leczenie ratunkowe	████	████	████
Pozostałe koszty (zł)	████	████	████
Koszty całkowite (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Epizody leczenia ratunkowego	████	████	████
QALY	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CUR (QALY) (zł)	████	████	████
Cena zbytu netto ELT (zł)		████	████

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 56). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 66.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent,

Wariant	Całkowite – ELT			ROM	Bez strat			Ze stratami			Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	
Podst.											
1a											
1b											
1c											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8a											
8b											
9a											
9b											
10a											
10b											
11a											
11b											

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

6.1.2.2. Wyniki

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [] QALY, podczas gdy terapia romiplostymem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu romiplostymu [] zł w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań i [] zł w przypadku uwzględnienia kosztów pełnych opakowań leku. Leczenie 1. linii stanowi koszt [] zł w przypadku eltrombopagu i odpowiednio [] zł (bez uwzględnienia kosztów strat leków) i [] zł (z uwzględnieniem strat leków) – w leczeniu romiplostymem.

Współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł [] zł, natomiast w terapii romiplostymem jest to odpowiednio [] zł przy pominięciu kosztów niewykorzystanych części

opakowań i [REDACTED] zł w przypadku uwzględnienia tych kosztów. Cena zbytu netto opakowania Revolade 28 tabletek a 50 mg, [REDACTED] zł przy pominięciu kosztów niezużytych części opakowań romiplostymu i [REDACTED] zł w przypadku uwzględnienia w kosztach terapii romiplostymem niewykorzystanych części opakowań leku.

Tabela 67.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS [CI95%]	ROM - S
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epizody leczenia ratunkowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto ELT (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 68). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 68.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Wariant	Całkowite – ELT			ROM	Bez strat			Ze stratami			Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	
Podst.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Całkowite – ELT			ROM		Bez strat		Ze stratami			Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	Cena progowa	
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

6.2. Analiza minimalizacji kosztów

W analizie klinicznej [2] wskazano na porównywalną skuteczność ELT i ROM w zakresie ryzyka występowania istotnych klinicznie krwawień. Zbliżona efektywność terapii w odniesieniu do wymienionego punktu klinicznego może wspierać założenie, że obie analizowane opcje terapeutyczne są równie skuteczne również w zakresie uzyskania przez pacjentów oczekiwanego poziomu pytek we krwi. W przypadku uznania braku różnic skuteczności dla analizowanych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównywanych preparatów.

6.2.1. Perspektywa NFZ

6.2.1.1. Wyniki

Analiza podstawowa

Koszt leczenia w ramieniu eltrombopagu określono na ■ zł, natomiast w ramieniu romiplostymu koszt ten wynosi odpowiednio ■ zł przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i ■ zł w przypadku pominięcia kosztów niezużytych części opakowań leku. Jest to odpowiednio o ■ zł i ■ zł więcej niż w przypadku zastosowania terapii eltrombopagu.

Cena opakowania preparatu Revolade 28 tabletek a 50 mg, ■ zł w wariantie z naliczaniem kosztów niezużytych części opakowań romiplostymu i ■ zł w wariantie, w którym koszty te są pominięte.

Tabela 69
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS		ROM-S	
		Rom-NS [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	Rom-S [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)					
Leczenie ratunkowe					
Pozostałe koszty (zł)					
Koszty całkowite (zł)					
CUR (QALY) (zł)					
Cena zbytu netto ELT (zł)					

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla rozważanego wariantu obliczeń (Tabela 70).

Tabela 70.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ,

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
Podst.								
1a								
1b								
1c								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8a								
8b								
9a								
9b								
10a								

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
10b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
11a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
11b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█

*wynik oznaczono jako istotnie różny od wyniku wariantu podstawowego, gdy różnica kosztów lub cena progowa różniła się od wartości dla wariantu podstawowego o co najmniej 20%

Oczywisty wpływ na wyniki ma zmiana horyzontu analizy. Poza naturalną zmianą wyników bezwzględnych (odpowiednio zwiększenie/zmniejszenie kosztów w porównywanych ramionach), w analizie wykazano znaczne różnice w wynikach inkrementalnych pomiędzy wariantem podstawowym a wariantami z analizy wrażliwości. Zmienność ta pozostaje jednak niemal bez wpływu na wyznaczone w analizie ceny progowe.

Podobna zależność charakteryzuje wariant ze zmienioną stopą dyskontową dla kosztów i założeniem utraty odpowiedzi na stosowane terapie – dla obu tych założeń wyraźnie zmieniają się wyniki bezwzględne oraz różnica kosztów terapii agonistami trombopoetyny ██████████ natomiast cena progowa pozostaje zbliżona do ceny wyznaczonej w wariantcie podstawowym.

Pozostałe warianty testowane w ramach analizy wrażliwości mają relatywnie niewielki wpływ na wyniki.

6.2.1.2. Wyniki ██████████

Koszt leczenia w ramieniu eltrombopagu określono na ████████ zł, natomiast w ramieniu romiplostymu koszt ten wynosi odpowiednio ████████ zł przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i ████████ zł w przypadku pominięcia kosztów niezużytych części opakowań leku. Jest to odpowiednio o ████████ zł i ████████ zł więcej niż w przypadku zastosowania terapii eltrombopagu.

Cena opakowania preparatu Revolade 28 tabletek a 50 mg, przy której koszty leczenia dla obu agonistów trombopoetyny są równe to ████████ zł w wariantcie z naliczaniem kosztów niezużytych części opakowań romiplostymu i ████████ zł w wariantcie, w którym koszty te są pominięte.

Tabela 71. Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, ██████████

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS		ROM-S	
		Rom-NS [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	Rom-S [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	████████	████████	████████	████████	████████

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS		ROM-S	
		Rom-NS [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	Rom-S [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leczenie ratunkowe					
Pozostałe koszty (zł)					
Koszty całkowite (zł)					
CUR (QALY) (zł)					
Cena zbytu netto ELT (zł)					

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla rozważanego wariantu obliczeń (Tabela 72).

Tabela 72. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ,

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
Podst.								
1a								
1b								
1c								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8a								
8b								

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
9a								
9b								
10a								
10b								
11a								
11b								

*wynik oznaczono jako istotnie różny od wyniku wariantu podstawowego, gdy różnica kosztów lub cena progowa różniła się od wartości dla wariantu podstawowego o co najmniej 20%

6.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

6.2.2.1. Wyniki

Analiza podstawowa

Koszt leczenia w ramieniu eltrombopagu określono na [REDACTED] zł, natomiast w ramieniu romiplostymu koszt ten wynosi odpowiednio [REDACTED] zł przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i [REDACTED] zł w przypadku pominięcia kosztów niezużytych części opakowań leku. Jest to odpowiednio o [REDACTED] zł i [REDACTED] zł więcej niż w przypadku zastosowania terapii eltrombopagu.

Cena opakowania preparatu Revolade 28 tabletek a 50 mg, przy której koszty leczenia dla obu agonistów trombopoetyny są [REDACTED] zł w wariantcie z naliczaniem kosztów niezużytych części opakowań romiplostymu i [REDACTED] zł w wariantcie, w którym koszty te są pominięte.

Tabela 73. Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM-NS		ROM-S	
		Rom-NS [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	Rom-S [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto ELT (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 74). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
Podst.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
1c	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
8a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
8b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
9a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
9b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
10a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
10b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
11a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
11b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██

*wynik oznaczono jako istotnie różny od wyniku wariantu podstawowego, gdy różnica kosztów lub cena progowa różniła się od wartości dla wariantu podstawowego o co najmniej 20%

6.2.2.2. Wyniki ██████████

Analiza podstawowa

Koszt leczenia w ramieniu eltrombopagu określono na ██████████ zł, natomiast w ramieniu romiplostymu koszt ten wynosi odpowiednio ██████████ zł przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i ██████████ zł w przypadku pominięcia kosztów niezużytych części opakowań leku. Jest to odpowiednio o ██████████ zł i ██████████ zł więcej niż w przypadku zastosowania terapii eltrombopagiem.

Cena opakowania preparatu Revolade 28 tabletek a 50 mg, przy której koszty leczenia dla obu agonistów trombopoetyny są [redacted] zł w wariacie z naliczaniem kosztów niezużytych części opakowań romiplostymu i [redacted] zł w wariacie, w którym koszty te są pominięte.

Tabela 75. Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [redacted]

Kategoria	ROM-NS			ROM-S	
	Eltrombopag [CI95%]	Rom-NS [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	Rom-S [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie ratunkowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CUR (QALY) (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto ELT (zł)	[redacted]	[redacted]		[redacted]	

6.2.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 76). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 76. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [redacted]

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
Podst.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1c	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Koszty całkowite ELT (zł)	Romiplostym – bez strat leków			Romiplostym – ze stratami leku			Czy różnica istotna*
		Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	Koszty (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa (zł)	
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
8a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
8b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
9a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
9b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
10a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
10b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
11a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█
11b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█

*wynik oznaczono jako istotnie różny od wyniku wariantu podstawowego, gdy różnica kosztów lub cena progowa różniła się od wartości dla wariantu podstawowego o co najmniej 20%

7. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA ELTROMBOPAGU Z RYTUKSYMABEM

7.1. Analiza kosztów konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawione zostały wyniki porównania opłacalności terapii ELT i RTX przy założeniu, że parametry efektywności obu analizowanych odpowiadają estymatorom tej efektywności, jakie uzyskano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych dla obu preparatów. Ze względu na brak wspólnej grupy referencyjnej, wyniki tej analizy należy traktować wyłącznie jako zestawienie konsekwencji stosowania porównywanych terapii. Ewentualne różnice efektywności mogą wynikać z różnic pomiędzy populacjami w badaniach oraz z faktu, że dla ocena rytuksymabu przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych.

7.1.1. Perspektywa NFZ

7.1.1.1. Wyniki

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [redacted] QALY, podczas gdy terapia rytuksymabem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [redacted] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu rytuksymabu to [redacted] zł. W tych odpowiednio kwotach [redacted] zł i [redacted] zł stanowią koszty leczenia 1. linii.

Współczynnik CUR dla wyników QALY obliczony dla eltrombopagu wynosi [redacted] zł, natomiast współczynnik CUR dla rytuksymabu oszacowany został na poziomie [redacted] zł. Cen zbytu netto opakowania Revolade 50 x 28 tabletek, [redacted] zł.

Tabela 77.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab – perspektywa NFZ, [redacted]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	RTX [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[redacted]	[redacted]
Leczenie ratunkowe	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite (zł)	[redacted]	[redacted]
Epizody leczenia ratunkowego	[redacted]	[redacted]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	RTX [CI95%]
QALY		
CUR (QALY) (zł)		
Cena zbytu netto ELT (zł)		

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 78. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ, [REDACTED]

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – RTX			Cena progowa	Czy różnica istotna*
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)		
Podst.								
1a								
1b								
1c								
2								
3								
4								
5								
8a								
8b								
8c								
9a								
9b								
10a								
10b								
11a								
11b								

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe warianty testowane w ramach analizy wrażliwości mają relatywnie niewielki wpływ na wyniki.

[REDACTED]

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia rytuksymabem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [REDACTED] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu rytuksymabu to [REDACTED] zł. W tych odpowiednio kwotach [REDACTED] zł i [REDACTED] zł stanowią koszty leczenia 1. linii.

Współczynnik CUR dla wyników QALY obliczony dla eltrombopagu wynosi [REDACTED] zł, natomiast współczynnik CUR dla rytuksymabu oszacowany został na poziomie [REDACTED] zł. Cen zbytu netto opakowania Revolade 50 x 28 tabletek, [REDACTED] zł.

Tabela 79. Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	RTX [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Epizody leczenia ratunkowego	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto ELT (zł)		[REDACTED]

[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ,

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – RTX			Cena progowa	Czy różnica istotna
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)		
Podst.								
1a								
1b								
1c								
2								
3								
4								
5								
8a								
8b								
8c								
9a								
9b								
10a								
10b								
11a								
11b								

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

7.1.2. Perspektywa NFZ + pacjent

7.1.2.1. Wyniki

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia rytuksymabem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [REDACTED] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu rytuksymabu to [REDACTED] zł. W tych odpowiednio kwotach [REDACTED] zł i [REDACTED] zł stanowią koszty leczenia 1. linii.

Współczynnik CUR dla wyników QALY obliczony dla eltrombopagu wynosi [REDACTED] zł, natomiast współczynnik CUR dla rytuksymabu oszacowany został na poziomie [REDACTED] zł. Cen zbytu netto opakowania Revolade 50 x 28 tabletek, [REDACTED] zł.

