IGNORANTIA NOCET

NPLATE® (ROMIPLOSTYM) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ, U KTÓRYCH WYKONANO SPLENEKTOMIĘ I KTÓRZY WYKAZUJĄ NIEDOSTATECZNĄ ODPOWIEDŹ NA INNE SPOSOBY LECZENIA

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
[redacted]

Warszawa, 31 stycznia 2014 r.

[redacted]

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości
[redacted]	• Modelowanie; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy [redacted] która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 6

Streszczenie 8

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej 14

2. Perspektywa 15

3. Strategia analityczna 16

4. Horyzont czasowy 16

5. Ocena wyników zdrowotnych 17

5.1. Skuteczność kliniczna 17

5.2. Profil bezpieczeństwa 19

5.3. Jakość życia 23

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej 23

5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej* 23

5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa 23

6. Technika analityczna 26

7. Analiza kosztów 26

7.1. Koszt leków 28

7.1.1. Dawkowanie leków 28

7.1.2. Ceny leków 32

7.1.3. Koszt przepisania i podania leków 34

7.1.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia 38

7.1.5. Koszt leczenia krwawień 39

7.2. Całkowity koszt różniący 42

8. Modelowanie 43

8.1. Struktura modelu 44

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu 49

8.2.1. Prawdopodobieństwa w stanach głównych 49

8.2.2. Przynależność chorego do podstanu w ramach danego głównego stanu zdrowia 56

8.3. Założenia i dane wejściowe 60

8.4. Dyskontowanie 62

8.5. Walidacja modelu 62

9. Wyniki analizy 62

9.1. Analiza kosztów-użyteczności 62

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji 67

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości 69

11. Analiza progowa 85

12. Ograniczenia i założenia 91

13. Podsumowanie i wnioski końcowe 94

14. Dyskusja 94

15. Załączniki 98

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych 98

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych 98

15.1.2. Strategia wyszukiwania 98

15.1.3. Selekcja badań 100

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy 102

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych 102

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polce lub za granicą 103

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych 104

15.2.2. Strategia wyszukiwania 104

15.2.3. Selekcja badań 105

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy 107

15.2.5. Metodyka innych analiz ekonomicznych 107

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej 108

15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 109

15.5. Odpowiedź na leczenie – dopasowanie rozkładów parametrycznych 112

15.6. Skuteczność stosowanych terapii ratunkowych 112

16. Spis tabel 114

17. Spis rysunków 119

18. Bibliografia 120

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. *Akaike Information Criterion* – kryterium informacyjne Akaike
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BST	brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego)
CCA	ang. *cost-consequences analysis*– analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry* – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CI	ang. *confidence interval* – przedział ufności
CUA	ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności
ELT	eltrombopag
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
ITP	ang. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* – pierwotna małopłytkowość immunologiczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. *odds ratio* – iloraz szans
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
QALY	ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. *quality of life* – jakość życia
ROM	romiplosym
S	stan zdrowotny uwzględniany w modelu
TTO	ang. *time trade off* – metoda handlowania czasem)
W&R	ang. *watch and rescue* – “obserwuj i reaguj” (strategia postępowania u chorych z ITP)
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP.), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego.

METODYKA

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

W analizie porównano ROM (romiplostym) z komparatorami, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*,) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012* r. *w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. BST (brak stałej terapii - stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego) i ELT (eltrombopag).

ELT pozostaje obecnie poza systemem refundacyjnym. W wydanej w 2012 roku *Rekomendacji* Prezes AOTM przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania eltrombopagu w ramach programu lekowego. W związku z powyższym analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch opcjach:

[redacted]

[redacted]

- Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano ROM *vs.* PLC. Nie odnaleziono natomiast badań, w których dokonano bezpośredniego porównania ROM *vs.* ELT. W wyniku analizy homogeniczności odnalezionych badań uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną, jaką jest PLC, jest jak najbardziej uprawnione.

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

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: [redacted]

[redacted] *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate®*, *Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade®* oraz polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia 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 2013 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową ROM uzyskano od Zamawiającego.

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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty przepisania i podania leku, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszty leczenia krwawień.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty przepisania i podania leków, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszty leczenia krwawień.

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

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ROM *vs.* BST:

Inkrementalna średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [redacted].

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w terapii ROM wynosi [redacted] Zastosowanie u chorych ROM zamiast BST wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia oraz pozwala na [redacted]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ROM, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równa założonemu progowi opłacalności, wynosi [redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w terapii ROM wynosi [redacted] Zastosowanie u chorych ROM zamiast BST wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia oraz [redacted]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ROM, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ROM *vs.* BST mają [redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ROM *vs.* ELT:

Inkrementalna średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w terapii ROM wynosi [redacted]. Zastosowanie u chorych ROM zamiast ELT wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia oraz [redacted]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ROM, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w terapii ROM wynosi [redacted] Zastosowanie u chorych ROM zamiast ELT wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia oraz [redacted]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ROM, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ROM *vs.* ELT mają [redacted]

[redacted]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ROM zamiast BST lub terapii ELT wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia [redacted]

Ponadto analiza wrażliwości wykazała, że otrzymywane wyniki są stabilne. W przypadku żadnego z parametrów zmiana jego wartości w obrębie zdefiniowanych zakresów nie powoduje zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności stosowania ROM.

Finansowanie ROM w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia w ramach nowego *Programu lekowego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej* przyczyni się do zwiększenia skuteczności leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

Warto podkreślić, iż obecnie nie istnieje odpowiednie leczenie dla chorych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci nie mają dostępu do stałej terapii, a jedynym alternatywnym leczeniem jest nierefundowana terapia ELT.

Ponadto, lek Nplate® posiada status leku sierocego. W przypadku technologii sierocych zazwyczaj należy się spodziewać wyższych wartości kosztów oraz współczynników kosztów - efektywności, niż w analizach wykonywanych dla technologii standardowych. [redacted]

1.Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego. Obecnie romiplostym nie jest finansowany przez płatnika publicznego w żadnym wskazaniu.

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

Populacja:

- dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Interwencja:

- romiplostym (ROM).

Komparatory (zgodnie z uzasadnieniem wskazanym poniżej)**:**

- brak stałej terapii – stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego (BST);
- eltrombopag (ELT).

Wyniki (efekty zdrowotne mierzono za pomocą):

- [redacted]
- lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
- kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia [18].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [18]. W *Analizie klinicznej* jako komparatory dla ROM wskazano ELT i BST.

2.Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [48]);
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [43].

3.Strategia analityczna

[redacted] W modelu uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego ROM z BST oraz wyniki porównania pośredniego dla ROM względem ELT stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. [redacted] oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [18] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

4.Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* [1] horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego.

Z uwagi na fakt, że pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą przewlekłą, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że [redacted] horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w badanej populacji (rozdział 8.).

5.Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim ROM z placebo (PLC)[1] skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych (pod uwagę brano tylko punkty istotne statystycznie):

- odpowiedź płytkowa ogółem od 2 do 25 tygodnia (badanie *Kuter 2008* [25]);
- długotrwała odpowiedź płytkowa podczas ostatnich 8 tygodni leczenia (18-25 tydzień) (badanie *Kuter 2008*);
- przemijająca odpowiedź płytkowa w czasie od 2 do 25 tygodnia (badanie *Kuter 2008*);
- liczba tygodni z odpowiedzią płytkową w czasie 24 tygodni (badanie *Kuter 2008*);
- zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego w czasie 12 tygodni (badanie *Kuter 2008*);

[1] W badaniach klinicznych w grupie kontrolnej uwzględniano placebo, które w niniejszej analizie utożsamiać należy z BST.

- przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego w czasie 24 tygodni (badanie *Kuter 2008*);
- częstość występowania epizodów krwawień u chorego (badanie *Weitz 2012* [50]);
- zastosowanie immunoglobulin jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawień (badanie *Kuter 2008*], badanie *Weitz 2012*).

W porównaniu pośrednim ROM z ELT skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych (badanie *Kuter 2008*, badanie *Cheng 2011a* [11]) dla następujących punktów końcowych (pod uwagę brano tylko punkty istotne statystycznie):

- odpowiedź płytkowa ogółem;
- długotrwała odpowiedź płytkowa.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności badanych technologii wykorzystano punkty końcowe:

- odpowiedź płytkowa ogółem (badanie *Kuter 2008*], badanie *Cheng 2011a*);
- częstość występowania epizodów krwawień u chorego (badanie *Weitz 2012*);
- zastosowanie immunoglobulin oraz sterydów jako leków ratunkowych związane z epizodem krwawień (badanie *Kuter 2008*, badanie *Weitz 2012*).

Zgodnie z wynikami *Kuter 2008*, dla porównania ROM i PLC, aż 78,6% badanych wykazało utrzymującą się odpowiedź na leczenie ROM uzyskując zadowalający poziom płytek krwi, natomiast w przypadku PLC odpowiedź na leczenie wynosiła 0,0%.

