

ANALIZA EKONOMICZNA

ANALIZA EKONOMICZNA ELTROMBOPAGU (REVOLADE®) W LECZENIU OPORNÝCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ (ITP) W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Wersja 1.0

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

[REDACTED] 2012

[REDACTED]

Projekt zakończono: czerwiec 2010

1. aktualizacja projektu: sierpień 2011

2. aktualizacja projektu: maj 2012

Kierownik projektu:

Autorzy:

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

analiza danych, praca koncepcyjna nad modelem, tworzenie tekstu analizy

analiza danych, praca koncepcyjna nad modelem, tworzenie tekstu analizy

analiza danych, praca koncepcyjna nad modelem, tworzenie pliku Excel

Aktualizacja projektu przeprowadzona została przez

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

Kontrola obliczeń wersji pierwotnej:

Korekta językowa:

Korekta merytoryczna:

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

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

Analizę przeprowadzono na zlecenie oraz sfinansowano ze środków firmy:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa, którą reprezentowała:

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie do analizy	10
1.1. Cel	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Interwencja badana – eltrombopag	12
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności	14
2. Metodyka	16
2.1. Technika analityczna	16
2.2. Struktura modelu	17
2.3. Populacja docelowa	18
2.4. Porównywane interwencje	18
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	19
2.7. Pomiar efektów zdrowotnych	20
2.8. Pomiar kosztów	20
2.9. Dyskontowanie	21
2.10. Analiza wrażliwości	21
2.11. Korekta połowy cyklu	23
3. Dane uwzględnione w analizie	24
3.1. Dane dotyczące populacji	24
3.2. Dane dotyczące efektów zdrowotnych	24
3.3. Dane dotyczące kosztów leczenia	32
3.4. Dane dotyczące jakości życia	48
4. Charakterystyka modelu	57
4.1. Założenia analizy	57
4.2. Struktura modelu	58
4.3. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń	60
4.4. Prawdopodobieństwo zgonu	65

4.5.	Macierze przejść pomiędzy stanami w modelu	66
4.6.	Terapia drugiej linii.....	70
4.7.	Opcje modelu	70
5.	Wyniki analizy kosztów-konsekwencji.....	72
5.1.	Populacja pacjentów po splenektomii.....	73
5.2.	Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii	74
6.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	77
6.1.	Populacja pacjentów po splenektomii.....	78
6.2.	Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii	79
7.	Analiza wrażliwości.....	81
7.1.	Analiza kosztów - konsekwencji.....	83
7.2.	Analiza minimalizacji kosztów.....	85
8.	Podsumowanie	88
8.1.	Analiza kosztów-konsekwencji.....	88
8.2.	Analiza minimalizacji kosztów.....	90
9.	Wnioski.....	92
10.	Dyskusja.....	93
11.	Ograniczenia.....	96
12.	Piśmiennictwo	99
13.	Spis tabel.....	107
14.	Aneks.....	109
14.1.	Walidacja.....	109
14.2.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	110
14.3.	Strategie przeszukiwania baz informacji medycznych.....	115
14.4.	Zestawienie parametrów używanych w modelu	120
14.5.	Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu	122