Tabela 81.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	RTX [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Epizody leczenia ratunkowego	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto ELT (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 82). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 82.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ+pacjent,

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – RTX			Cena progowa	Czy różnica istotna
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)		
Podst.								
1a								
1b								
1c								
2								
3								
4								
5								
8a								
8b								
8c								
9a								
9b								
10a								
10b								
11a								
11b								

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantcie podstawowym o co najmniej 20%

7.1.2.2. Wyniki

Analiza podstawowa

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [redacted] QALY, podczas gdy terapia rytuksymabem wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [redacted] QALY.

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] zł, podczas gdy koszt leczenia pacjenta w ramieniu rytuksymabu to [redacted] zł. W tych odpowiednio kwotach [redacted] zł i [redacted] zł stanowią koszty leczenia 1. linii.

Współczynnik CUR dla wyników QALY obliczony dla eltrombopagu wynosi [redacted] zł, natomiast współczynnik CUR dla rytuksymabu oszacowany został na poziomie [redacted] zł. Cen zbytu netto opakowania Revolade 50 x 28 tabletek, [redacted] zł.

Tabela 83.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab – perspektywa NFZ + pacjent, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	RTX [CI95%]
Koszty leczenia 1. linii (zł)		
Leczenie ratunkowe		
Pozostałe koszty (zł)		
Koszty całkowite (zł)		
Epizody leczenia ratunkowego		
QALY		
CUR (QALY) (zł)		
Cena zbytu netto ELT (zł)		

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 84). Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są niemal identyczne z wynikami z perspektywy NFZ, z tego powodu nie były odrębnie komentowane. Interpretacja wyników analizy wrażliwości jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawioną dla perspektywy NFZ.

Tabela 84.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ + pacjent,

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – RTX			Cena progowa	Czy różnica istotna
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)		
Podst.								
1a								
1b								
1c								
2								
3								
4								
5								
8a								
8b								
8c								
9a								
9b								
10a								
10b								

11a	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■

*oznaczono, jako istotnie różne od wariantu podstawowego warianty, w których CUR dla dowolnego leku lub cena progowa różnią się od wartości w wariantie podstawowym o co najmniej 20%

8. WALIDACJA

8.1. Walidacja

8.1.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Raport walidacji przedstawiony został w aneksie (rozdział 16.5)

8.1.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji porównano wyniki uzyskane w analizie (dane w LY lub QALY) do wyników uzyskanych w innych publikacjach, w których modelowany był przebieg przewlekłych postaci ITP w populacji osób dorosłych. Danych do porównania – wyników LY lub QALY poszukiwano we wszystkich opracowaniach włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych. Tylko w 1 opracowaniu przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY. Zestawienie uzyskanych z tych opracowań danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85.
Wyniki QALY – porównanie w ramach walidacji konwergencji

Publikacja (państwo)	Interwencja	Horyzont	QALY	LY	Stopa dyskontowa	Kohorta	Wyniki dla symulacji jak dla założeń publikacji*
LEE 2013 (Irlandia)	ELT vs ROM	dożywotni	ELT: 11,32; ROM: 12,08;	ELT: 13,97 ROM: 14,70	4%	50% pacjentów po splenektomii, 50 % pacjentów nie miało splenektomii	QALY: ELT: 12,34; ROM: 12,44; LY: ELT: 15,53; ROM: 15,60

*stopa procentowa=4%, użyteczności z publikacji Szende 2010; horyzont dożywotni, 2 dodatkowe terapie stosowane po niepowodzeniu leczenia, kohorta 65% kobiet, wiek 52 lata

[102].

8.1.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, które pozwoliłyby na porównanie wyników modelowania (częstości występowania poważnych krwawień lub zgony w modelu) z bezpośrednimi danymi empirycznymi przebiegu leczenia małopłytkowości immunologicznej. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

9. PODSUMOWANIE

W podsumowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent są niemal identyczne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

9.1. Wyniki kliniczne

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie [REDACTED] QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na [REDACTED] QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala więc na uzyskanie dodatkowo [REDACTED] QALY. Wyznaczona w analizie kosztów-konsekwencji wartość QALY dla romiplostymu to [REDACTED] QALY, natomiast dla rytuksymabu jest to [REDACTED] QALY.

9.2. Wyniki ekonomiczne

Eltrombopag vs BSC

W przyjętym 10-letnim horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [REDACTED] zł, natomiast [REDACTED] zł. Koszt leczenia pacjenta w ramieniu BSC to [REDACTED] zł. W zestawieniu z wynikami klinicznymi, przedstawione koszty terapii implikują współczynnik ICUR równy [REDACTED] i [REDACTED]

Eltrombopag vs romiplostym

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [REDACTED] zł – przy założeniu [REDACTED] zł przy [REDACTED]. Koszt leczenia pacjenta w ramieniu romiplostymu w analizie kosztów-konsekwencji oszacowano na [REDACTED] zł w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań [REDACTED] zł w przypadku uwzględnienia kosztów pełnych opakowań leku.

Wyznaczony w analizie kosztów-konsekwencji współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł [REDACTED]. Dla terapii romiplostymem jest to odpowiednio [REDACTED] zł przy pominięciu kosztów niewykorzystanych części opakowań i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia tych kosztów.

Koszt leczenia romiplostymem wyznaczony w analizie minimalizacji kosztów [redacted] [redacted] oceniony został [redacted] zł w przypadku pominięcia kosztów niezużytych części opakowań) i [redacted] zł w przypadku uwzględnienia pełnych kosztów niewykorzystanych części opakowań leku (koszt eltrombopagu jak w analizie kosztów-konsekwencji). W wariancie bez naliczania kosztu niewykorzystanych części leku terapia romiplostymem jest [redacted]

[redacted] W wariancie z naliczaniem kosztów niewykorzystanych części opakowań romiplostymu, leczenie eltrombopagiem w założonym horyzoncie jest [redacted]

Eltrombopag vs rytuksymab

W przyjętym horyzoncie średni koszt terapii jednego pacjenta leczonego eltrombopagiem wynosi [redacted] pacjenta w ramieniu rytuksymabu [redacted] zł.

Współczynnik CUR liczony dla QALY w ramieniu eltrombopagu wyniósł [redacted] zł w przypadku [redacted] natomiast współczynnik CUR dla rytuksymabu oszacowany został na poziomie [redacted] zł.

9.3. Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości, choć w zakresie konkretnych szacowanych parametrów odbiegają od wyników wariantu podstawowego, nie zmieniają ogólnej oceny efektywności kosztowej eltrombopagu względem jego komparatorów.

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

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

10. WNIOSKI

Eltrombopag vs BSC

Przeprowadzone porównanie kosztów-użyteczności eltrombopagu i BSC wskazuje, że zastosowanie terapii eltrombopagiem przynosi pacjentom po splenektomii wymierne korzyści. Jednak przy przyjętych założeniach, w których zakres interwencji stosowanych jako leczenie podtrzymujące (BSC) ograniczony został do kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, z wykluczeniem możliwości stosowania IVIG czy RTX, [REDACTED]

[REDACTED] W badaniach porównujących skuteczność BSC i eltrombopagu, dopuszczono możliwość stosowania przez pacjentów w obu ramionach różnych interwencji, które obejmowały glikokortykosteroidy, ale również azatioprynę, danazol, cyklosporynę A i mykofenolan mofetylu. Mimo to zakres ten był znacznie węższy niż zakres interwencji, jakie można stosować w realnej praktyce medycznej, co zostało potwierdzone w przeprowadzonym badaniu ankietowym, w ramach którego wskazano na stosowanie w ramach BSC również cyklicznych wlewów immunoglobulin oraz rytuksymabu [1]. Ograniczenie w niniejszym opracowaniu zakresu terapii w ramieniu BSC do interwencji stosowanych w badaniach klinicznych z jednej strony prowadzi do zwiększenia różnic w uzyskiwanych efektach, ale z drugiej strony znacząco powoduje zaniżenie kosztów w ramieniu BSC. [REDACTED]

Eltrombopag vs romiplostym

Przeprowadzone za pomocą dwóch alternatywnych technik analitycznych - analiza kosztów-konsekwencji i analizy minimalizacji kosztów porównanie terapii eltrombopagiem i romiplostymem [REDACTED]

[REDACTED]

Eltrombopag vs rytuksymab

Przeprowadzone porównanie eltrombopagu z rytuksymabem nie umożliwia jednoznacznej oceny opłacalności obu terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zwrócić uwagę, że porównywane są tu interwencje, dla których siła dowodów skuteczności jest całkowicie odmienna – efektywność eltrombopagu została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, natomiast dowody skuteczności terapii rytuksymabem pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych i terapia ta nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.

11. OGRANICZENIA

Analiza przeprowadzona została w oparciu o szereg upraszczających założeń i przy uwzględnieniu wielu istotnych ograniczeń.

Efektywność terapii

- Brak badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje (ELT vs ROM, ELT vs RTX), brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy pośredniej efektywności wymienionych preparatów.
- Niewielka liczba badań oceniających efektywność analizowanych leków i relatywnie krótki czas obserwacji pacjentów w tych badaniach.
- Dane dotyczące rytuksymabu pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych, założony w analizie czas trwania odpowiedzi na rytuksymab określony został w znacznej mierze arbitralnie.
- W poszczególnych odnalezionych badaniach w sposób odmienny definiowana była odpowiedź na leczenie. Wyznaczona na podstawie przyjętych uproszczeń efektywność analizowanych interwencji może być obciążona pewnym błędem i ewentualne różnice w faktycznej skuteczności analizowanych leków mogą potencjalnie znacznie zmieniać wyniki analizy.

Występowanie krwawień

- Do estymacji prawdopodobieństwa rozkładu wystąpienia krwawień posłużono się badaniami opartymi na drugorzędowym punkcie końcowym (poziom płytek we krwi) przeprowadzanych w populacji o różnych profilach stosowanych interwencji (w przypadku oszacowania prawdopodobieństwa w oparciu o opracowanie Cohen 2000 [14] – również interwencji nieuwzględnionych w modelu – immunoglobuliny, splenektomii, itp.). Należy uwzględnić możliwość, że populacje chorych leczonych konkretnymi analizowanymi opcjami terapeutycznymi mogą różnić się pod względem częstości występowania krwawień od populacji, w oparciu o którą obliczane było prawdopodobieństwo poważnych krwotoków przy tych samych osiągniętych wartościach poziomu płytek we krwi.
- Przeszukiwanie baz informacji medycznej przeprowadzone w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa krwawień prowadzone były w sposób niesystematyczny.
- Charakterystyka śmiertelności związanej z krwawieniami poszczególnych stopni skali WHO została oparta o arbitralnie ustalone założenia o częstości zgonów w przypadku poważnego krwotoku. Brak danych odnośnie ryzyka zgonu powiązanego z krwawieniem o danym stopniu ciężkości uniemożliwił oszacowanie w sposób wiarygodny parametru charakteryzującego to ryzyko. Rzeczywista śmiertelność związana z poważnymi krwawieniami może istotnie odbiegać

od śmiertelności implementowanej w modelu, co może potencjalnie zmieniać w pewnym zakresie wyniki analizy.

- W modelu nie uwzględniono krwawień w stopniach 1-2 skali WHO. Przyjęto, że krwawienia te nie wpływają w sposób znaczący na koszty terapii, a obniżona użyteczność stanu zdrowia związana z tymi krwawieniami jest już ujęta w ogólnej obniżonej użyteczności pacjentów z małopłytkowością.
- W przeprowadzonej analizie nie uwzględniono następujących rodzajów krwawień: krwawienia z rany pooperacyjnej, nadmiernej okołozabiegowej utraty krwi oraz krwawień pourazowych, niewspółmiernych do ciężkości urazu. W przypadku tych rodzajów krwawień, jako tryb postępowania zawsze (dla krwawień o stopniu ciężkości WHO 3 oraz WHO 4) wskazywane było leczenie szpitalne, przy czym nieznaną przyczynę zdarzenia krwotocznego uniemożliwia przypisanie do niego odpowiedniej grupy JGP. Ponadto nie istnieje możliwość wyznaczenia częstości takich zdarzeń u pacjentów z ITP.
- Model nie umożliwia przejścia ze stanu powikłania do stanów innych niż zgon. W rzeczywistości, wpływ krwawienia na jakość życia chorego i ponoszone koszty po pewnym czasie może słabnąć, z drugiej strony, również u pacjentów w tym stanie mogą występować ponowne krwawienia. Ze względu jednak na niewielką grupę chorych, którzy przechodzą do stanu powikłania i relatywnie krótki czas przebywania w tym stanie (czas średni na pacjenta w modelu), założono upraszczająco, że pacjenci pozostają w nim aż do zgonu (albo końca założonego horyzontu analizy). Dodatkowo, metodologia obliczania kosztów leczenia tych powikłań uwzględnia wydatki ponoszone na ewentualne przyszłe zdarzenia krwotoczne, więc koszt tych zdarzeń jest, pośrednio, uwzględniony w modelu. Obniżona użyteczność tego stanu sprawia natomiast, że nie faworyzuje on pod względem jakości życia chorych z powikłaniami względem tych, u których występują krwawienia.
- Przyjęto koszt leczenia udaru, jako koszt leczenia (hospitalizacji i rehabilitacji) krwawień wewnątrzczaszkowych, ze względu na brak dokładnych danych dotyczących leczenia krwawień wewnątrzczaszkowych.