Tabela 1.
Częstość występowania epizodów krwawień w zależności od liczby płytek krwi u chorych po splenektomii, zgodnie z *Weitz 2012*

Występowanie epizodów krwawień w zależności od liczby płytek krwi	ROM		PLC	
	Po splenektomii; N=42		Po splenektomii; N=21	
	Pacjentotygodnie	Odsetek (n*)	Pacjentotygodnie	Odsetek (n*)
Liczba płytek krwi <50x10^9/L	410	12,9 (53)	341	17,6 (60)
Liczba płytek krwi ≥50x10^9/L	551	4,2 (22)	37	2,7 (1)

*n – liczba epizodów krwawień
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Weitz 2012*

Tabela 2.
Częstość występowania epizodów krwawień u chorych po splenektomii na podstawie *Weitz 2012*

Punkt końcowy	ROM		PLC	
	BRE na 100 pacjento-tygodni (n*)	N**	BRE na 100 pacjento-tygodni (n*)	N**
Zastosowanie immunoglobulin jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	0,8 (8)	42	10,8 (41)	21
Zastosowanie steroidów jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawień	1,0 (10)	42	2,4 (9)	21

*n – liczba epizodów krwawień
**N – liczba chorych
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Weitz 2012*

Wyniki przeprowadzonej *Analizy klinicznej* dla pośredniego porównania ROM z ELT zostały zaprezentowane w poniższych tabelach. W tabeli pierwszej pokazano punkty końcowe dla badania ROM *vs.* PLC i badania ELT *vs.* PLC. W następnej tabeli ukazano częstość występowania odpowiedzi płytkowej dla chorych po splenektomii zgodnie wynikami obydwu publikacji (*Kuter 2008* i *Cheng 2011a*). Jak zostało zaznaczone, istotny statystycznie wynik stwierdzono dla ogólnej odpowiedzi płytkowej.

Tabela 3.
Częstość występowania odpowiedzi płytkowych u chorych po splenektomii, porównanie pośrednie dla porównania ROM *vs.* PLC w badaniu dla ROM i dla ELT na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011a*

Punkt końcowy	Badanie *Kuter 2008*				Badanie *Cheng 2011a*				Wynik porównania pośredniego
	ROM		PLC		ELT		PLC		IS
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Długotrwała odpowiedź płytkowa	16 (38,1)	42	0 (0,0)	21	19 (38,0)	50*	1 (4,8)	21	NIE
Odpowiedź płytkowa ogółem	33 (78,6)	42	0 (0,0)	21	26 (52,0)	50*	2 (9,5)	21	TAK

*W publikacji *Cheng 2011a* nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie wyników dla podgrupy chorych po splenektomii, wskazano, że długotrwała odpowiedź płytkowa wystąpiła u 19 z 37 chorych, dla których możliwa była ocena, ze względu na brak odpowiednich wartości dla grupy PLC, zgodnie z raportem *GKS 2010* wyniki przedstawiono dla populacji ITT, podejście takie pozostaje w zgodzie ze sposobem analizy wyników w badaniu *Kuter 2008*, dla którego również przedstawiono wyniki dla populacji ITT
Źródło: *Analiza kliniczna* [18]

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [18] wykazała istnienie istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ROM a PLC w przypadku następujących działań niepożądanych:

- zawroty głowy;
- bóle brzucha;
- niestrawność;
- bóle mięśniowe;
- ból barku.

Istotnie statystycznie różnice zostały też wykazane dla profilu bezpieczeństwa pomiędzy ROM a ELT dla następujących działań niepożądanych:

- bezsenność;
- zawroty głowy;
- niestrawność.

Na podstawie publikacji *Kuter 2008* [25], dla porównania ROM z PLC oraz publikacji *Kuter 2008* i *Cheng 2011a* [11] dla porównania ROM z ELT udowodniono brak istotności statystycznej dla ciężkich działań niepożądanych. Wszystkie wymienione powyżej działania niepożądane są uznawane za łagodne, niewymagające długotrwałego leczenia, stąd nie wpływają one na koszt terapii (nie były uwzględniane w analizie kosztów).

Tabela 4.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Kuter 2008*[#] - *dla 24 tygodni*

Punkty końcowe	ROM		PLC		IS
	n (%)	N	n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)	14 (21,4)	84	8 (19,5)	41	NIE

[#]Autorzy publikacji przedstawili wyniki bezpieczeństwa łącznie dla obu grup chorych: po splenektomii i bez splenektomii, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wspomnianymi grupami chorych
Źródło: *Analiza kliniczna* [18]

Tabela 5.
Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez *splenektomii łącznie na podstawie badań Kuter 2008 i Cheng 2011a*

Punkt końcowy	Badanie *Kuter 2008 (raport STA 2008)*				Badanie *Cheng 2011a*				Wynik porównania pośredniego
	ROM		PLC		ELT		PLC		IS
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	14 (21,4)	84	8 (19,5)*	41	11 (8,1)	135	11 (18,0)	61	NIE

#Znaczne różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych mogą być związane z różnym sposobem oceny nasilenia objawów w badaniach, w związku z czym uzyskany wynik należy traktować z dużą ostrożnością
Źródło: *Analiza kliniczna* [18]

Na podstawie *Analizy klinicznej* przedstawiono częstość występowania zaprezentowanych powyżej działań niepożądanych dla porównania ROM i PLC.

Tabela 6.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% chorych na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *Kuter 2008,* raport *EMA 2008)*[#]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie									
Kuter 2008	**Zawroty głowy**	14 (16,7)	84	0(0,0)	41	5,27 (1,62; 17,14)	0,17 (0,08; 0,25)	5 (4;12)	TAK
Kuter 2008	**Bóle brzucha**	9 (10,7)	84	0 (0,0)	41	4,91 (1,16; 20,69)	0,11 (0,03; 0,18)	9 (5; 33)	TAK
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	**Niestrawność**	6 (7,1)	84	0 (0,0)	41	4,71 (0,83; 26,85)	0,07 (0,01; 0,14)	14 (7;100)	TAK
Kuter 2008	**Bóle mięśniowe**	12 (14,3)	84	1 (2,4)	41	6,67 (0,84; 53,17)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	**Ból barku**	7 (8,3)	84	0 (0,0)	41	4,78 (0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6;100)	TAK

[#]Autorzy publikacji przedstawili wyniki bezpieczeństwa łącznie dla obu grup chorych: po splenektomii i bez splenektomii, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wspomnianymi grupami chorych
RD – ang. risk difference – różnica ryzyka
OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

CI – ang. *confidence interval* – przedział ufności
IS – istotność statystyczna
NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT - ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
Źródło: *Analiza kliniczna* [18]

Na podstawie badania *Kuter 2008* i *Cheng 2011a* przedstawiono częstość występowania zaprezentowanych już działań niepożądanych dla pośredniego porównania ROM i ELT.

Tabela 7.
Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i zgonów u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011a*

Punkt końcowy	Badanie *Kuter 2008*					Badanie *Cheng 2011a*					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	24 tygodnie					26 tygodni					24-26 tygodni		
Bezsenność	13 (15,5)	84	3 (7,3)	41	OR=2,32 (0,62; 8,65) RD=0,08 (-0,03; 0,19)	2 (1,4)*	135	4 (6,5)	61	OR=0,21 (0,04; 1,20) RD=-0,05 (-0,12; 0,01)	OR=11,05 (1,29; 94,98) RD=0,13 (0,002; 0,26)	7 (3; 448)	TAK
Zawroty głowy	14 (16,7)	84	0 (0,0)	41	OR=5,27 (1,62; 17,14) RD=0,17 (0,08; 0,25)	5 (3,7)	135	6 (9,8)	61	OR=0,35 (0,10; 1,20) RD=-0,06 (-0,14; 0,02)	OR=15,06 (2,71; 83,51) RD=0,23 (0,11; 0,35)	4 (2; 8)	TAK
Niestrawność	6 (7,1)	84	0 (0,0)	41	OR=4,71 (0,83; 26,85)	2 (1,4)*	135	4 (6,5)*	61	OR=0,21 (0,04; 1,20)	OR=22,43 (1,97; 255,23)	8 (4; 35)	TAK

Źródło: *Analiza kliniczna* [18]

5.3. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie jedną publikację raportującą dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.4.

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

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

5.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie publikacji:

- *Szende 2010* [45] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych (rozdział 15.1.) i określa ona jakość życia chorych w większości stanów w modelu przy pomocy TTO (ang. *time trade off* – metoda handlowania czasem);
- *Lee 2013* [28] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych (rozdział 15.2.) i określa ona jakość życia chorych w stanach modelu, w których jakość życia nie została określona w badaniu *Szende 2010* oraz określa jakość życia chorych przy pomocy alternatywnej metody

EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach).