Działania niepożądane

- W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi analizowanych terapii (brak danych o statystycznie istotnych różnicach pomiędzy terapiami). W ten sposób zaniżone zostały koszty terapii dla wszystkich uwzględnionych opcji leczenia. Nieuwzględnienie w opracowaniu działań niepożądanych skutkuje ponadto potencjalnym zawyżaniem użyteczności przypisywanych pacjentom w modelu.

Leczenie ratunkowe

- Częstość leczenia ratunkowego oparto na danych z analizy raportu HTA dla eltrombopagu przygotowanej dla NICE [12], przy czym bezpośrednio przedstawione w tej publikacji dane dotyczą jedynie państw z PKB per capita > 20 tys. £. Dla obliczenia prawdopodobieństwa

zastosowania leczenia ratunkowego w populacji pacjentów w pozostałych regionach konieczne było zastosowanie dodatkowych obliczeń, w których nie wszystkie parametry mogły być określone precyzyjnie.

- Koszt leczenia ratunkowego określono na podstawie informacji o interwencjach doraźnych zastosowanych u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii opisanych przez lekarzy biorących udział w badaniu ankietowym z roku 2013 [1]. Interwencje te obejmowały przetoczenia krwi lub jej składników, wlewy immunoglobulin lub sterydów. Formalnie w badaniu RAISE, w którym scharakteryzowano zakres dostępnych interwencji ratunkowych możliwe było zastosowanie jako leczenia ratunkowego zwiększenia dawki przyjmowanego leku (interwencja o niewielkim koszcie), jednak dane z tego badania, spójne z liczbą epizodów leczenia ratunkowego, które zostały wykorzystane w obliczeniach [12] wskazują, że takie rozwiązania nie były stosowane. Z drugiej strony, w analizie nie uwzględniono zróżnicowania na typ leczenia ratunkowego w zależności od poziomu płytek, przy którym leczenie to zostało zastosowane. Prawdopodobnie przy wyższym poziomie płytek we krwi można zastosować tańsze leczenie ratunkowe [12]. Pominięcie tego rozróżnienia jest założeniem konserwatywnym w zakresie porównań z BSC i rytuksymabem, natomiast może przyczyniać się do faworyzowania rozważanej interwencji w porównaniu z romiplostymem.

Dawkowanie leków

- Z powodu braku odpowiednich danych założono, że dawka przyjmowanych stale leków jest niezmienna w ciągu życia chorego. W rzeczywistości wartość ta może być dynamicznie dopasowywana w trakcie terapii. Dotyczyć to może nie tylko dostosowania dawki przy inicjacji leczenia (które w kontekście wieloletniej analizy ma minimalne znaczenie), ale również potencjalnych zmian dawki w dłuższym okresie stosowania leku.
- Dawkowanie leków podawanych przy wybranych krwawieniach, w przypadku, gdy nie udało się go ustalić na podstawie publikacji dotyczących leczenia krwawień i informacji uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii, przyjęto na poziomie dawki DDD.

Koszty terapii

- W przypadku romiplostymu wysokość refundacji oszacowano na podstawie opublikowanych wyników przetargów szpitalnych. W rzeczywistości cena preparatu w przypadku jego refundacji może być określona odmiennie.

Użyteczności stanów zdrowia

- Wartości użyteczności przyjęte w wariantcie głównym są określone z badania dotyczącego jakości życia w przypadku terapii ROM oraz przyjęcia metody leczenia na zasadzie „W&R”. Nie odnaleziono badań dotyczących jakości życia podczas stosowania ELT. Do analizy przyjęto wyniki wyznaczone łącznie dla ROM i W&R, spodziewając się, że są najbardziej zbliżone do średniej

jakości życia w ITP (z występowaniem krwawień lub bez) niezależnej od sposobu terapii i zastosowanych leków.

12. DYSKUSJA

Analiza przeprowadzona została przy założeniu, że efektywność leków opracowana na bazie krótkoterminowych badań randomizowanych odpowiada efektywności w dłuższym horyzoncie czasowym. Przeprowadzenie oceny w horyzoncie czasowym dłuższym niż okres terapii w analizowanych badaniach jest motywowane potrzebą oceny skuteczności porównywanych interwencji w czasie pozwalającym na ujawnienie się długoterminowych skutków leczenia. Jednocześnie należy brać pod uwagę, że faktycznie osiągnane przez pacjentów z ITP długoterminowe wyniki mogą odbiegać od rezultatów, jakie uzyskiwano w trakcie badań o istotnie krótszym horyzoncie. Wnioski z niniejszej analizy należy więc traktować ze szczególną ostrożnością.

Podkreślić ponadto należy utrudnienia wynikające z niewielkiej liczby badań analizujących skuteczność terapii w ITP oraz z formy prezentowania danych w badaniach. Brak badań klinicznych porównujących ze sobą ELT i ROM nie pozwolił na przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności i profilu bezpieczeństwa tych terapii, brak spójnych definicji charakteryzujących odpowiedź w obrębie publikacji włączonych do analizy klinicznej [2] oraz istotne różnice w charakterystyce populacji w badaniach nie pozwoliły ponadto na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy tymi opcjami terapeutycznymi. Tym samym uniemożliwione zostało przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności dla porównania eltrombopagu z romiplostymem, które to porównanie, w kontekście innowacyjności obu wymienionych leków i w odniesieniu do ich niemal równoczesnego pojawienia się na światowych rynkach medycznych, wydaje się być szczególnie ważne i potrzebne. Również w przypadku rytuksymabu nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności. W przypadku tego porównania, ograniczenia danych występowały już na poziomie jakości dowodów klinicznych – ocena efektywności rytuksymabu oparta jest wyłącznie na wynikach badań obserwacyjnych.

Relatywnie niewielka liczba danych o efektywności eltrombopagu i romiplostymu zaważyła nie tylko na braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności dla tych substancji. Brak odpowiednich danych w zakresie częstości występowania powikłań stanął u podstaw przyjętego w analizie upraszczającego założenia o braku różnic pomiędzy częstością i ciężkością występowania działań niepożądanych. Należy z bardzo dużą ostrożnością potraktować to założenie. Choć w trakcie badań włączonych do analizy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy eltrombopagiem i placebo oraz pomiędzy romiplostymem a placebo, to fakt ten nie implikuje automatycznie braku różnic w występowaniu działań niepożądanych także pomiędzy eltrombopagiem a romiplostymem. Dodatkowo należy również wziąć pod uwagę, że pewne działania niepożądane związane z leczeniem dowolną z terapii mogą się ujawnić po dłuższym okresie jej stosowania.

Dodatkowego komentarza może wymagać ponadto charakterystyka uwzględnionej w modelu terapii standardowej. Wielość terapii stosowanych w przypadku przewlekłej małopłytkowości i wykorzystywanie w leczeniu pacjentów całkowicie indywidualnie opracowywanych schematów leczenia z zastosowaniem preparatów, które nie są zarejestrowane w leczeniu małopłytkowości (rytuksymab, leki immunosupresyjne czy nawet eradykacja *Helicobacter Pylori*) znacznie komplikują zdefiniowanie aktualnie stosowanej w leczeniu małopłytkowości „terapii standardowej”. Trudności w opracowaniu rzetelnej charakterystyki opieki standardowej (obejmującej zarówno efektywność tej złożonej opcji terapeutycznej, jej profil bezpieczeństwa, jak i koszty leczenia), stanęły u podstaw upraszczającego założenia, że efektywność standardowej opieki medycznej odpowiada efektywności placebo w analizowanych badaniach. Koszt ponoszony przez płatnika na tę terapię został ustalony na poziomie kosztu, jaki ponosi NFZ na refundację azatiopryny, która jest jedną z tanich opcji stosowanych w leczeniu małopłytkowości i dla której w badaniu ankietowym wskazywano najdłuższy czas prowadzenia leczenia. Przyjęcie założenia, że efektywność opieki standardowej w leczeniu małopłytkowości odpowiada efektywności placebo, najprawdopodobniej powoduje, że implementowana w modelu skuteczność terapii BSC została zaniżona. Jednocześnie profil bezpieczeństwa faktycznie stosowanych terapii jest prawdopodobnie znacznie mniej korzystny niż profil bezpieczeństwa placebo, a koszty ponoszone przez płatnika są z dużą dozą pewności wyższe niż koszt implementowany w modelu. Możliwe działania niepożądane – np. działania niepożądane sterydoterapii bądź leków immunosupresyjnych obejmują tak poważne i kosztowne powikłania terapii jak cukrzyca, zaćma, jaskra, powikłania neurotoksyczne i wiele innych. [8]

W odniesieniu do uwag formułowanych w dokumentach AOTM oceniających analizy i wnioski refundacyjne dla eltrombopagu i romiplostymu z roku 2012 [68, 69, 112] w opracowaniu podjęto próbę przeprowadzenia porównania z rytuksymabem. Pomimo uwzględnienia w obliczeniach najlepszych dostępnych danych o skuteczności rytuksymabu odnalezionych w ramach analizy klinicznej [2], wiarygodność wyników dla tego porównania jest bardzo ograniczona. Wynika to w pierwszej kolejności z jakości danych klinicznych, które nie obejmują badań randomizowanych. Niezależnie od tego czynnika, przyjęte w badaniach dla rytuksymabu definicje odpowiedzi różnią się od definicji w badaniach dla eltrombopagu i romiplostymu. Bardzo poważnym ograniczeniem tego porównania jest w znacznej mierze arbitralnie założony czas odpowiedzi na leczenie – dostępne dane o czasie trwania summarycznej odpowiedzi na leczenie w badaniach dla rytuksymabu obejmują dane jedynie kilkunastu pacjentów, z których większość w momencie zakończenia badania zachowywała odpowiedni poziom płytek, a więc nie było możliwe wyznaczenie mediany lub średniej dla tego parametru.

Komentując wyniki niniejszego opracowania, należy podkreślić perspektywy, jakie otwiera przed osobami chorymi na małopłytkowość możliwość stosowania innowacyjnej terapii. Udowodniona wysoka efektywność eltrombopagu w populacji osób opornych na poprzednio stosowane linie leczenia i u których nie powiódł się zabieg splenektomii, niesie ze sobą realną szansę dla osób chorych na ITP. Skuteczność leku wykazana w badaniach randomizowanych i klinicznych pozwala mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy do tej pory nie odpowiadali na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne, będzie mogła osiągnąć taki poziom płytek we krwi, który pozwoli im na prowadzenie

względnie normalnego trybu życia, a przede wszystkim – zminimalizuje ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obecnie, w przypadku niepowodzenia splenektomii, jak pokazało przeprowadzone badanie ankietowe lekarze są zmuszeni do opracowywania indywidualnych schematów terapii. W kontekście obniżonej odporności pacjentów po splenektomii wszelkie decyzje terapeutyczne dotyczące zastosowania leków mogących jeszcze tę odporność obniżyć są bardzo trudne. Ograniczona skuteczność wykorzystywanych opcji leczenia, stosowanych często poza wskazaniami, (zwykle więc - bez wiarygodnie udokumentowanej efektywności w analizowanym wskazaniu) dodatkowo komplikuje próby przewidzenia działania takiej terapii. Dlatego wydaje się, że uzyskanie przez chorych z oporną postacią pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dostępu do leku opracowanego właśnie dla tej populacji ma szczególną wartość. Realizacja programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu może odpowiedzieć na niezaspokojone wcześniej potrzeby chorych.

[REDAKTOR] Specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów. Związane jest to z koniecznością dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów. Znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków indukowane imperatywem zachowania podstawowych standardów ewidencji efektywności i bezpieczeństwa analizowanych leków przy utrudnieniach związanych z możliwościami włączenia odpowiednio licznych populacji sprawiają, że cena leków sierocych jest zwykle bardzo wysoka. [113] [REDAKTOR]

[REDAKTOR] Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. [114] Uzasadnienie wysokich kosztów terapii wesprzeć można odwołaniem do pozaekonomicznych aspektów refundacji. [REDAKTOR]

Analizę kosztów poszczególnych terapii należy ponadto prowadzić równolegle z oceną wpływu finansowania danej technologii na budżet płatnika. Wysokie koszty leczenia innowacyjnym lekiem

dotyczą tylko niewielkiej grupy pacjentów, zatem rzeczywisty wpływ na wydatki płatnika nie jest aż tak znaczny, jak można by wnioskować na podstawie samych inkrementalnych kosztów związanych z terapią.