W publikacji *Lee 2013* (metodykę badania opisano w rozdziale 15.2.5.) wyszczególniono następujące stany zdrowotne (S):

- S1: wystarczający poziom płytek krwi (>50x10^9/l), brak krwawień;
- S2: wystarczający poziom płytek krwi, krwawienia łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego, nie wymagające hospitalizacji);
- S3: niski poziom płytek krwi (<50x10^9/l), brak krwawień;
- S4: niski poziom płytek krwi, krwawienia łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego, nie wymagające hospitalizacji);
- S5: niski poziom płytek krwi, krwotok śródmózgowy (wymagający hospitalizacji);
- S6: niski poziom płytek krwi, krwotok z przewodu pokarmowego (krwotok wymagający hospitalizacji);
- S7: niski poziom płytek krwi, pozostałe krwawienia (wymagające hospitalizacji).

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

Tabela 8.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Średnia jakość życia (TTO)	Średnia jakość życia (EQ-5D)	Liczba pacjentów w badaniu (EQ-5D)
Lee 2013	**S1**	0,863	0,790	117
	S2	0,734	0,730	
	S3	0,841	0,840	
	S4	0,732	0,730	
	S5	0,038	0,038	
	S6	0,540	0,540	
	S7	0,540	0,540	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Lee 2013* [28]

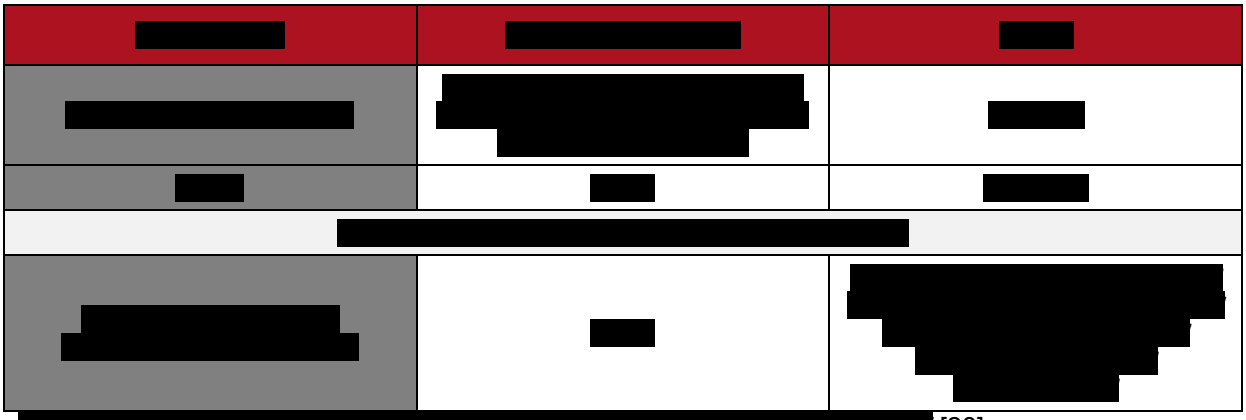
[redacted]

[redacted]

Tabela 9.

[redacted]

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



[28]

6.Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ROM a BST oraz ELT oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*[2] (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [43, 49].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7.Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

[2] Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

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

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania i przepisania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia krwawień.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leku;
- koszty przepisania i podania leku;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia krwawień.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla ROM, BST i ELT) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 10.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 10.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w *Analizie klinicznej* [18] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą, a komparatorami (ELT bądź BST) w zakresie ciężkich działań niepożądanych. Wykazano jedynie różnice w zakresie lekkich działań niepożądanych, najprawdopodobniej niewymagających leczenia, gdy znana jest przyczyna ich występowania.

Źródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie

danych pochodzących z badania [redacted] *Bazy leków Medycyny Praktycznej* [4], *Ustawy o refundacji* [49], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate®* [8], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade®* [10] oraz Polskich zaleceń dotyczących postępowania w ITP [56].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [53, 54, 55, 49]. Cenę jednostkową ROM uzyskano od Zamawiającego [16].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

ROMIPLOSTYM

[redacted]

Tabela 11. [redacted]

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

[redacted]

Tabela 12.

[redacted]

[16]

ELTROMBOPAG

[redacted]

[redacted]

Tabela 13.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 14.

[redacted]

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

[redacted]

LEKI STOSOWANE W RAMACH LECZENIA RATUNKOWEGO

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

Tabela 15.

[redacted]

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

[redacted]

Tabela 16.

[redacted]

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

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

[redacted]

7.1.2. Ceny leków

ROMIPLOSTYM

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ROM w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ramach nowego *Programu lekowego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej* [16]. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [49].

W analizie uwzględniono następujące prezentacje leku:

- Nplate®, jedna fiolka 250 µg.

Cenę zbytu netto ROM otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [16]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej).

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 19.).

ELTROMBOPAG

ELT nie jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu. [redacted]

[redacted]

[redacted][3]

Tabela 17.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

Tabela 18.

[redacted]

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

[redacted]

[3] Jest to założenie konserwatywne, generujące mniejsze koszty dla płatnika

[redacted]

Tabela 19.

[redacted]

Tabela 20.

[redacted]

7.1.3. Koszt przepisania i podania leków

ROMIPLOSTYM

Przyjęto, że podanie ROM odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego. [redacted]

[redacted]

Tabela 21.

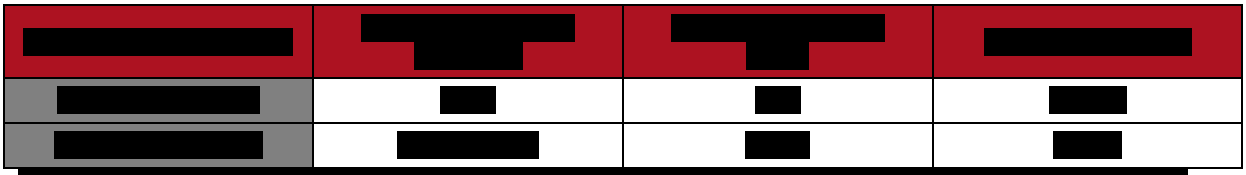
[redacted]

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

[redacted]

Tabela 22.

[redacted]



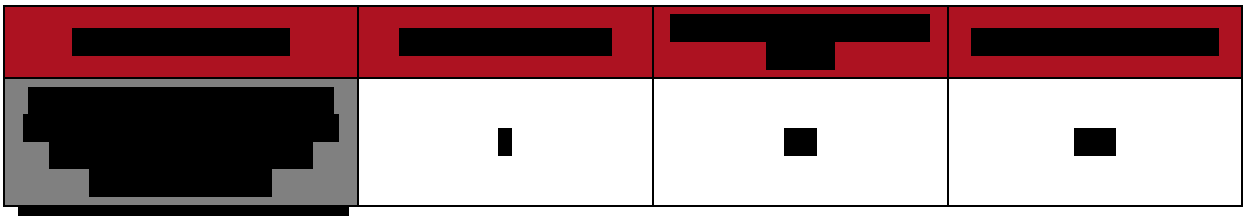
[redacted]

ELTROMBOPAG

[redacted]

Tabela 23.

[redacted]



[redacted]

Tabela 24.

[redacted]

[redacted]

LEKI STOSOWANE W LECZENIU RATUNKOWYM

[redacted]

Tabela 25.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

Tabela 26.

[redacted]

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

[redacted]

7.1.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

ROMIPLOSTYM

[redacted]

ELTROMBOPAG

[redacted]

LEKI STOSOWANE W LECZENIU RATUNKOWYM

[redacted]

[redacted]

Tabela 27.

[redacted]

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

[redacted]

7.1.5. Koszt leczenia krwawień

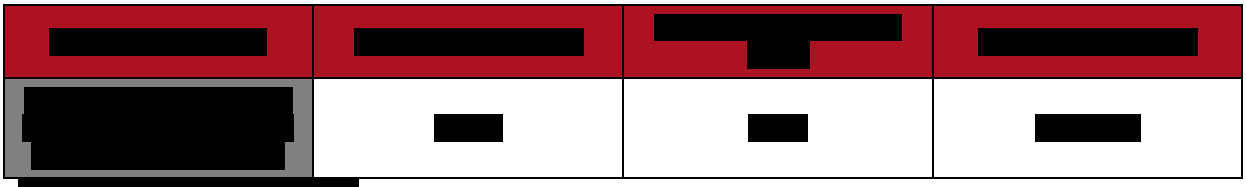
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 28.

[redacted]

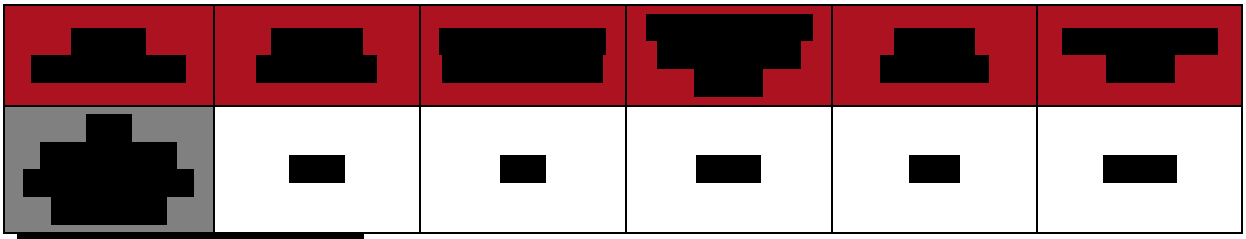


[redacted]

[redacted]

Tabela 29.

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 30.

[redacted]

[redacted]

Tabela 31.

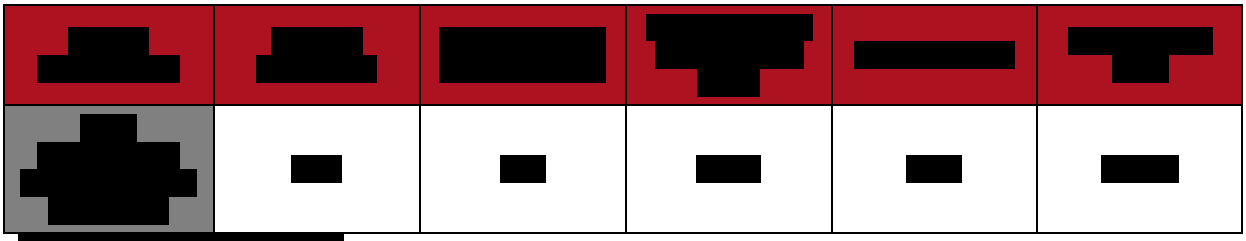
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 32.

[redacted]

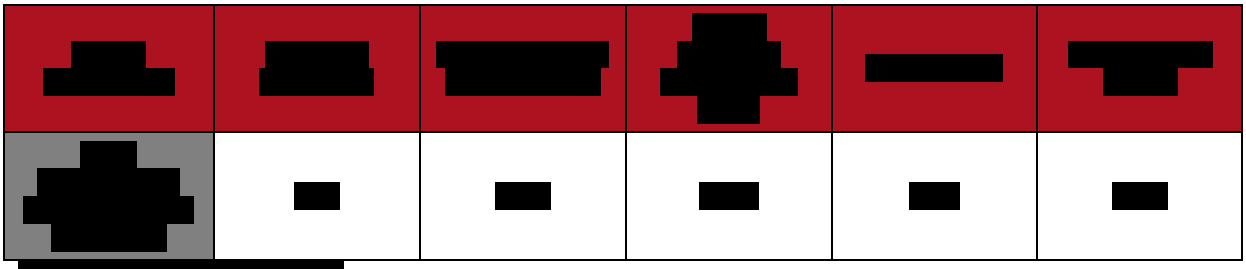


[redacted]

[redacted]

Tabela 33.

[redacted]



[redacted]

7.2. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 34.).

Tabela 34.

[redacted]

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

[redacted]

8.Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ROM *vs.* BST oraz *vs.* ELT w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań

włączonych do *Analizy klinicznej* [18] stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej [redacted]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

W modelu uwzględniono następujące stany (numerami oznaczono stany główne, punktorami podstany w ramach stanów głównych):

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

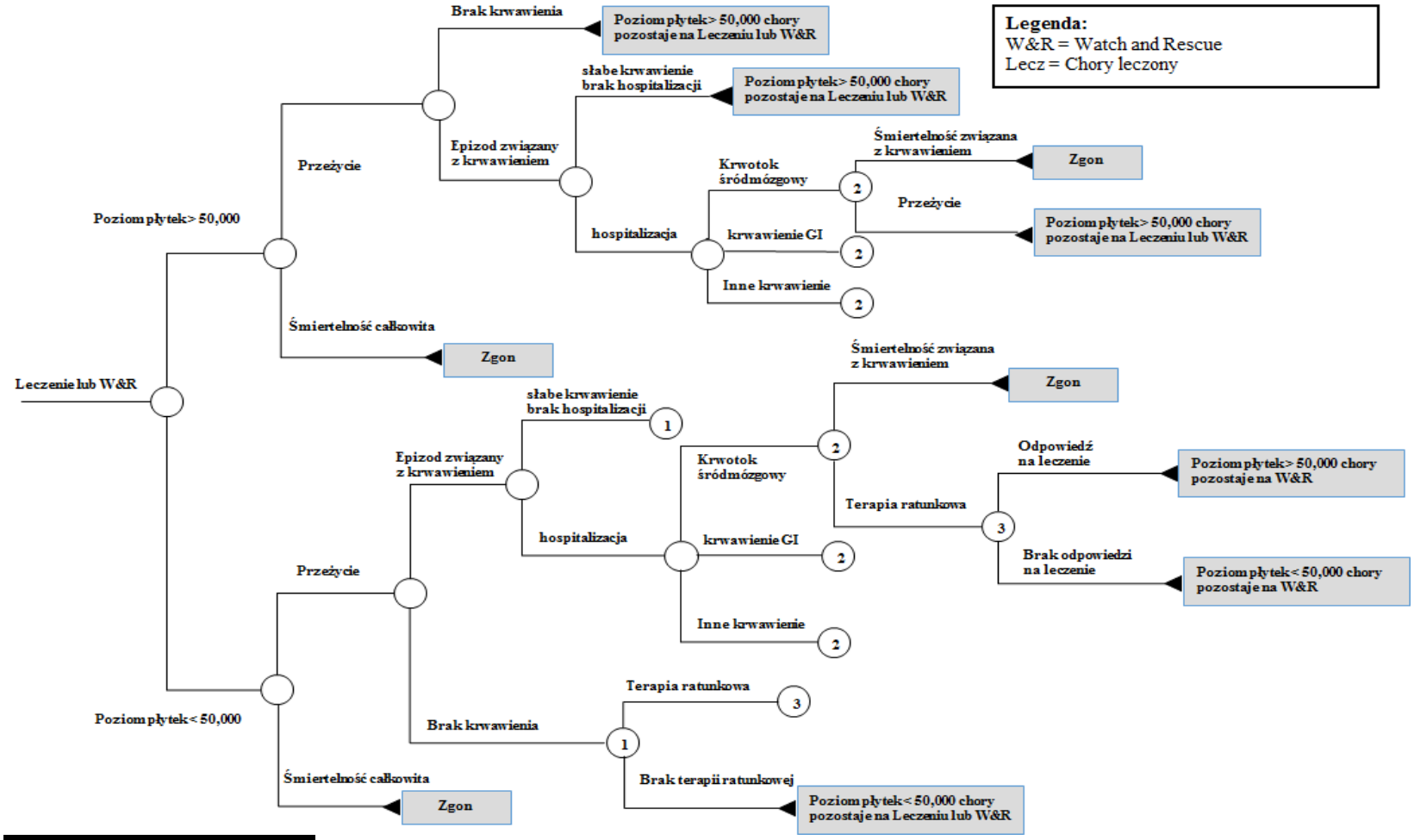
[redacted]

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w 4 tygodniowych cyklach (wskazaną długość cyklu wybrano ze względu na wartości użyteczności zależnych od konkretnych stanów zdrowia, które zostały określone właśnie w 4 tygodniowych przedziałach czasowych), w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.

[redacted]



[redacted]

[redacted]

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

8.2.1. Prawdopodobieństwa w stanach głównych

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

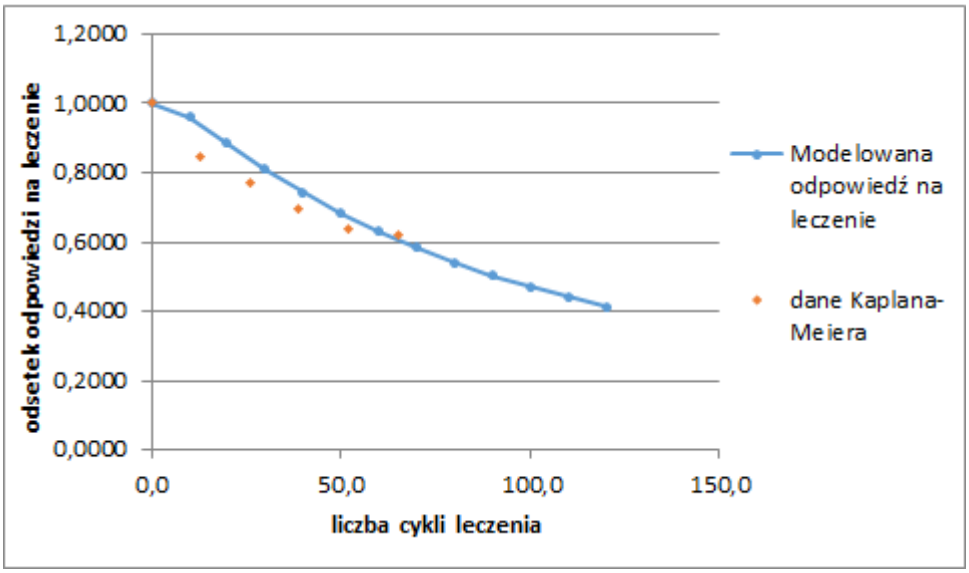
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rysunek 2.