[REDACTED]

[REDACTED] Jako ważną korzyść kliniczną w kontekście oceny opłacalności eltrombopagu należy podkreślić ponadto zmniejszenie o połowę częstości stosowania w grupie eltrombopagu leczenia ratunkowego w porównaniu z BSC.

13. PIŚMIENICTWO

1. Terapia pacjentów z małopłytkowością, po nieskutecznej splenektomii. Raport przygotowany przez [redacted] Sp. z o.o.
2. [redacted] w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię.
3. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne : podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Kraków 2005.
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, i in. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*. 2009; 145(2):235–244.
5. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, i in. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(2):83–89.
6. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
7. Niesiobedzka-Krezel J. [Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: standard treatment and new approach to treatment]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2003; 109(5):541–550.
8. [redacted] Analiza Problemu Decyzyjnego - Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię.
9. *Raport z badania RAISE. Materiały Zamawiającego*.
10. [redacted] Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.
11. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej” - załącznik do pisma znak AOTM-OT-430-9(3)/ACh/2011.
12. Cummins E, Fielding S, Scott N, i in. *Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal*. 2012.
13. Dane dostarczone przez Zamawiającego. *Bleed Event Risk - model Post-Splenectomy*.
14. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, i in. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160(11):1630–1638.
15. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, i in. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
16. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
17. Zhou Z, Yang L, Chen Z, i in. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China. *European Journal of Haematology*. 2007; 78(6):518–523.
18. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, i in. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(10):2767–2776.
19. McMillan R, Bussel JB, George JN, i in. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(2):150–154.
20. Szende A, Brazier J, Schaefer C, i in. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(8):1893–1903.
21. Arnold DM, Tinmouth A, Iskedjian M, i in. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. *Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey*. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris. 22654.
22. Christensen MC, Mayer S, Ferran J-M. Quality of life after intracerebral hemorrhage: results of the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. 2009; 40(5):1677–1682.

23. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Zamówienie publiczne - dostawa leków - kod ZP-12-003UN. <http://www.spskm.katowice.pl/informp.html> (28.3.2012).
24. Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, produktów biobójczych, odczynników laboratoryjnych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DZP-AB-271-19/2012). <http://www.su.krakow.pl/dostawa-produktow-leczniczych-wyrobow-medycznych-produktow-biobojczych-odczynnikow-laboratoryjnych-do-apteki-szpitala-universyteckiego-w-krakowie-dzp-ab-271-19-2012> (16.4.2012).
25. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk. Środki obniżające krzepliwość krwi 2012/S 183-300594 Ogłoszenie o zamówieniu. http://www.uck.gda.pl/zamowienia.php?load=3&action=2&przetarg_id=7281 (13.12.2013).
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=033091> (2.1.2014).
27. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (2.1.2014).
28. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855> (2.1.2014).
29. Zarządzenie Nr 93/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5876> (11.1.2014).
30. *Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej - badanie ankietowe*. 2009.
31. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm (17.12.2013).
32. Wytyczne HTA | AOTM. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (25.1.2010).
33. 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/slajd?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (8.5.2012).
34. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
35. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2008; (69):3–8.
36. Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski. <http://www.pzh.gov.pl/page/index.php?id=13> (14.9.2010).
37. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
38. Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13747/62140/62140.pdf>.
39. Raport FDA. Medical Review - Promacta (eltrombopag). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P1.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P2.pdf.
40. Raport EMA. CHMP Assessment report for Revolade (eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf.
41. Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B, i in. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(3):284–296.
42. Tarantino MD, Fogarty PF, Mayer B, i in. Hemostatic challenges in patients treated with eltrombopag. *Blood*. 2010; 116(21):
43. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets*. 2013; (1369-1635 (Electronic)):

44. Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, i in. Efficacy and safety of eltrombopag in elderly patients with chronic immune thrombocytopenia: Analysis of five clinical trials. *Blood*. 2011; 118(21):
45. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Thromboembolic events observed in eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 2423.
46. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Incidence of thromboembolic events across eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Blood*. 2010; 116(21):
47. Cooper N, Wong R, Brainsky A, i in. Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118(21):
48. Maddrey WC, Cheng G, Khelif A, i in. Evaluation of hepatobiliary parameters during eltrombopag treatment in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 2410.
49. Raport GSK. TRA100773A - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolld=TRA100773&studyld=F6D7AB18-20E6-433F-8DC4-A4C7C655A977&compound=eltrombopag.
50. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
51. Raport GSK. TRA100773B - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolld=TRA100773_B&studyld=60D1481C-B29E-41E9-BA39-C7ACF65D4675&compound=eltrombopag.
52. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, i in. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763):393–402.
53. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, i in. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(Suppl 2):25.
54. Stasi R, Meyer O, Brainsky A. Effect of individualized eltrombopag dosing on platelet response in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2010; 95(s2):77.
55. Stasi R, Cheng G, Saleh MN, i in. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the raise study. *Haematologica*. 2009; 94(s2):91.
56. Pabinger I, Marcher C, Khelif A, i in. Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/ul. *Haematologica*. 2010; 95(s2):74–75.
57. Saleh MN, Bussel JB, Meyer O, i in. Results of bone marrow examinations in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 1326.
58. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, i in. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study. *Blood*. 2010; 116(21):
59. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, i in. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study (poster). *American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting and Exposition*. 2010;
60. Psaila B, Bussel JB, Linden MD, i in. In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: no evidence of platelet activation. *Blood*. 2012; 119(1528-0020 (Electronic)):4066–4072.
61. Raport GSK. TRA102537 - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolld=TRA102537&studyld=4EACDDDC-0424-493F-9078-0E8F2819858B&compound=eltrombopag.
62. Raport ClinicalTrials. NCT00370331 - Revolade (eltrombopag). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00370331?term=NCT00370331&rank=1§=X430125#ot hr>.
63. Haselboeck J, Pabinger I, Ay C, i in. Platelet activation and function during eltrombopag treatment in immune thrombocytopenia. *Annals of hematology*. 2012; 91(1):109–113.
64. RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370331> (12.1.2010).
65. Kovaleva LG, Pustovaia EI, Safonova TI, i in. [Clinical statistics and effectiveness of different treatments of idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Terapevticheskiĭ Arkhiv*. 2011; 83(4):60–65.
66. Center for Drug Evaluation and Research - FDA. Statistical Review - application number 125268 (romiplostim).
67. ██████████ Wywiad-Leczenie ITP w Polsce.

68. Rekomendacja nr 74 /2012 z dnia 1 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204; we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.
69. Rekomendacja nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate r omiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250µg, 1 szt . kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: I eczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD - 10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX 04) – zmodyfikowany program lekowy (II). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_84_2012_Nplate.pdf.
70. EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00351468> (12.1.2010).
71. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5829> (2.1.2014).
72. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.1.2012).
73. NICE. Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Single technology appraisal.
74. Department of Health and Ageing - Eltrombopag olamine, tablets, 25 mg and 50 mg, Revolade®. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eltrombopag-olamine-nov10> (25.7.2011).
75. Nplate und Revolade als Therapieoptionen bei ITP. *Therapie info. Information für Vertragsärztinnen und -Ärzte*. 2012; 25(1):14–15.
76. Khellaf M, Michel M, Quittet P, i in. Romiplostim Safety and Efficacy for Immune Thrombocytopenia in Clinical Practice: 2-Year Results of 72 Adults in a Romiplostim Compassionate-Use Program. *Blood*. 2011; 118(16):4338–4345.
77. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, i in. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113(10):2161–2171.
78. Kuter DJ. Romiplostim Gary H. Lyman, David C. Dale (red). *Hematopoietic Growth Factors in Oncology*. Tom 157. Boston, MA 2010.
79. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, i in. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363(20):1889–1899.
80. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, i in. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(6):1372–1382.
81. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
82. Narodowy Fundusz Zdrowia - Informator - Ubezpieczony. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (2.3.2010).
83. Niewada M, Skowronska M, Ryglewicz D, i in. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke*. 2006;01.STR.0000226992.39847.ef.
84. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=5502> (13.1.2014).
85. Członkowska A, Sarzyńska-Długosz I, Kwolek A, i in. [Evaluation of needs in early post-stroke rehabilitation in Poland]. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2006; 40(6):471–477.
86. Bońkowski Krzysztof , Klich-Rączka Alicja. Ciężka niesprawność czynnościowa osób starszych wyzwaniem dla opieki długoterminowej. http://www.viamedica.pl/gazety/gazetaK/abstrakt.phtml?id=11&indeks_art=90 (11.1.2010).
87. Łętowska M. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych w świetle nowych danych. *Journal of Transfusion Medicine*. 2010; 3(4):175–177.
88. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, i in. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009; 80(9):1012–1018.
89. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” - materiały dostarczone przez Zamawiającego.

90. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (3.2.2010).
91. Mathias SD, Gao SK, Rutstein M, i in. Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(2):375–383.
92. Mathias S, Gao S, Miller K, i in. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6(1):13.
93. Mathias SD, Bussel JB, George JN, i in. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: Its development and validation. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5:11.
94. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):3–7.
95. George JN, Mathias SD, Go RS, i in. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *British Journal of Haematology*. 2009; 144(3):409–415.
96. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *British Journal of Haematology*. 2008; 143(1):16–26.
97. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, i in. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in Canadian adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(5):1082–1091; discussion 1066–1068.
98. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, i in. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(1):90–96.
99. Sarpatwari A, Watson S, Erqou S, i in. Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). *British Journal of Haematology*. 2010; 151(2):189–191.
100. Matzdorff AC, Arnold G, Salama A, i in. Advances in ITP--therapy and quality of life--a patient survey. *PLoS One*. 2011; 6(11):e27350.
101. Klaassen RJ, Mathias SD, Buchanan G, i in. Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatric Blood & Cancer*. 2012; 58(3):395–398.
102. Lee D, Thornton P, Hirst A, i in. Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. *Applied health economics and health policy*. 2013; 11(5):457–469.
103. Deuson R, Danese M, Mathias SD, i in. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *Journal of medical economics*. 2012; 15(5):956–976.
104. Boyers D, Jia X, Crowther M, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011; 15 Suppl 1:23–32.
105. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*. 2012; 30(6):483–495.
106. Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, i in. Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. *Journal of medical economics*. 2012; 15(2):313–331.
107. Szende A, Brazier JE, Schaefer C, i in. Measurement of health utility values in the United Kingdom for health states related to immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). *Measurement of health utility values in the United Kingdom for health states related to immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP)*. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris. 22357.
108. Szende A, Schaefer C, Brazier JE. Web versus face to face (FTF) administration of health utility survey in the general public: results from a time trade-off (TTO) survey on idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Web versus face to face (FTF) administration of health utility survey in the general public: results from a time trade-off (TTO) survey on idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*. ISPOR 13th Annual European Congress; 2010; Praga. 25883.
109. Van Exel NJA, Scholte op Reimer WJM, Koopmanschap MA. Assessment of post-stroke quality of life in cost-effectiveness studies: the usefulness of the Barthel Index and the EuroQoL-5D. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2004; 13(2):427–433.
110. Dormant P. Are the modified „simple questions” a valid and reliable measure of health related quality of life after stroke? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; 69(4):487–493.
111. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2012. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm (13.1.2014).
112. AOTM. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag) - analiza weryfikacyjna.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AWA/074_AWA_DS_433_11_REVOLADE_ITP_2012.09.20.pdf.

113. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, i in. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):36–42.
114. Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf.
115. Mowatt G, Boachie C, Crowther M, i in. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009; 13 Suppl 2:63–68.
116. Arocho R, Northridge K, Rivera Hurtado R, i in. Cost of managing bleeding-related episodes (BRE) for romiplostim vs. standard of care (SOC) in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico. *Cost of managing bleeding-related episodes (BRE) for romiplostim vs. standard of care (SOC) in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico. ISPOR 3rd Latin America Conference*; Mexico City. 27173:
117. Brosa M, Arocho R, Gurierrez L, i in. A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (Nplate) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP). *A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (Nplate) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP). ISPOR 13th Annual European Congress*; 2010; Praga. 24704:
118. Hanley R, Redmond S, Thompson, G. The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of chronic adult immune thrombocytopenic purpura (ITP) in Ireland. *The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of chronic adult immune thrombocytopenic purpura (ITP) in Ireland. ISPOR 13th Annual European Congress*; listopad 2010; Praga. 25744:
119. Vorobyev PA, Krasnova L, Borisenko O. Clinical and economic analysis of eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in context of Russian health care system. *Clinical and economic analysis of eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in context of Russian health care system. ISPOR 14th Annual European Congress*; 2011; Madryt. 27286:
120. Pettigrew M, Garces K, Deuson R, i in. Comparative net cost impact of the utilization of romiplostim and intravenous immunoglobulin for the treatment of patients with immune thrombocytopenia in Québec, Canada. *Journal of medical economics*. 2013; 16(2):318–326.
121. Khellaf, Colin, Leclerc-Teffahi, i in. Estimating The Direct Costs Of Patients Treated With Eltrombopag In The French Setting. *Estimating The Direct Costs Of Patients Treated With Eltrombopag In The French Setting. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. 31122:
122. Adams JR, Nathan DP, Bennett CL. Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, i.v.Ig, anti-D, and splenectomy. *Blood Reviews*. 2002; 16(1):65–67.
123. Bennett CL, Weinberg PD, Golub RM, i in. The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. *Seminars in Hematology*. 2000; 37(1 Suppl 1):26–30.
124. Conde García MC, Fernández Feijoo MA, Calleja Hernández MA. [Study of rituximab efficacy, cost, safety, and compliance of its package leaflet in a tertiary hospital]. *Farmacia Hospitalaria: Órgano Oficial De Expresión Científica De La Sociedad Española De Farmacia Hospitalaria*. 2009; 33(6):305–311.
125. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, i in. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2009; 84(10):631–635.
126. Hollenberg JP, Subak LL, Ferry JJ, i in. Cost-effectiveness of splenectomy versus intravenous gamma globulin in treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *The Journal of Pediatrics*. 1988; 112(4):530–539.
127. Khellaf M, Le Moine J-G, Poitrinal P, i in. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Annals of Hematology*. 2011; 90(4):441–446.
128. Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, i in. Protein A immunoabsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1996; 12(3):436–449.
129. O'Brien SH, Ritchey AK, Smith KJ. A cost-utility analysis of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 48(2):173–180.
130. Sandler SG, Novak SC, Roland B. The cost of treating immune thrombocytopenic purpura using intravenous Rh immune globulin versus intravenous immune globulin. *American Journal of Hematology*. 2000; 63(3):156–158.
131. Simpson KN, Coughlin CM, Eron J, i in. Idiopathic thrombocytopenia purpura: Treatment patterns and an analysis of cost associated with intravenous immunoglobulin and anti-D therapy. *Seminars in Hematology*. 1998; 35(1 Suppl 1):58–64.

132. Siegal D, Crowther M, Cuker A. Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia. *Seminars in hematology*. 2013; 50 Suppl 1:S18–21.
133. Taylor M. What is sensitivity analysis? Hayward Medical Communications http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/What_is_sens_analy.pdf.
134. Sensitivity analysis of normative economic models: theoretical framework and practical strategies. <http://ideas.repec.org/a/eee/agecon/v16y1997i2p139-152.html> (15.1.2014).
135. A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. [Ophthalmology. 2002] - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466169> (15.1.2014).
136. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. <http://eurjhf.oxfordjournals.org/content/14/7/782.full?keytype=ref&%2520ijkey=4L6yIvtq4J6phqJ> (15.1.2014).
137. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, i in. Cost-effectiveness of Coronary CT Angiography versus Myocardial Perfusion SPECT for Evaluation of Patients with Chest Pain and No Known Coronary Artery Disease. *Radiology*. 2010; 254(3):801–808.
138. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, i in. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues*. 2012; 1(2):211–217.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Źródła danych o efektach zdrowotnych	23
Tabela 2.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	28
Tabela 3.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii).....	31
Tabela 4.	Liczba pacjentów odpowiadających na terapię w poszczególnych etapach leczenia – pacjenci po splenektomii, dane dostarczone przez Zamawiającego	31
Tabela 5.	Charakterystyka skuteczności ELT badanie RAISE	32
Tabela 6.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii).....	33
Tabela 7.	Odsetki pacjentów, którzy uzyskiwali poziom płytek we krwi powyżej 50 tys. na μ l - badanie Kuter 2008.....	34
Tabela 8.	Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do odpowiedzi sumarycznej (nRCT – populacja po splenektomii).....	35
Tabela 9.	Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek powyżej 50 tys. na μ l	37
Tabela 10.	Rodzaje krwawień w ITP skategoryzowane pod względem odsetek występowania i klasyfikacji ciężkości wg. WHO (wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów).....	38
Tabela 11.	Częstość wykorzystywania leczenia ratunkowego w zależności od odpowiedzi na leczenie	39
Tabela 12.	Źródła danych kosztowych	40
Tabela 13.	Revolade – charakterystyka i koszt opakowań.....	41
Tabela 14.	Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii.....	41
Tabela 15.	Nplate – charakterystyka i koszt opakowania.....	42
Tabela 16.	Romiplostym– oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)	42
Tabela 17.	Tygodniowa dawka romiplostymu - dane	43
Tabela 18.	Nplate – charakterystyka i koszt opakowania.....	43
Tabela 19.	Romiplostym - koszt leczenia	43
Tabela 20.	Azatiopryna	45
Tabela 21.	Wybrane procedury u pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu nawrotu małopłytkowości.....	45
Tabela 22.	Leczenie ratunkowe – koszty jednostkowe.....	46
Tabela 23.	Koszty leczenia ratunkowego	47
Tabela 24.	Koszt wizyty ambulatoryjnej	50
Tabela 25.	Koszt tamponady nosa	50
Tabela 26.	Koszty hospitalizacji – grupy JGP	51
Tabela 27.	Koszty jednostkowe leczenia udaru mózgu.....	52
Tabela 28.	Łączny koszt leczenia udaru mózgu.....	53
Tabela 29.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	53
Tabela 30.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych - hospitalizacja	54
Tabela 31.	Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi.....	54
Tabela 32.	Koszt sterydoterapii.....	55
Tabela 33.	Koszt terapii antybiotykowej	55
Tabela 34.	Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień w obrębie krwawienia danych stopni.....	56
Tabela 35.	Koszt powikłań w modelu	57
Tabela 36.	Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego	58
Tabela 37.	Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej	59
Tabela 38.	Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej – badanie Szende 2010 [21]	60
Tabela 39.	Wyniki publikacji Arnold 2009 [22] – wartości użyteczności	61

Tabela 40.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja I.....	62
Tabela 41.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja III.....	63
Tabela 42.	Charakterystyka stanów w modelu – definicje.....	67
Tabela 43.	Charakterystyka stanów w modelu – koszty i użyteczności.....	67
Tabela 44.	Prawdopodobieństwa związane z krwawieniami - badania RAISE i EXTEND	69
Tabela 45.	Prawdopodobieństwo krwawień - badanie Cohen 2000.....	69
Tabela 46.	Charakterystyka częstości występowania krwawień - publikacja Kuter 2008.....	71
Tabela 47.	Charakterystyka częstości występowania krwawień - badanie Bussel 2009.....	71
Tabela 48.	Prawdopodobieństwo powikłań po krwawieniach.....	72
Tabela 49.	Skróty wykorzystane w charakterystyce macierzy przejść	73
Tabela 50.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 3 cykle w modelu.....	74
Tabela 51.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 2 cykle w modelu.....	75
Tabela 52.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 1 cykl w modelu.....	75
Tabela 53.	Wyniki analizy podstawowej – Eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ, [redacted]	79
Tabela 54.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ – [redacted]	81
Tabela 55.	Wyniki analizy podstawowej – Eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ, [redacted]	83
Tabela 56.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ – [redacted]	85
Tabela 57.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ+pacjent, [redacted]	86
Tabela 58.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ i pacjenta – [redacted]	88
Tabela 59.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs BSC – perspektywa NFZ+pacjent, [redacted]	89
Tabela 60.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – perspektywa NFZ i pacjenta – [redacted]	90
Tabela 61.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	93
Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	93
Tabela 63.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	95
Tabela 64.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	96
Tabela 65.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ+pacjent, [redacted]	97
Tabela 66.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [redacted]	98
Tabela 67.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [redacted]	99
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [redacted]	99
Tabela 69.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	101
Tabela 70.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	101
Tabela 71.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	102
Tabela 72.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, [redacted]	103
Tabela 73.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [redacted]	104

Tabela 74.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	105
Tabela 75.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	106
Tabela 76.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	106
Tabela 77.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab– perspektywa NFZ, [REDACTED]	108
Tabela 78.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ, [REDACTED]	109
Tabela 79.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab– perspektywa NFZ, [REDACTED]	110
Tabela 80.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ, [REDACTED]	111
Tabela 81.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab– perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	112
Tabela 82.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ+pacjent, [REDACTED]	113
Tabela 83.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs rytuksymab– perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	114
Tabela 84.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania eltrombopag vs rytuksymab, perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	114
Tabela 85.	Wyniki QALY – porównanie w ramach walidacji konwergencji	116
Tabela 86.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	140
Tabela 87.	Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych.....	145
Tabela 88.	Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – wyniki.....	146
Tabela 89.	Strategia wyszukiwania (publikacje opublikowane do 13.01.2014)	149
Tabela 90.	Strategia wyszukiwania – analiz ekonomicznych (publikacje opublikowane do 02.12.2013)	150
Tabela 91.	Lista słów kluczowych wyszukiwanych w bazie ISPOR.....	152
Tabela 92.	Publikacje niewłączone do zestawienia odnalezionych analiz ekonomicznych po analizie pełnych tekstów.....	152
Tabela 93.	Zestawienie parametrów modelu.....	153
Tabela 94.	Wartości i rozkłady parametrów modelu.....	155
Tabela 95.	Raport walidacji wewnętrznej	158

15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMOGAMI DLA ANALIZY

Tabela 86.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdziały 5, 6, 7	
2. analizę wrażliwości		
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 16.1	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdziały 5, 6, 7	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Dotyczy porównania ELT vs BSC: Rozdział 5	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Dotyczy porównania ELT vs BSC: Rozdział 5	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Odpowiedź na leczenie	Tabela 9
	Użyteczność stanu zdrowia	Tabela 40, Tabela 41
	Koszty leczenia	Rozdział 3.3
	Prawdopodobieństwo krwawień, prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego	Rozdziały 3.2.3, 3.2.4
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, rozdz. 4.1	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy	
§ 5.3		

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<p>W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)</p>	<p>Rozważono założenie braku różnic dla porównania ELT vs ROM, rozdz. 6.2</p>
§ 5.4	
<p>Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.</p>	<p>Rozważono założenie braku różnic dla porównania ELT vs ROM, rozdz. 6.2</p>
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <p>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>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</p> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>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.</p> <p>Rozdz. 6.1, 7</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Rozdz. 2.11</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. 3.4</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz. 2.12, 16.4</p>
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Rozdz. 2.12, 16.4</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdziały 5, 6, 7 (wyniki PSA i jednokierunkowej analizy wrażliwości)</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 3.4, 16.2.1 oraz 16.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 0
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 0

nd - nie dotyczy

16. ANEKS

16.1. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu stworzenia przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania ELT, zastosowano się do następującego schematu:

- określenie kryteriów włączenia publikacji do analizy,
- zidentyfikowanie publikacji (na podstawie przeszukania baz informacji medycznych),
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych dotyczących ITP,
- ocena homogeniczności znalezionych publikacji pod względem badanych punktów końcowych,
- wyodrębnienie wyników dla QALY i kosztów,
- wnioskowanie.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do przeglądu analiz ekonomicznych włączone zostały badania dotyczące dorosłych pacjentów chorych na ITP, którzy w ramach terapii przyjmowali ELT lub ROM. Wzięto pod uwagę publikacje w których jako punkty końcowe zostały przyjęte: koszty, QALY, ICUR. Uwzględnione zostały: przeglądy, badania obserwacyjne, analizy kosztów-użyteczności, analizy minimalizacji-kosztów, analizy kosztów-konsekwencji, analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-wydajności. Z analizy zostały wykluczone badania odnoszące się wyłącznie do jakości życia lub takie, które nie zawierały danych ekonomicznych.

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznej bazy informacji medycznej MEDLINE, poprzez PubMed. Strategia przedstawiona została w Aneksie (rozdział 16.2.1, Tabela 90).

W wyniku zastosowania powyższej strategii odnaleziono 247 artykułów. Po analizie tekstów abstraktów odnalezionych publikacji, ze względu na nie spełnianie kryteriów włączenia, odrzucono 226 artykuły. Zdecydowano się poddać dalszej analizie pozostałych 21. W przypadku trzech z nich pełne teksty były niedostępne, dlatego przeanalizowano jedynie ich abstrakty. Ostatecznie zdecydowano się odrzucić 17 spośród pozostałych publikacji. W tabeli w aneksie (Tabela 92) przedstawiono publikacje wykluczone z opracowania po analizie ich pełnych tekstów, wraz z przyczynami ich odrzucenia.