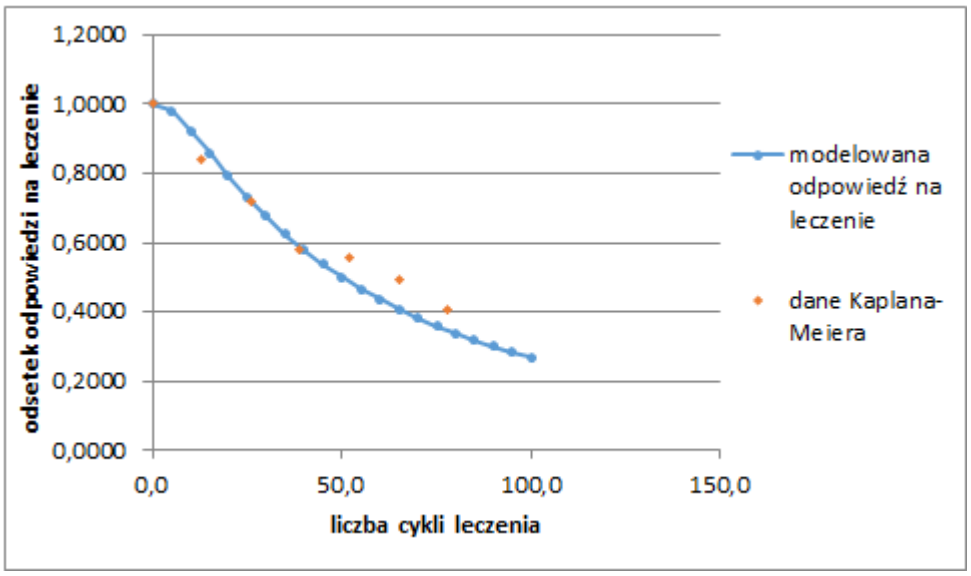
[redacted]



[redacted]

Rysunek 3.

[redacted]


1,2000
1,0000
0,8000
0,6000
0,4000
0,2000
0,0000
odsetek odpowiedzi na leczenie
0,0
50,0
100,0
150,0
liczba cykli leczenia
modelowana odpowiedź na leczenie
dane Kaplana-Meiera

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 37.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.2.2. Przynależność chorego do podstanu w ramach danego głównego stanu zdrowia

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* obliczono prawdopodobieństwa przynależności chorego w stanie Odpowiedź na leczenie i w stanie Brak odpowiedzi na leczenie do każdego z możliwych podstanów.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 38.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 39.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 40.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 41.

[redacted]

[redacted]

Tabela 42.

[redacted]

[redacted]

Tabela 43.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 46.

[redacted]

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

[redacted]

8.3. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 47.

[redacted]

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

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

8.4. Dyskontowanie

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

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

8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale10.

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

9.Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i perspektywę wspólną.

Tabela 48.

[redacted]

Tabela 49.

[redacted]

Tabela 50.

[redacted]

Tabela 51.

[redacted]

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

[redacted]

Zastosowanie u chorych ROM w porównaniu z BST wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują [redacted] życia w pełnym zdrowiu[redacted]

Wnioskowanie dla ROM *vs.* ELT jest analogiczne. Pokazano, że dla zastosowania u chorych ROM zamiast ELT wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują [redacted]

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez przyjęcie alternatywnych użyteczności zależnych od uwzględnianego horyzontu czasowego oraz przyjętej stopy dyskonta wyniku zdrowotnego (jak określono w analizie wrażliwości – Rozdział 10.).

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

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 52.

[redacted]

Tabela 53.

[redacted]

10.Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 54.

[redacted]

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

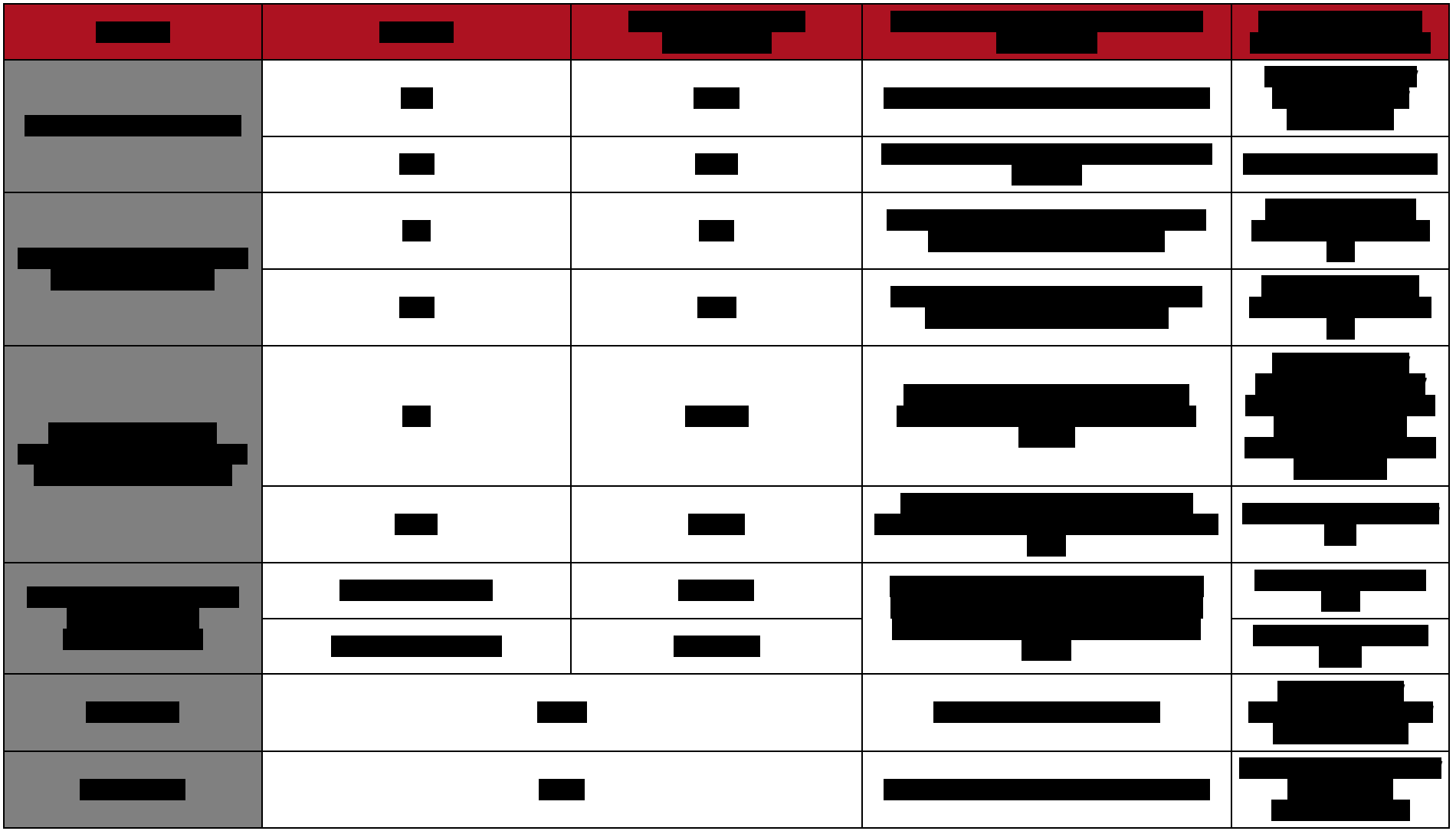
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted][6]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]		

6 [redacted]

[redacted]

Tabela 55. [redacted]

[redacted]



[redacted]

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

Tabela 56.

[redacted]

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

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

[redacted]

Tabela 57.

[redacted]

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

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

[redacted]

Tabela 58.

[redacted]

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

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

Tabela 59.

[redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [43] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [49]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [47]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009—2011* [37] PKB per capita wyniosło w Polsce 37 127 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **111 381 PLN**.

[redacted]

Tabela 60.

[redacted]

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

[redacted]

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

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

Tabela 61.

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

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

[redacted]

Tabela 62.

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

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

[redacted]

12.Ograniczenia i założenia

[redacted]

[redacted]

Ponieważ nie odnaleziono publikacji, w których wskazana została skuteczność stosowania sterydów w terapii ratunkowej przyjęto, że skuteczność sterydów będzie taka sama jak dla stosowania surowicy anty-D.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

13.Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ROM zamiast BST lub terapii ELT wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia oraz [redacted]

Finansowanie ROM w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia w ramach nowego *Programu lekowego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej* przyczyni się do zwiększenia skuteczności leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

[redacted]

14.Dyskusja

W niniejszej analizie podjęto próbę znalezienia innych analiz ekonomicznych prezentujących opłacalność kosztową stosowania ROM w podanym wskazaniu. W tym celu dokonano systematycznego przeglądu, opisanego w rozdziale 15.2. W wyniku przeglądu znaleziono dwie publikacje: *Lee 2013* [28] i *Mowatt 2009* [31]. Wyniki odnalezionych analiz, zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, ekonomicznych przedstawiono poniżej.

Celem analizy *Lee 2013* było udowodnienie opłacalności stosowania ROM względem standardowej ścieżki leczenia (ST) chorych z ITP z uwzględnieniem (ST+ELT) i bez uwzględnienia ELT. W analizie wykazano, że w przyjętym, dożywotnim horyzoncie czasowym, stosowanie ROM pozwoli uniknąć choremu średnio 20,2 i 29,3 terapii ratunkowych w porównaniu odpowiednio z ST + ELT i z ST. Badanie zakładało populację spójną pod względem charakterystyki do tej, prezentowanej w publikacji *Kuter 2008* [25]. Analiza wrażliwości pokazała, że w 90% przypadków ROM charakteryzował się wyższą efektywnością kosztową w porównaniu z ST+ELT. Taka sama sytuacja została stwierdzona w 96% przypadków w przypadku porównania ROM z ST. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej *Lee 2013* (PLN)**

Porównanie	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
Romiplostym *vs.* ST+ELT	- 55 680,95	0,76	Dominujący
Romiplostym *vs.* ST	- 95 222,07	1,17	Dominujący

**Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 30.11.2013 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,1998 PLN
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Lee 2013* [28]

[redacted]

[redacted]

Celem drugiej analizy włączonej do raportu, tj. *Mowatt 2009* [31] również było określenie efektywności kosztowej ROM. W tym celu porównywano ROM z ST oraz z ST uwzgledniającym rytuksymab. W niniejszej analizie brano pod uwagę chorych, którzy nie odpowiadają już na standardowe leczenie przez co porównano się z brakiem stałej terapii (BST). Populacja w analizie *Mowatt 2009* obejmowała zarówno pacjentów po splenektomii, jak i z przeciwwskazaniami do tego zabiegu. Jak zostało poprzednio nakreślone, nie jest to populacja spójna z populacją określoną w niniejszej analizie, jednak wyniki przedstawiono dla obu grup oddzielnie. W opracowaniu *Mowatt 2009* wykorzystano wyniki skuteczności pochodzące z tego samego badania klinicznego co w niniejszym opracowaniu. Wyniki analizy wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej *Mowatt 2009* – chorzy po splenektomii (PLN)

Porównanie	Współczynnik kosztów-efektywności
ROM *vs.* ST	78 517,71
ROM *vs.* ST + Rytuksymab	149 891,03

*Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 29.11.2013 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,0348 PLN
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Mowatt 2009* [31]

Oprócz przeglądu innych analiz ekonomicznych, w niniejszym opracowaniu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[redacted]

[redacted]

Na podstawie wyników analizy wrażliwości stwierdzono wysoką stabilność uzyskiwanych wyników analizy, co znacząco zwiększa jej wiarygodność.

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

Na podstawie wykonanej analizy wnioskować można, że stosowanie produktu Nplate® (romiplostym) w analizowanym wskazaniu generuje korzystne efekty zdrowotne [redacted]

[redacted]

15.Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną;
- **metodyka**: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej.*

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[redacted]	215163
2	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	11 596
3	1 AND 2	127

Data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2013
Źródło: Opracowanie własne

Dodatkowo, przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	Quality of life in ITP	0	0
2	Quality of life in idiopathic thrombocytopenic purpura	0	10

Data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2013

Źródło: Opracowanie własne

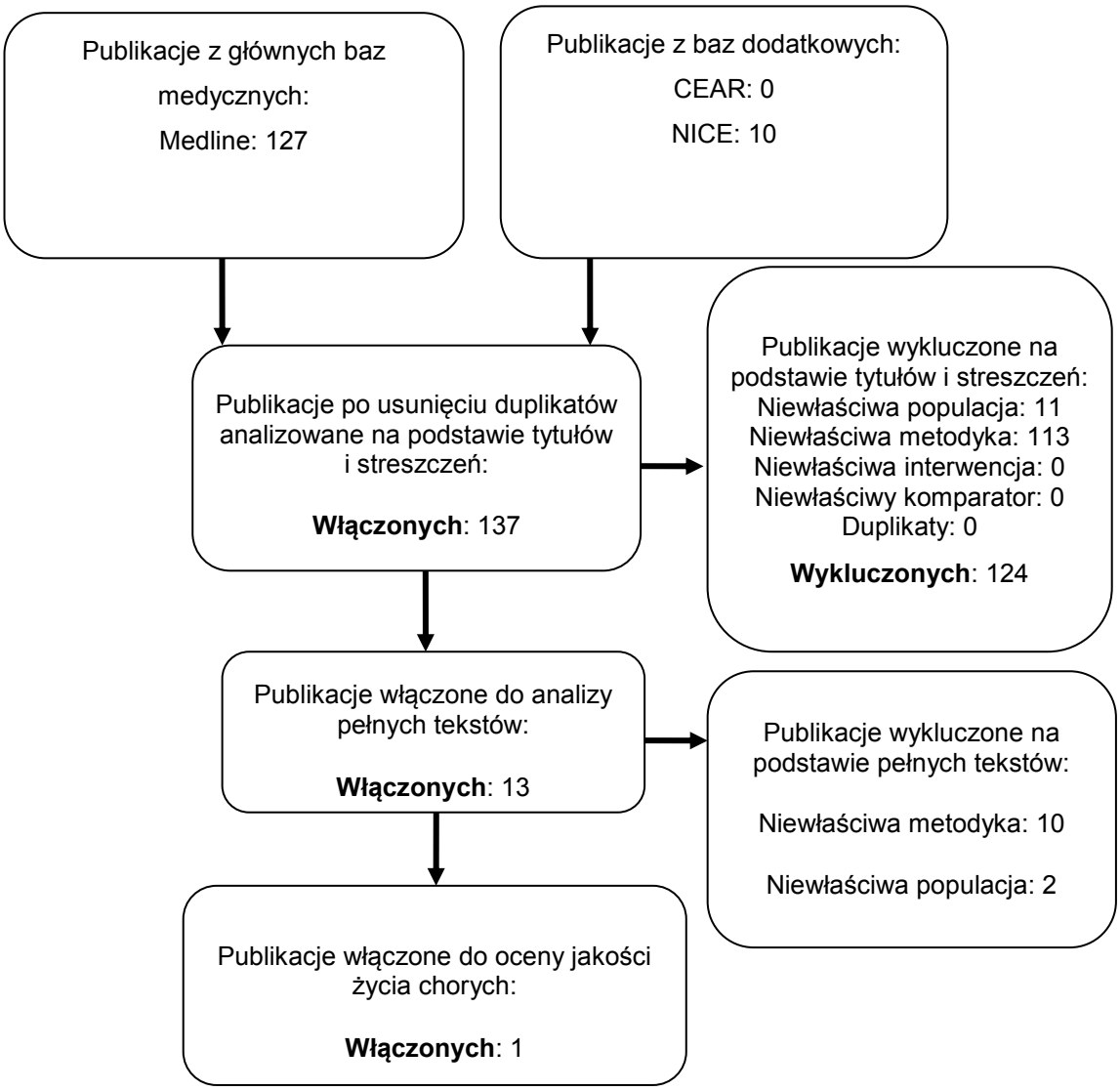
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (JP, MR). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 15.1.1.

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

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: Opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

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

W wyniku przeglądu baz medycznych odnaleziono łącznie 137 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 127 publikacji;
- w bazie CEAR nie odnaleziono publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji .

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *Szende 2010* [45].

Włączona publikacja *Szende 2010* prezentuje pomiar wartości użyteczności dla chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na przykładzie populacji Anglii, przy pomocy algorytmu TTO (ang. *Time-Trade Off*, metoda handlowania czasem). Wyniki badania zostały opracowane na podstawie wieloetapowego procesu zbioru danych, głównie z badań klinicznych, przeglądu literatury i ankiety internetowej. Autorzy podają, że wyniki zostały opracowane na podstawie odpowiedzi 359 respondentów wybranych losowo. W publikacji zaprezentowano sześć różnych stanów zdrowotnych zależnych od poziomu płytek krwi, ryzyka wystąpienia krwawień jak i działań niepożądanych. W celu określenia różnic między każdą parą stanów posłużono się nieparametrycznym testem Wilcoxona dla par. Na podstawie oceny hematologów, jak i wyników badań autorzy wyszczególniają następujące stany zdrowotne:

- stan zdrowia 1 (S1): wystarczający poziom płytek krwi, brak krwawień;
- stan zdrowia 2 (S2): wystarczający poziom płytek krwi, występowanie krwawień nie wymagających hospitalizacji;

- stan zdrowia 3 (S3): niski poziom płytek krwi, brak krwawień;
- stan zdrowia 4 (S4): niski poziom płytek krwi, występowanie krwawień nie wymagających hospitalizacji;
- stan zdrowia 5 (S5): krwotok wewnątrzczaszkowy (2-6 miesięcy);
- stan zdrowia 6 (S6): leczenie działań niepożądanych steroidami.

Wartością progową warunkującą czy chory ma wystarczający poziom płytek krwi czy nie, jest wartość $50x10^9$ płytek krwi na litr. Zaprezentowane w publikacji wyniki ukazują, że chorzy z pierwotną małopłytkowością immunologiczną doświadczają znacznie niższych wartości użyteczności w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorzy podkreślają również, że jest zapotrzebowanie na nowe sposoby leczenia omawianego wskazania.