W kolejnym etapie identyfikacji tematycznych doniesień naukowych przeprowadzono przeszukanie bazy ISPOR, zawierającej abstrakty i postery publikacji zaprezentowanych na konferencjach ISPOR.

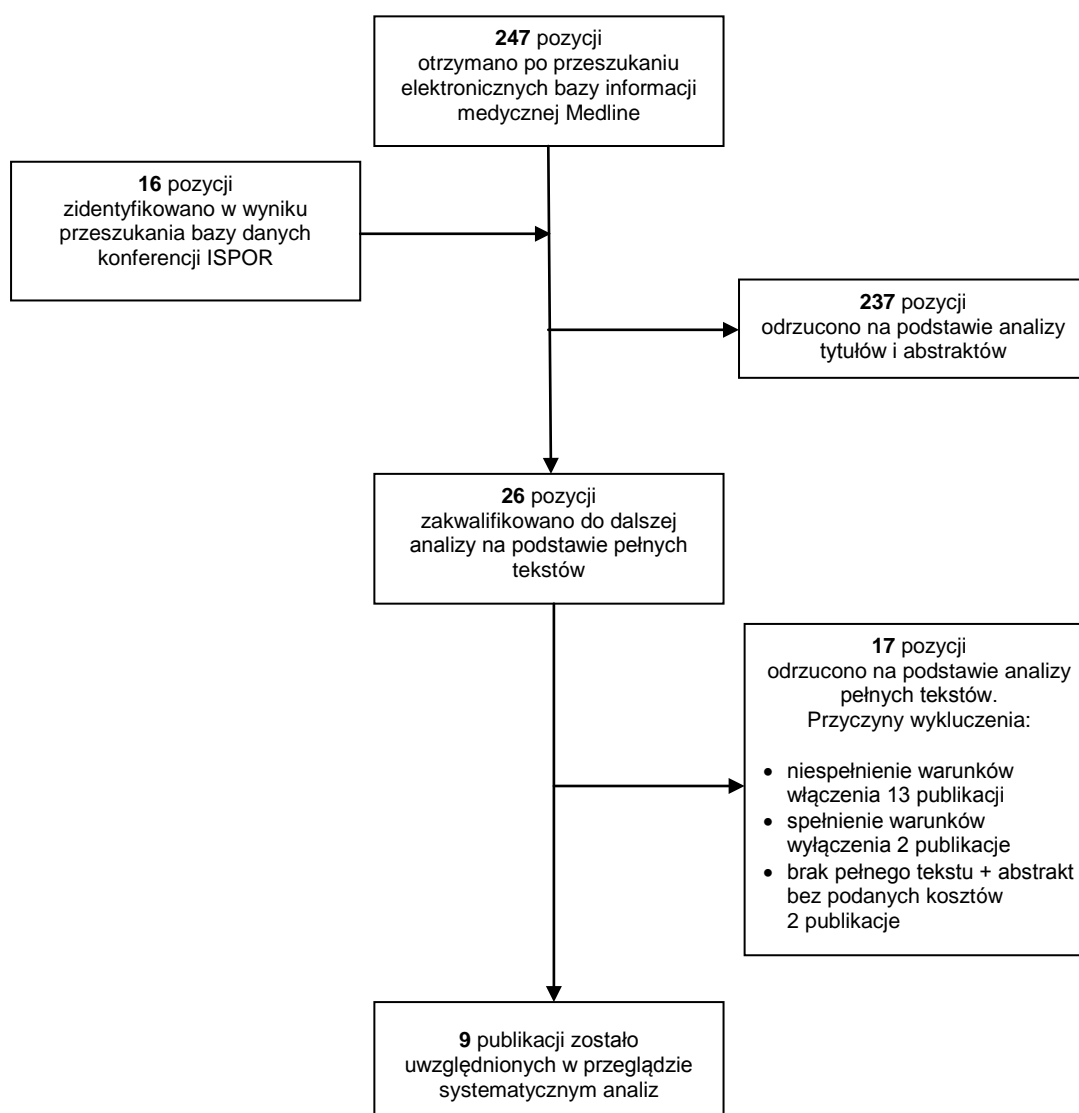
Zastosowano w tym celu analogiczną strategię wyszukiwania do strategii użytej w przypadku bazy Medline. Słowa kluczowe wykorzystane w selekcji publikacji przedstawione zostały w aneksie (rozdział 16.2.1, Tabela 91). Ocenie poddano artykuły zawierające przynajmniej jedno spośród słów kluczowych (Tabela 91). Odnaleziono dzięki temu 16 publikacji dotyczących ITP. Po analizie ich abstraktów odrzucono 11 spośród nich. Uzyskano w ten sposób 5 artykułów, które zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie analiz ekonomicznych.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono w sumie pięć publikacji, które zostały włączone do przeglądu.

Na wszystkich etapach przeszukania selekcja publikacji dokonywana była niezależnie przez trzech analityków [REDACTED]

Poniższy schemat obrazuje graficznie kolejne etapy procesu selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Schemat 3.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych



16.1.1. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Tabela 87.
Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Autor, rok	Rodzaj doniesienia	Populacja	Interwencja	Rodzaj analizy	Perspektywa analizy	Kraj
Mowatt 2009 [115]	Raport oceny technologii (single technology appraisal)	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	romiplostym vs. BSC lub rytuksymab	Opracowanie zawiera elementy analizy kosztów-żyteczności. Praca została oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008 [15].	płatnik publiczny	Anglia
Arocho 2011 [116]	poster z konferencji ISPOR	pacjenci po splenektomii (N = 63) i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii (N = 62)	romiplostym vs. BSC	analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane Kuter 2008 [15]	płatnik publiczny	Meksyk
Brosa 2010 [117]	poster z konferencji ISPOR	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	romiplostym vs. BSC	analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane. Kuter 2008 [15]	płatnik publiczny	Hiszpania
Hanley 2010 [118]	Abstrakt z konferencji ISPOR	Pacjenci po niepowodzeniu splenektomii i z przeciwwskazaniami do splenektomii	eltrombopag vs. romiplostym lub rytuksymab	Analiza kosztów-żyteczności, oparta na modelu Markova	płatnik publiczny	Irlandia
Vorobyev 2011 [119]	Abstrakt z konferencji ISPOR	Pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	eltrombopag vs. romiplostym	Analiza kosztów-żyteczności, analiza kosztów-efektywności, oparte na modelu Markova.	płatnik publiczny	Rosja
Boyers 2012 [105]	Raport oceny technologii (single technology appraisal)	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	eltrombopag vs. BSC	Analiza kosztów-żyteczności na podstawie badania RAISE	płatnik publiczny	Wielka Brytania
Lee 2013 [102]	Artykuł	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	romiplostym vs. eltrombopag lub BSC	Analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-żyteczności, oparte na modelu Markova	płatnik publiczny	Irlandia
Pettigrew 2013 [120]	Abstrakt artykułu	Pacjenci leczenia IVIG na przewlekłe ITP w dwóch szpitalach w Quebec	romiplostym vs. dożylna immunoglobulina	Analiza minimalizacji kosztów	płatnik publiczny	Kanada
Khellaf 2012 [121]	Abstrakt z konferencji ISPOR	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	eltrombopag vs. romiplostym lub dożylna immunoglobulina	Analiza minimalizacji kosztów	płatnik publiczny	Francja

Tabela 88.
Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – wyniki.

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Średni koszt terapii	Koszt uzyskania efektu zdrowotnego
Mowatt 2009 [115]	dożywotni	QALY	-	-	W analizie podstawowej, przy pominięciu strat leku inkrementalny koszt uzyskania QALY dla ROM w porównaniu z BSC wyniósł £ 14 840 u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i £ 14 655 u pacjentów po splenektomii. W porównaniu z rytuksymabem, koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki QALY wynosi odpowiednio £ 21 674 i £ 29 771.
Arocho 2011 [116]	52 tygodnie	Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mcl, utrzymujący się przez 4 kolejne tygodnie).	Terapie ROM i BSC były skuteczne u odpowiednio 79% i 0% u pacjentów po splenektomii oraz 88% i 14% u pacjentów, u których nie przeprowadzono splenektomii.	Pacjenci po splenektomii 574 580 MXN dla ROM 301 218 MXN dla BSC; Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 402 083 MXN dla ROM 180 692 MXN dla BSC. ¹	Koszt uzyskania odpowiedzi: Pacjenci po splenektomii: 727 317 MXN dla ROM, BSC – brak odpowiedzi Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 456 912 MXN dla ROM 1 290 655 MXN dla BSC ¹²
Brosa 2010 [117]	24 tygodnie	Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mcl, utrzymujący się przez 4 kolejne tygodnie).	Terapie ROM i BSC były skuteczne u odpowiednio 79% i 0% u pacjentów po splenektomii oraz 88% i 14% u pacjentów, u których nie przeprowadzono splenektomii.	Pacjenci po splenektomii 15 436 € dla ROM 10 263 € dla BSC; Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 16 125 € dla ROM 5 958 € dla BSC; Średni koszt 15 781 € dla ROM 8 111 € dla BSC;	Koszt uzyskania odpowiedzi: Pacjenci po splenektomii: 19 539 € dla ROM, BSC – brak odpowiedzi Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 18 324 € dla ROM 42 557 € dla BSC Wynik średni 19 013 € ROM □ 115 871 € BSC.
Hanley 2010 [118]	2 lata	QALY.	-	-	Terapia z użyciem ELT dominuje terapię z użyciem ROM. Jest tańsza o 13 000 € i 18 000 € i pozwala na uzyskanie o 0,1 i 0,03 QALY więcej, odpowiednio u pacjentów opornych na splenektomię i pacjentów, u których splenektomia nie jest wskazana.
Vorobyev 2011 [119]	2, 10, 20 lat	LY, QALY	-	-	Koszt LY po 2 latach terapii: \$27 703 ELT, \$31 988 ROM Po 10 latach: \$21 758 ELT, \$24 700 ROM Po 20 latach: \$17 257 ELT \$19 577 ROM Koszt QALY po 2 latach terapii: \$39 000 ELT, \$45 530 ROM Po 10: \$35 108 ELT, \$40 218 ROM Po 20 latach terapii: \$32 527 ELT, \$37 204 ROM

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Średni koszt terapii	Koszt uzyskania efektu zdrowotnego
Boyers 2012 [105]	26 tygodni	QALY	-	-	Inkrementalny koszt uzyskania QALY dla ELT w porównaniu z BSC Pacjenci po splenektomii: 77 496 £ Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 90 471 £
Lee 2013 [102]	dożywotni	QALY, LY	-	ROM – 598 704 € ELT – 611 962 € BSC – 621 376 €	ROM vs. ELT Koszty inkrementalne: -13 258 € Zyskane LY: 0,73 Zyskane QALY: 0,76 ICUR: dominacja ROM ROM vs. BSC Koszty inkrementalne: -22 673 € Zyskane LY: 1,13 Zyskane QALY: 1,17 ICUR: dominacja ROM
Pettigrew 2013 [120]	1 rok	całkowite koszty leczenia	-	ROM – 48 710 \$ IVIG – 102 320 \$	-
Khellaf 2012 [121]	6 miesięcy	całkowite koszty leczenia	-	ELT – 15 318 € IVIG – 13 291 € ROM – 17 486 €	-

1) MXN peso meksykańskie 2) w przeliczeniu na zł, koszt uzyskania odpowiedzi u pacjentów po splenektomii w przypadku zastosowania ROM to ok. 180 tys. zł, natomiast koszt uzyskania odpowiedzi u pacjentów bez splenektomii to ok. 106 tys. zł w przypadku ROM i 299 tys. zł w przypadku BSC (kurs MXN w styczniu 2014)

16.1.2. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

W odnalezionych analizach ekonomicznych szacowano koszty uzyskania dodatkowych lat życia oraz dodatkowych jednostek QALY, koszt zwiększenia ilości płytek krwi albo całkowite koszty terapii. Do pierwszego typu publikacji należały prace Mowatt 2009 [115], Hanley 2010 [118], Vorobyev 2011 [119], Boyers 2012 [105] i Lee 2013 [102], do drugiego opracowania Arocho 2011 [116] i Brosa 2010 [117], a do trzeciego Pettigrew 2013 [120] i Khellaf 2012 [121].