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

Tabela 67.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Średnia zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Szende 2010 [29]	*Time-Trade Off*	**S1**	0,863	±0,15	359 respondentów
		S2	0,734	±0,19	
		S3	0,841	±0,19	
		S4	0,732	±0,19	
		S5	0,038	±0,46	
		S6	0,758	±0,20	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Szende 2010* [45]

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polce lub za granicą

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono kryteria ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego, na podstawie których decydowano o włączaniu badań do analizy.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną;
- **interwencja**: romiplostym;
- **metodyka**: analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[redacted]	741 056
2	„amg 531” OR amg531 OR nplate OR remiplistim OR romiplostim	289
3	1 AND 2	23

Data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2013
Źródło: Opracowanie własne

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

Tabela 69.
Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	Romiplostim	0	17
2	Nplate	0	5

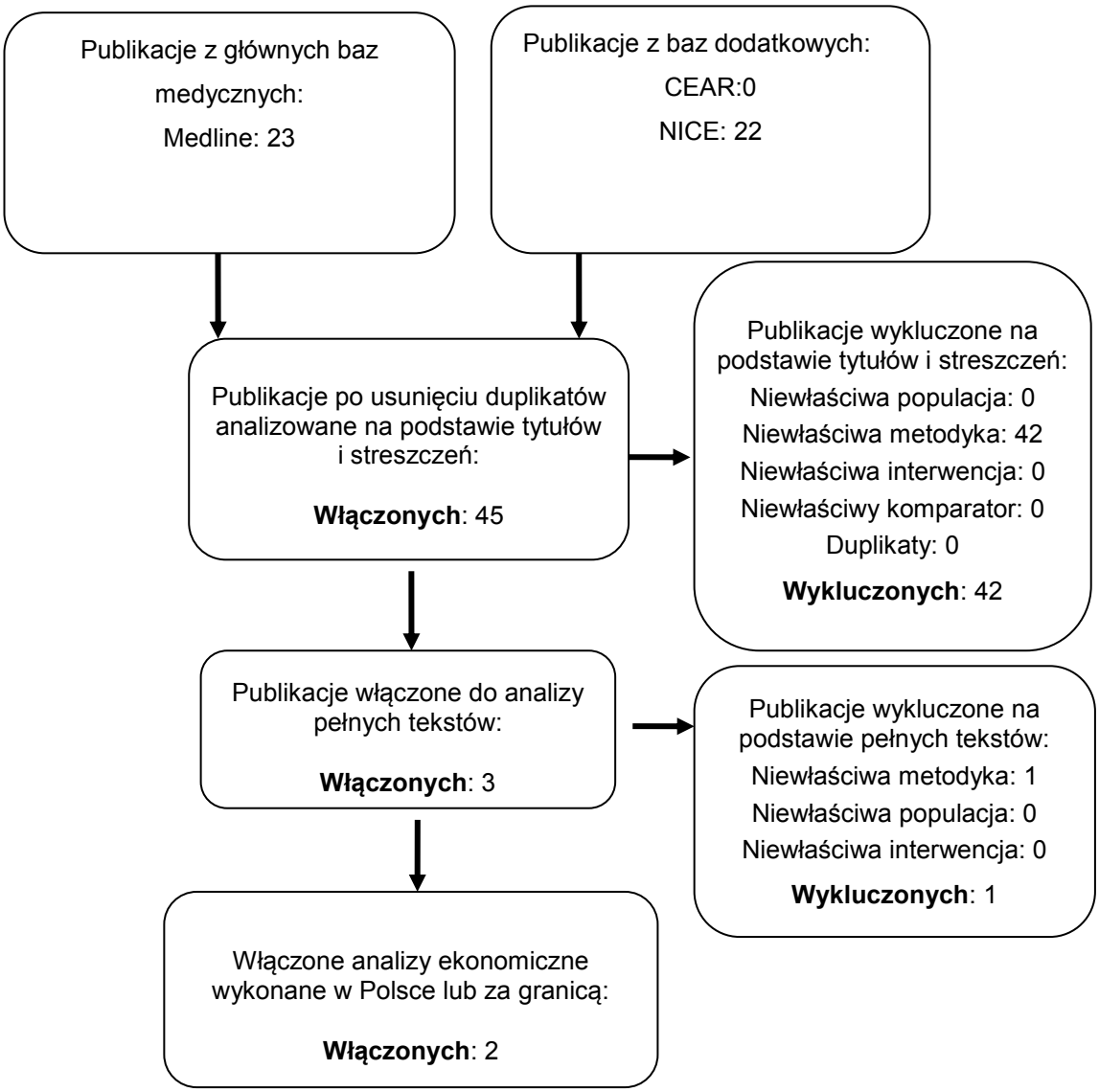
Data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2013
Źródło: Opracowanie własne

15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MR,JP). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



Źródło: Opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 45 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 23 publikacje;
- w bazie CEAR nie odnaleziono publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 22 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono trzy publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Ostatecznie do raportu włączono dwie publikacje *Lee 2013* [28] i *Mowatt 2009* [31]. Metodykę publikacji przedstawiono w rozdziale poniżej.

15.2.5. Metodyka innych analiz ekonomicznych

Do raportu włączono dwie analizy ekonomiczne, w których zaprezentowano efektywność kosztową ROM w podanym wskazaniu. Analizy umożliwiają określenie efektywności leku w leczeniu ITP (ang. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* – Pierwotna Małopłytkowość Immunologiczna).

Celem autorów publikacji *Lee 2013* [28] udowodnienie opłacalności stosowania ROM względem standardowej ścieżki leczenia (ST) chorych z ITP z uwzględnieniem (ST+ELT) i bez uwzględnienia ELT. W analizie wykazano, że w przyjętym, dożywotnim horyzoncie czasowym, stosowanie ROM pozwoli uniknąć choremu średnio 20,2 i 29,3 terapii ratunkowych w porównaniu odpowiednio z ST + ELT i z ST. Badanie zakładało populację spójną pod względem charakterystyki do tej, prezentowanej w publikacji *Kuter 2008* [25]. Analiza wrażliwości pokazała, że w 90% przypadków ROM charakteryzował się wyższą efektywnością kosztową w porównaniu z ST+ELT. Taka sama sytuacja została stwierdzona w 96% przypadków w przypadku porównania ROM z ST. W analizie pokazano wyniki modelu Markowa dla obydwu wymienionych komparatorów. Jako efekt zdrowotny w modelu przyjęto progresję liczby płytek krwi (celem jest osiągnięcie pułapu powyżej $50x10^9$/l), potrzebę zastosowania terapii ratunkowej (immunoglobuliny i steroidy) jak również ryzyko wystąpienia krwawień. Analizę wykonano z perspektywy społecznej dla populacji Irlandii,

założono cztero-tygodniowy cykl i dożywotni horyzont czasowy. Określenie horyzontu czasowego zostało uargumentowane faktem, że pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą przewlekłą. W analizie uwzględniono wyłączenie bezpośrednie koszty leczenia. Wyniki i koszty ukazane w modelu zostały zdyskontowane o wartość 4% rocznie, zgodnie z rekomendacją HIQA (ang. *Health Information and Quality Authority, Ireland).* Rezultatem omawianej analizy jest wskazanie opłacalności stosowania leczenia ROM.

Drugą pozycją włączoną do raportu jest publikacja *Mowatt 2009* [31]. Jest to podsumowanie raportu NICE (ang. *Single Technology Appraisal*) dotyczącego klinicznej i kosztowej efektywności leczenia ROM w podanym wskazaniu. W tym celu porównywano ROM z ST oraz z ST uwzgledniającym rytuksymab. Populacja w analizie *Mowatt 2009* obejmowała zarówno pacjentów po splenektomii, jak i z przeciwwskazaniami do tego zabiegu. Jak zostało poprzednio nakreślone, nie jest to populacja spójna z populacją określoną w niniejszej analizie, jednak wyniki przedstawiono dla obu grup oddzielnie. W opracowaniu *Mowatt 2009* wykorzystano wyniki skuteczności pochodzące z tego samego badania klinicznego co w niniejszym opracowaniu.

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

[redacted]

[redacted]

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

Tabela 70.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.oraz 8.3.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5%	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*	TAK

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

15.5. Odpowiedź na leczenie – dopasowanie rozkładów parametrycznych

Tabela 71.

[redacted]

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

[redacted]

Tabela 72.

[redacted]

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

[redacted]

15.6. Skuteczność stosowanych terapii ratunkowych

[redacted]

Tabela 73.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 74.

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

[redacted]

16.Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania epizodów krwawień w zależności od liczby płytek krwi u chorych po splenektomii, zgodnie z *Weitz 2012*.....18

Tabela 2. Częstość występowania epizodów krwawień u chorych po splenektomii na podstawie *Weitz 2012*.....18

Tabela 3. Częstość występowania odpowiedzi płytkowych u chorych po splenektomii, porównanie pośrednie dla porównania ROM *vs.* PLC w badaniu dla ROM i dla ELT na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011a* 19

Tabela 4. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Kuter 2008[#] - dla 24 tygodni* 20

Tabela 5. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez *splenektomii łącznie na podstawie badań Kuter 2008 i Cheng 2011a* 20

Tabela 6. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% chorych na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *Kuter 2008,* raport *EMA 2008)[#]* 21

Tabela 7. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i zgonów u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011a* 22

Tabela 8. [redacted] 24

Tabela 9. [redacted] 25

Tabela 10. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne 27

Tabela 11. Schemat dostosowywania dawki ROM 28

Tabela 12. [redacted] 29

Tabela 13. Schemat dostosowywania dawki eltrombopagu 30

Tabela 14. Dawkowanie eltrombopagu na podstawie raportu *Eltrombopag STA 2009* 30

Tabela 15. Średnia dawka leków stosowanych w leczeniu ratunkowym.....31

Tabela 16. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie 31

Tabela 17. [redacted] 33

Tabela 18. [redacted] 33

Tabela 19. [redacted] 34

Tabela 20. [redacted] 34

Tabela 21. [redacted] 35

Tabela 22. [redacted] 36

Tabela 23. [redacted] 36

Tabela 24. [redacted] 36

Tabela 25. [redacted] 37

Tabela 26. [redacted] 37

Tabela 27. [redacted] 39

Tabela 28. [redacted] 40

Tabela 29. [redacted] 40

Tabela 30. [redacted] 41

Tabela 31. [redacted] 41

Tabela 32. [redacted] 42

Tabela 33. [redacted] 42

Tabela 34. [redacted] 43

Tabela 35. [redacted] 50

Tabela 36. [redacted] 54

Tabela 37. [redacted] 55

Tabela 38. [redacted] 56

Tabela 39. [redacted] 57

Tabela 40. [redacted] 57

Tabela 41. [redacted] 58

Tabela 42. [redacted] 58

Tabela 43. [redacted] 58

Tabela 44. [redacted] 59

Tabela 45. [redacted] 59

Tabela 46. [redacted] 60

Tabela 47. [redacted] 60

Tabela 48. [redacted] 63

Tabela 49. [redacted] 64

Tabela 50. [redacted] 65

Tabela 51. [redacted] 65

Tabela 52. [redacted] 68

Tabela 53. [redacted] 68

Tabela 54. [redacted] 70

Tabela 55. [redacted] 72

Tabela 56. [redacted] 76

Tabela 57. [redacted] 78

Tabela 58. [redacted] 80

Tabela 59. [redacted] 82

Tabela 60. [redacted] 86

Tabela 61. [redacted] 87

Tabela 62. [redacted] 89

Tabela 63. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej *Lee 2013*** (PLN) 95

Tabela 64. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej *Mowatt 2009* – chorzy po splenektomii (PLN) 96

Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 99

Tabela 66. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 99

Tabela 67. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych....103

Tabela 68. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 104

Tabela 69. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 105

Tabela 70. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*....109

Tabela 71. [redacted] 112

Tabela 72. [redacted] 112

Tabela 73. [redacted] 113

Tabela 74. [redacted] 113

17.Spis rysunków

[redacted] 46

Rysunek 2. [redacted] 52

Rysunek 3. [redacted] 52

Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 101

Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 106

18.Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade* (*Eltrombopag*)*, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade* (*eltrombopag*) (*2012*), http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_%28eltrombopag%29_maloplytkowosc_50.pdf (data dostępu: 13.11.2013 r.)
3. Altintop L., Albayrak D., *Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,* American Journal of Hematology 1997, 56(3): 191-192 (abstrakt)
4. Baza leków Medycyny Praktycznej, www.bazalekow.mp.pl
5. Bussel J., Raymond W., Saleh M., i in. *Update On The Safety and Efficacy Of EXTENDed Treatment With Eltrombopag (EPAG) In Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)*, Program and abstracts of the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition 2013, Program: Oral and Poster Abstracts, Session: 311. Disorders of Platelet Number or Function: Poster II
6. Bussel J., Kuter D., Pullarkat V. i in., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*, American Society of Hematology 2009, 113: 2161-2171
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flebogamma DIF® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Privigen® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji

10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
11. Cheng G., Saleh M., Marcher C. i in., *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study*, Lancet 2011, 377: 393-402
12. Colovic M., Dimitrijevic M., Sonnenburg C. i in., *Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP.* Hematology Journal 2003, 4(5): 358-362
13. Cooper K., Fitzgerald P., Dillingham K., *Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison*, Int J Technol Assess Health Care. 2012; 28(3):249-58
14. Cooper K., *Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison*, International Journal of Technology Assessment in Health Care, draft
15. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx (data dostępu: 12.11.2013 r.)
16. Dane dostarczone przez Zamawiającego
17. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996, 88(1):3-40
18. [redacted] *Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia* – analiza kliniczna, Warszawa 2013
19. Główny Urząd Statystyczny, *Tablice trwania życia 2011*
20. Godeau B., Lesage S., Divine M. i in., *Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin,* Blood 1993, 82(5): 1415-1421
21. Healthcare Cost and Utilization Project. (2003 - 2006). Nationwide Inpatient Sample, dane dostarczone przez Zamawiającego

22. Jacobs P., Wood L., Novitzky N., *Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial,* American Journal of Medicine 1994, 97(1): 55-59 (abstrakt)

23. Julia A. i in., *Study on the efficacy and safety of IGIV3I grifols (human intravenous immunoglobulin) in patients diagnosed with chronic immune thrombocytopenic purpura,* Blood 2006, 108(11): 66B (abstrakt)

24. [redacted] *Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia* – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013

25. Kuter D., Bussel J., Lyons R. i in., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial,* Lancet 2008, 371: 395-403

26. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, i in. *Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study (ASH Annual Meeting Abstracts). Blood 2010, November 19 ,116(21): 68 (data dostępu 22.01.2014 r.)* https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper31887.html

27. Kuter D., Bussel J., Newland A., *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy*, British Journal of Haematology 2013, 161: 411-423

28. Lee D., Thornton P., Hirst A. i in., *Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of ChronicImmune Thrombocytopenia in Ireland,* Applied Health Economics and Health Policy 2013, 11: 457 – 469

29. Leibl H. i in., *Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin in adult subjects with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Blood 2005, 106(11): 76B (abstrakt)

30. Milligan D., *Therapy of patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): efficacy, tolerability, and safety of a new liquid intravenous immunoglobulin,* Retrieved from European Hematology Association Website 2004: http://www.ehaweb.org

31. Mowatt G., Boachie C., i in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenicpurpura: a single technology appraisal*, Health Technology Assessment Journal, 2009 13, Suppl 2:63-8
32. Narodowy Bank Polski, http://nbp.pl/home.aspx?f=/statystyka/kursy.html (data dostępu 15.11.2013 r.)
33. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483, data dostępu (15.11.2013 r.)
34. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura* - Single Technology Appraisal (STA)
35. NICE technology appraisal guidance 293, *Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205), lipiec 2013, http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14228/64570/64570.pdf* (data dostępu: 20.01.2014 r.)
36. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Romiplostim for the Treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*, NICE technology appraisal guidance 221, April 2011
37. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011; M.P. 2013 nr 0 poz. 880
38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014r., http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151
39. Pugina SA., Evdokimova NM., Rastorguev GG. i in., *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: efficacy of domestic intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia [Russian]*, Terapevticheskii Arkhiv 1999, 71(8): 50-54 (abstrakt)
40. PRISMA Statement, http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 15.09.2011)

41. Provan D, Stasi R, Newland AC, i in., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.* Blood. 2010 Jan 14; 115(2): 168-86

42. Robak T. i in., *Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin product in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura,* Blood 2007, 110(11): 393A-394A (abstrakt)

43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, *http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625;* (data dostępu: 25.11.2013)

44. Scaradavou A., Woo B., Woloski BM. i in., *Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients,* Blood 1997, 89(8): 2689-2700

45. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P., *Measurement of utility values in the UK for health states related to immunethrombocytopenic purpura*, Current Medical Research & Opinion 2010, 26(8): 1893-903

46. Unsal, i in., *Anti-D and intravenous immunoglobulin treatments in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,* Turkish Journal of Haematology 2004, 21(1): 27-32

47. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

48. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

49. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)

50. Weitz I., Sanz M., Henry D. i in., *A novel approach to the evaluation of bleeding - related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Current Medical Research & Opinion 2012, 28(5): 789-796

51. Wolf HH., Davies SV., Borte M. i in., *Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies,* Vox Sanguinis 2003, 84(1): 45-53 (abstrakt)

52. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf (data dostępu 01.12.2013 r)

53. 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 programy zdrowotne (lekowe)

54. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 82/2013/DSOZ z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

55. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

56. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K., *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów*, Medycyna Praktyczna 2010, 120 (Suppl): 2-28

57. Zhang, J, Kai F. What's the Relative Risk? *A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes*, JAMA 1998, (Nov 19) 280(19)

58. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000942/WC500039534.pdf (data dostępu 29.11.2013)