Prace Arocho 2011 [116] i Brosa 2010 [117] zostały oparte na tym samym badaniu randomizowanym Kuter 2008 [15]. Obie prace szacowały koszty uzyskania wyższego poziomu płytek krwi w populacji pacjentów złożonej z osób po splenektomii i chorych, którzy nie przeszli tego zabiegu. W obu artykułach rozpatrywano również identyczne punkty końcowe, to znaczy uzyskanie i utrzymanie poziomu płytek krwi równego $50 \times 10^9/L$ przez co najmniej 4 tygodnie. Ponieważ badanie Kuter 2008 trwało 24 tygodnie, w publikacji Brosa 2010 [117] przyjęto taki właśnie horyzont czasowy. W pracy Arocho 2011 [116] starano się analitycznie przedłużyć horyzont badania na 52 tygodnie. Po przeskalowaniu do wspólnego horyzontu czasowego (52 tygodnie) i do wspólnej jednostki monetarnej (euro) wyniki opisane w obu publikacjach są bardzo zbliżone. W pracy Arocho 2011 [116], po przeliczeniu, średni roczny koszt terapii u pacjentów po splenektomii wyniósł: 15,6 tys. € dla ROM, 8,2 tys. € dla BSC; a u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii: 10,9 tys. € dla ROM, 9,0 tys. € dla BSC. Średni koszt rocznej terapii z publikacji Brosa 2010 [117], to natomiast w przypadku pacjentów

po splenektomii 15,4 tys. € dla ROM, 10,3 tys. € dla BSC; a u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii: 16,1 tys. € dla ROM, 6,0 tys. € dla BSC. Różnice wynikają z odmiennej wyceny świadczeń i leków w analizowanych państwach (Meksyk i Hiszpania).

Prace Mowatt 2009 [115], Hanley 2010 [118], Vorobyev 2011 [119], Boyers 2012 [105] oraz Lee 2013 [102] dotyczyły kosztów uzyskania dodatkowych lat życia oraz dodatkowych jednostek QALY. Mimo podobnej tematyki bezpośrednie porównanie wyników tych publikacji jest trudne, ze względu na różnice w stosowanych interwencjach i w formie prezentacji wyników. W pracy Mowatt 2009 [115] porównane zostały ze sobą romiplostym i BSC oraz romiplostym i rytuksymab, natomiast w pracy Hanley 2010 [118] eltrombopag i romiplostym oraz eltrombopag i rytuksymab. Praca Boyers 2012 [105] porównuje eltrombopag i standardową opiekę specjalistyczną, a praca Lee 2013 [102] romiplostym i eltrombopag oraz romiplostym i BSC. W analizie Mowatt 2009 [115], wykazano, że koszt uzyskania jednostki QALY przy zastosowaniu romiplostymu w miejsce BSC (ok. 15 tys. funtów) wskazuje na wysoką opłacalność terapii w warunkach brytyjskich, natomiast koszt uzyskania QALY w przypadku zastosowania romiplostymu zamiast rytuksymabu (od 22 tys. funtów do 30 tys. funtów) oznacza akceptowalną opłacalność tej opcji leczenia. Z kolei porównanie opisane w publikacji Hanley 2012 [118] wskazuje na dominację eltrombopagu (terapia tańsza i droższa) nad terapią romiplostymem oraz brak opłacalności w eltrombopagu w porównaniu z rytuksymabem (nie podano wyników szczegółowych dla tego porównania). Wnioskowanie o względnej opłacalności eltrombopag i romiplostymu, jakie wynika z tych dwóch publikacji jest więc niespójne i nie można określić, która opcja jest bardziej opłacalna. Wyznaczony w opracowaniu Vorobyev 2011 [119] koszt uzyskania efektów zdrowotnych jest o ok. 15% wyższy w przypadku romiplostymu niż w przypadku eltrombopag, co sugeruje zbieżność oceny względnej opłacalności tych terapii z oceną wynikającą z Hanley 2012 [118] (eltrombopag bardziej opłacalny niż romiplostym). Wyniki badania Lee 2013 [102] natomiast są sprzeczne z wynikami tych publikacji. Podaje ona, że terapia ROM w porównaniu do ELT jest dominująca (jest tańsza o ok. 13 tys. euro oraz powoduje zyskanie 0,73 LY oraz 0,76 QALY). Według Lee 2013 [102] ROM jest również terapią dominującą w porównaniu z BSC (generuje oszczędności rzędu 23 tys. € oraz zysk 1,13 LY oraz 1,17 QALY). Publikacja Boyers 2012 [105] podaje inkrementalny koszt uzyskania QALY dla ELT w porównaniu z BSC. Wynosi on prawie 80 tys. funtów dla pacjentów po splenektomii i 90 tys. funtów dla tych, którzy nie przeszli tego zabiegu. Stosując wartość progową 30 tys. funtów w stosunku do uzyskanych QALY, autorzy publikacji uznali terapię ROM za nieopłacalną.

Abstrakty Pettigrew 2013 [120] i Khellaf 2012 [121] porównują całkowite koszty poszczególnych terapii. Badanie Pettigrew 2013 [120] podaje, że terapia romiplostymem jest o połowę tańsza w porównaniu z dożylnymi immunoglobulinami (całkowite koszty rocznej terapii wynoszą 50 tys. dolarów dla ROM oraz 100 tys. dolarów dla IVIG). Natomiast według pracy Khellaf 2012 [121] terapia ROM jest o 30% droższa niż terapia IVIG (całkowite koszty leczenia za 6 miesięcy – odpowiednio 17,5 tys. euro i 13 tys. euro). Koszt terapii romiplostymem przewyższa również koszt leczenia z zastosowaniem eltrombopagu (15 tys. euro).

16.2. Strategie przeszukiwania baz informacji medycznych

16.2.1. Strategia wyszukiwanie danych o jakości życia w immunologicznej plamicy małopłytkowej u dorosłych pacjentów

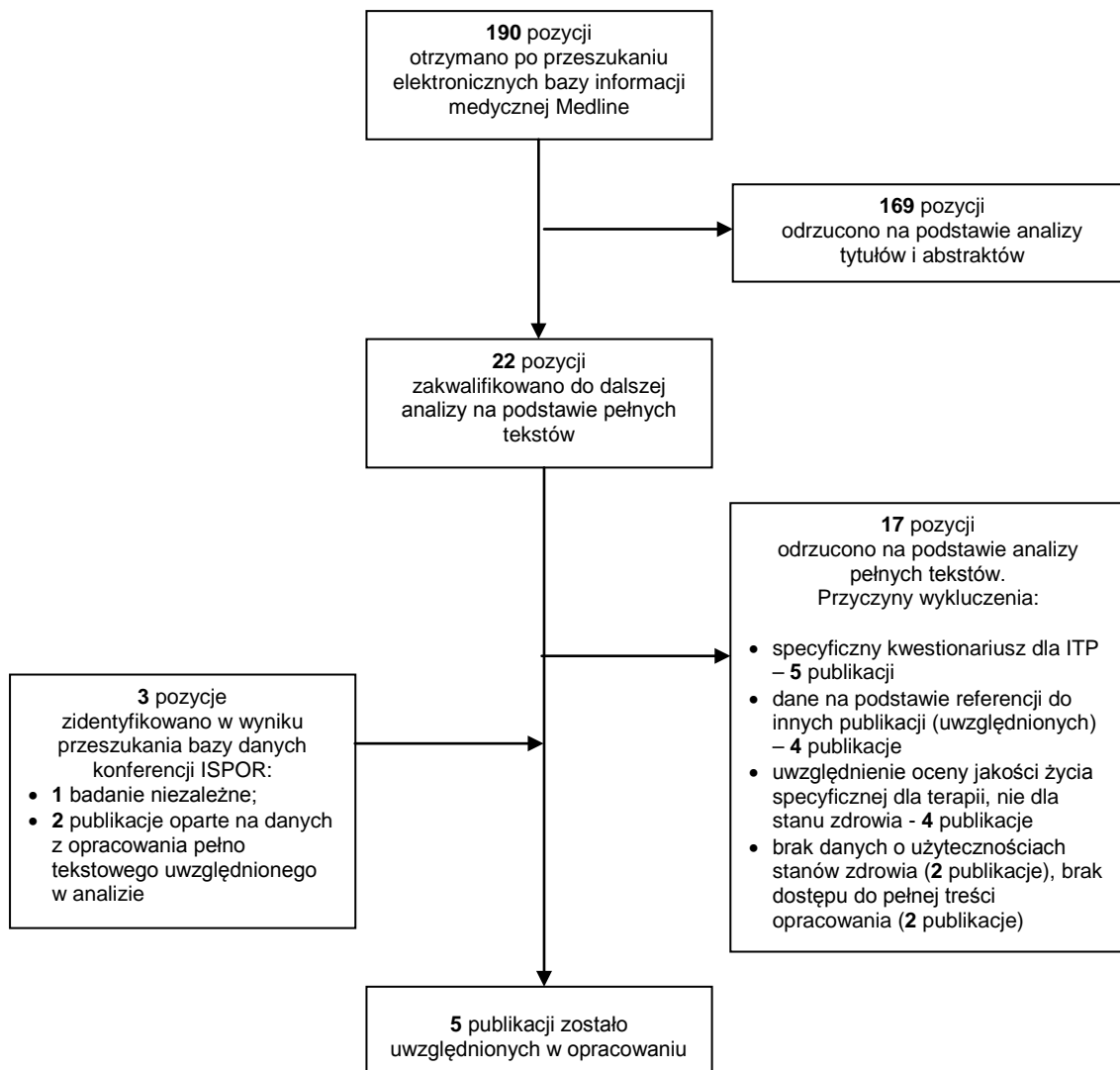
Strategię wyszukiwania wartości ogólnych użyteczności związanych z chorobą (ITP) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 89). Strategia została zaimplementowana pierwotnie 07.12.2009. Przeszukiwanie uzupełniające dla bieżącego opracowania przeprowadzone zostało 13 stycznia 2014 roku.

Tabela 89.
Strategia wyszukiwania (publikacje opublikowane do 13.01.2014)

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#1	Werlhof's disease	7267
#2	Werlhofs Disease	7262
#3	Disease, Werlhof's	7267
#4	Thrombocytopenias, Autoimmune	7114
#5	Thrombocytopenia, Autoimmune	9294
#6	Immune thrombocytopenic purpura	8172
#7	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	7062
#8	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	7062
#9	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	7062
#10	Autoimmune thrombocytopenic purpura	8040
#11	itp.	9513
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	12913
#13	quality of life	212981
#14	quality adjusted life year	10211
#15	Qualy	34
#16	Qaly	9349
#17	utility	113498
#18	utilit*	117127
#19	utilities	4022
#20	disutility	181
#21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #18 OR #19 OR #20	323861
#22	#12 AND #21	190

Poniższy schemat obrazuje graficznie kolejne etapy procesu selekcji badań odnalezionych w ramach analizy danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej.

Schemat 4.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych



16.2.2. Przegląd analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej (Tabela 90) przedstawiona została strategia przeszukania bazy Medline (przez PubMed) przeprowadzona w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. Strategia została zaimplementowana pierwotnie 08.02.2012. Przeszukiwanie zostało uzupełnione w ramach aktualizacji dokumentu 02.12.2013.

Tabela 90.
Strategia wyszukiwania – analiz ekonomicznych (publikacje opublikowane do 02.12.2013)

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#1	(Costs and Cost Analyses)	180406
#2	Costs	247131

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#3	Cost	566114
#4	Analyses, Cost	186128
#5	Analysis, Cost	218861
#6	Cost Analysis	218861
#7	Cost Measure	185742
#8	Cost Measures	189000
#9	Cost, Cost Analysis	218861
#10	Costs, Cost Analysis	179696
#11	cost efficiency analysis	9938
#12	CUA	1390
#13	cost utility analysis	5710
#14	cost minimization analysis	780
#15	CBA	24738
#16	cost benefit analysis	63252
#17	CCA	4775
#18	cost consequence analysis	1081
#19	CMA	3017
#20	CEA	23181
#21	cost analysis	185742
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	667236
#23	Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	7990
#24	Werlhof's disease	7224
#25	Werlhofs Disease	7019
#26	Disease, Werlhof's	7224
#27	purpura, thrombocytopenic, autoimmune	7990
#28	Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic	7990
#29	Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic	7021
#30	Thrombocytopenias, Autoimmune	7071
#31	Thrombocytopenia, Autoimmune	9240
#32	Immune thrombocytopenic	3519
#33	Immune thrombocytopenic purpura	8119
#34	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	7019
#35	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	7019
#36	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	7019
#37	Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic	7019
#38	Autoimmune thrombocytopenic Purpura	7990

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#39	Autoimmune thrombocytopenic purpura	7990
#40	ITP	9454
#41	Autoimmune Thrombocytopenias	7071
#42	Autoimmune Thrombocytopenia	9242
#43	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR # 42	13039
#44	#22 AND #43	247

W tabeli poniżej (Tabela 91) przedstawione zostały słowa kluczowe wykorzystane w przeszukaniu bazy doniesień naukowych prezentowanych na konferencjach ISPOR. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone pierwotnie 07.02.2012 i zostało uzupełnione w ramach aktualizacji dokumentu 02.12.2013.

Tabela 91.
Lista słów kluczowych wyszukiwanych w bazie ISPOR

Szukane słowo (wyrażenie)	
Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	Immune thrombocytopenic purpura
Werlhof's disease	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic
Werlhofs Disease	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic
Disease, Werlhof's	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic
purpura, thrombocytopenic, autoimmune	Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic
Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic	Autoimmune thrombocytopenic Purpura
Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic	Autoimmune thrombocytopenic purpura
Thrombocytopenias, Autoimmune	ITP
Thrombocytopenia, Autoimmune	Autoimmune Thrombocytopenias
Immune thrombocytopenic	Autoimmune Thrombocytopenia

Przyczyny odrzucenia publikacji włączonych na etapie oceny abstraktów w zakresie przeglądu analiz ekonomicznych zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 92).

Tabela 92.
Publikacje niewłączone do zestawienia odnalezionych analiz ekonomicznych po analizie pełnych tekstów

Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Adams 2002 [122]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja poglądowa na temat efektywności i kosztów czterech terapii: immunoglobuliny anty-D, IVIG, steroidów i splenektomii.
Bennett 2000 [123]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja dotyczy porównania kosztów stosowania splenektomii i immunoglobuliny anty-D
Conde Garcia 2009 [124]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja dotyczy badania mającego na celu stwierdzenie czy preparat rytuksymab jest podawany zgodnie z zaleceniami producenta.

Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Danese 2009[125]	Niespełnione kryterium włączenia - ocena kosztów leczenia, śmiertelności i czasu pobytu w szpitalu w przypadku hospitalizacji pacjentów z ITP.
Hollenberg 1988 [126]	Niespełnione kryterium włączenia - porównanie IVIG i splenektomii w leczeniu dzieci.
Khellaf 2011 [127]	Niespełnione kryterium włączenia - artykuł zawiera zestawienie danych dotyczących ogólnych kosztów leczenia pacjentów z ITP.
Kunz 1996 [128]	Niespełnione kryterium włączenia - analiza nie spełniła kryterium włączenia - porównuje splenektomię i usunięcie przeciwciał z osocza przez kolumny zawierające białko A.
O'Brien 2007 [129]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja dotyczy dziecięcego ITP. Autorzy porównują IVIG, immunoglobulinę anti-D, metyloprednizolon i prednizon.
Sandler 2000 [130]	Niespełnione kryterium włączenia - porównanie cen dwóch preparatów immunoglobulin stosowanych przy leczeniu ITP.
Sanz 2011 [98]	Publikacja spełniła kryterium włączenia – porównuje użyteczność preparatu romiplostym i placebo. Wykluczona z analizy na podstawie kryterium wyłączenia – dotyczy wyłącznie oszacowania użyteczności, nie zawiera danych ekonomicznych.
Simpson 1998 [131]	Artykuł nie spełnił kryterium włączenia – porównanie IVIG i immunoglobuliny anti-D.
Szende 2010 [108]	Analiza nie spełniła kryterium włączenia – dotyczy oszacowania jakości życia pacjentów z ITP.
Xie 2009 [97]	Artykuł nie spełnił kryterium włączenia - porównywane są dwie terapie – IVIG i prednizon.
Zhou 2007 [17]	Artykuł nie spełnił kryterium włączenia – publikacja dotyczy wyłącznie jakości życia pacjentów.
Siegal 2013 [132]	Publikacja spełniła kryterium włączenia – porównuje romiplostym i placebo oraz eltrombopag i placebo. Wykluczona z analizy na podstawie kryterium wyłączenia – brak danych ekonomicznych.
Deuson 2012 [103]	Pełny tekst publikacji niedostępny, abstrakt nie zawiera konkretnych danych na temat kosztów
Iskedjian 2012 [106]	Pełny tekst publikacji niedostępny, abstrakt nie zawiera konkretnych danych na temat kosztów

16.3. Zestawienie parametrów używanych w modelu

Tabela 93.
Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Definicja
LiczbaSymulacji	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
LiczbaCykli	Liczba cykli w modelu
RodzajAnalizy	Opcja modelu wskazująca rodzaj przeprowadzonej analizy
TerapiaEPAG/ROM/Ryt/S OC	Opcja w modelu wskazująca dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź w grupie eltrombopagu/romiplostymu/rytuksymabu/BSC
OstatniaSymulacja	Liczba symulacji wykonanych podczas ostatniego użycia modelu
StopaEfekty	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych
StopaKoszty	Stopa dyskontowa dla kosztu
LinieLeczenia	Dopuszczalna liczba linii leczenia
Wiek	Wiek kohorty
OdsetekKobiet	Odsetek kobiet w kohorcie
pRemisja1_E-PAG/Rom/Ryt/SOC	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu/romiplostymu/rytuksymabu/BSC w 1 cyklu leczenia

Parametr	Definicja
pRemisja2_E-PAG/Rom/Ryt/SOC	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu/romiplostymu/rytuksymabu/BSC w 2 cyklu leczenia
pRemisja3_E-PAG/Rom/Ryt/SOC	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu/romiplostymu/rytuksymabu/BSC w 3 cyklu leczenia
pKrwawieniaSWHO3	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek powyżej 50 tys. na mcl krwi
pKrwawieniaNSWHO3	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek poniżej 50 tys. na mcl krwi
pKrwawieniaSWHO4	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek powyżej 50 tys. na mcl krwi
pKrwawieniaNSWHO4	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek poniżej 50 tys. na mcl krwi
pNawrot	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi
pZgonWHO3	Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku krwawienia w stopniu WHO 3
pZgonWHO4	Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku krwawienia w stopniu WHO 4
pPowiklaniaWHO3	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 3
pPowiklaniaWHO4	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 4
KosztyLeczeniaEPAG	Koszty leku w terapii eltrombopagiem (1 cykl)
KosztyLeczeniaRomiplostym	Koszty leku w terapii romiplostymem (1 cykl)
KosztyLeczeniaRytuksymab	Koszty leku w terapii rytuksymabem (cykl 4 podań leku)
KosztyLeczeniaBSC	Koszty leku w terapii standardowej (1 cykl)
KosztyKrwawieniaWHO3	Koszt krwawienia w stopniu WHO 3
KosztyKrwawieniaWHO4	Koszt krwawienia w stopniu WHO 4
KosztyPowiklania	Koszt powikłań po krwawieniu (1 cykl)
KosztyZgonKrwawienia	Koszt związany ze zgonem wyniku krwawienia
KosztyZgonTablice	Koszt związany ze zgonem niezwiązanym z małopłytkowością
KosztyZmianaTerapii	Koszt związany ze zmianą terapii
PunktHospitalizacja	Koszt punktu w leczeniu szpitalnym
PunktAmbulatoryjny	Koszt punktu w leczeniu ambulatoryjnym
Uzytecznosc1	Użyteczność 1. stanu w macierzy przejść w modelu (remisja choroby)
Uzytecznosc2	Użyteczność 2. stanu w macierzy przejść w modelu (1. cykl leczenia)
Uzytecznosc3	Użyteczność 3. stanu w macierzy przejść w modelu (2. cykl leczenia)
Uzytecznosc4	Użyteczność 4. stanu w macierzy przejść w modelu (3. cykl leczenia)
Uzytecznosc5	Użyteczność 5. stanu w macierzy przejść w modelu (kolejny cykl leczenia, brak remisji)
Uzytecznosc6	Użyteczność 6. stanu w macierzy przejść w modelu (krwawienia w stopniu WHO 3)
Uzytecznosc7	Użyteczność 7. stanu w macierzy przejść w modelu (krwawienia w stopniu WHO 4)
Uzytecznosc8	Użyteczność 8. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon z powodu krwawienia)
Uzytecznosc9	Użyteczność 9. stanu w macierzy przejść w modelu (powikłania po krwawieniach)
Uzytecznosc10	Użyteczność 10. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon niezwiązanym z małopłytkowością)
Uzytecznosc11	Użyteczność 11. stanu w macierzy przejść w modelu (zmiana terapii)
Uzytecznosc12	Użyteczność 12. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon w poprzednich cyklach)

16.4. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu

W analizie – poza wybranymi elementami testowanymi w ramach jednokierunkowej analizie wrażliwości nie przedstawiono obliczeń dla granic zakresu zmienności poszczególnych parametrów. Zamiast tego, przedstawiono probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której wszystkie parametry łącznie są losowane z właściwych sobie rozkładów prawdopodobieństwa. Pozwala to na kompleksowe ujęcie wpływu niepewności parametrów analizy. Obliczenia dla granic zakresów zmienności w przypadku parametrów prawdopodobieństwa, dla których faktyczny zakres zmienności to przedział (0,1) lub kosztowych, dla których faktyczny zakres zmienności to przedział (0; ∞), są niezasadne (przeprowadzono wybrane obliczenia w ramach walidacji wewnętrznej). Z kolei obliczenia przy założeniu np. granic 95% przedziału ufności średniej, wskazywałyby na wyniki w sytuacjach dalekich od przeciętnej. Probabilistyczna analiza wrażliwości, jaka została przeprowadzona umożliwia ocenę niepewności parametrów w ich realnym (ocenianym na podstawie danych) zakresie zmienności bez konieczności wskazywania granic tego zakresu.

Tabela 94.
Wartości i rozkłady parametrów modelu

Parametr	Wartość deterministyczna (wariant podstawowy)	SD/wartość min-max	Rozkład	Uzasadnienie zakresu zmienności
pRemisja1_E-PAG	█	█	█	
pRemisja2_E-PAG	█	█	█	
pRemisja3_E-PAG	█	█	█	
pRemisja1_Rom	█	█	█	█
pRemisja2_Rom	█	█	█	
pRemisja3_Rom	█	█	█	
pRemisja1_SOC	█	█	█	█
pRemisja2_SOC	█	█	█	
pRemisja3_SOC	█	█	█	
pRemisja1_Ryt	█	█	█	█
pRemisja2_Ryt	█	█	█	
pRemisja3_Ryt	█	█	█	
pKrwawieniaSWHO3	█	█	█	█
pKrwawieniaNSWHO3	█	█	█	
pKrwawieniaSWHO4	█	█	█	
pKrwawieniaNSWHO4	█	█	█	
pNawrot	█	█	█	█

Parametr	Wartość deterministyczna (wariorant podstawowy)	SD/wartość min-max	Rozkład	Uzasadnienie zakresu zmienności
pZgonWHO3				
pZgonWHO4				
pPowiklaniaWHO3				
pPowiklaniaWHO4				
CzasOdpowiedziRTX				
KosztyLeczeniaEPAG				
KosztyLeczeniaaromiplostym				
KosztyLeczeniaRytuksymab				
KosztyLeczeniaBSC				
KosztLeczeniaRatunkowego				
KosztyKrwawieniaWHO3				
KosztyKrwawieniaWHO4				
KosztyPowiklania				
KosztyZgonKrwawienia				

Parametr	Wartość deterministyczna (wariant podstawowy)	SD/wartość min-max	Rozkład	Uzasadnienie zakresu zmienności
KosztyZgonTablice	█	█	█	█
KosztAmbulatoryjnyTPZ	█	█	█	
KosztHospitalizacjaTPZ	█	█	█	
KosztPoradaSpecjalistyczna	█	█	█	█
PunktHospitalizacja	█	█	█	
PunktAmbulatoryjny	█	█	█	
Uzytecznosc1	█	█	█	
Uzytecznosc2	█	█	█	
Uzytecznosc3	█	█	█	
Uzytecznosc4	█	█	█	
Uzytecznosc5	█	█	█	
Uzytecznosc6	█	█	█	█
Uzytecznosc7	█	█	█	
Uzytecznosc8	█	█	█	
Uzytecznosc9	█	█	█	
Uzytecznosc10	█	█	█	
Uzytecznosc11	█	█	█	

1) ucięty do przedziału [0,1]

16.5. Raport walidacji wewnętrznej

Tabela 95.
Raport walidacji wewnętrznej

Parametr testowy		Wartość parametru			Oceniany wynik analizy*	
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Perspektywa płatnika publicznego						
Marża hurtowa - Revolade						
Cena Revolade 28 x 50 mcg/Nplate / koszty BSC						
Wiek rozpoczęcia leczenia						
Punkt: opieka ambulatoryjna						
Punkt: opieka szpitalna						
Koszt leczenia ratunkowego						
Odpowiedź na leczenie						