INDEKS SKRÓTÓW

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

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

STRESZCZENIE

Cel Celem niniejszej analizy jest porównanie opłacalności zastosowania eltrombopagu (ELT) i romiplostymu (ROM) – analiza kosztów-konsekwencji oraz analiza minimalizacji-kosztów w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (LY, QALY) opracowano model Markowa. Wskaźniki użyteczności oraz efektywności klinicznej uzyskano z opublikowanych doniesień naukowych. Dane kosztowe pochodziły od Zamawiającego (koszt preparatu Revolade), [REDAKTOWANE] (koszt preparatu Nplate) oraz z zarządzeń Prezesa NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Brak jest porównań bezpośrednich pomiędzy ELT i ROM, a także niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego wymienionych interwencji [1]. W badaniach randomizowanych włączonych do analizy klinicznej [1] wykazano, że zarówno eltrombopag jak i romiplostym, stosowane w zarejestrowanych dawkach, istotnie statystycznie zwiększają odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz redukują ryzyko krwawień. Siła interwencji obu leków w porównaniu z placebo jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT. Ze względu na szereg różnic pomiędzy badaniami dla obu interwencji, wnioskowanie o względnej efektywności tych terapii jest jednak utrudnione, w związku z czym w porównawczej ocenie opłacalności terapii nie zastosowano analizy kosztów użyteczności. W opracowaniu wykorzystano 2 techniki – analizę kosztów-konsekwencji (*cost-consequences analysis*, CCA) i analizę minimalizacji kosztów (*cost minimisation analysis*, CMA). W obu przypadkach wyniki wyznaczone zostały w oparciu o model w którym symulowany jest przebieg choroby w trakcie terapii eltrombopagiem i romiplostymem. W ramach CCA zestawiono ze sobą wyniki kliniczne i ekonomiczne obu terapii wyznaczone w oparciu o dostępne dane o efektywności każdego z analizowanych leków natomiast w ramach CMA obliczono koszty terapii ELT i ROM przy założeniu, że efektywność porównywanych preparatów jest jednakowa.

Wyniki **Analiza kosztów konsekwencji – pacjenci po splenektomii**

W analizie kosztów-konsekwencji dla porównania ELT vs ROM oszacowano, że średnia uzyskiwana wartość QALY wynosi [REDAKTOWANE], odpowiednio dla terapii ELT i ROM. Oszacowana średnia wartość LY wynosi [REDAKTOWANE] odpowiednio dla terapii ELT i ROM.

W analizie ekonomicznej stwierdzono, że całkowity średni koszt terapii ELT w 10-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]). Całkowity średni koszt terapii ROM

z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED] przy uwzględnieniu kosztów nieużytych części opakowań, natomiast w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań preparatu Nplate, koszt ten oszacowano na [REDACTED]

Analiza kosztów konsekwencji – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii

W analizie kosztów-konsekwencji dla porównania ELT vs ROM oszacowano, że średnia uzyskiwana wartość QALY wynosi [REDACTED], odpowiednio dla terapii ELT i ROM. Oszacowana średnia wartość LY wynosi [REDACTED] odpowiednio dla terapii ELT i ROM.

W analizie ekonomicznej stwierdzono, że całkowity średni koszt terapii ELT w 10-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika [REDACTED]

[REDACTED] Całkowity średni koszt terapii ROM z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED] przy uwzględnieniu kosztów nieużytych części opakowań, natomiast w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań preparatu Nplate, koszt ten oszacowano na [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów – pacjenci po splenektomii

W analizie minimalizacji kosztów (przy założeniu, że efektywność obu interwencji jest równa efektywności ELT) obliczono, że całkowity koszt terapii ELT wynosi [REDACTED]

[REDACTED] natomiast całkowity koszt terapii ROM wynosi [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio

przy uwzględnieniu i pominięciu i kosztów nieużytych części opakowań. Różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDACTED] w wariacie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań Nplate i [REDACTED] przy konserwatywnym wariacie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku). [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii

W analizie minimalizacji kosztów (przy założeniu, że efektywność obu interwencji jest równa efektywności ELT) obliczono, że całkowity koszt terapii ELT wynosi [REDACTED]

[REDACTED] natomiast całkowity koszt terapii ROM wynosi [REDACTED] oraz [REDACTED]

odpowiednio przy uwzględnieniu i pominięciu kosztów nieużytych części opakowań. Różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDACTED] w wariacie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań Nplate oraz [REDACTED] przy konserwatywnym wariacie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku). Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na istotność statystyczną wyniku dla porównania uwzględniającego koszt nieużytych części opakowań.

Wnioski

W porównaniu ELT z ROM wykazano, że stosowanie ELT jest [REDACTED] stosowanie ROM, , przy porównywalnej skuteczności obu terapii (wyniki analiz deterministycznych oraz analiz probabilistycznych przeprowadzanych przy uwzględnianiu kosztów nieużytych części opakowań). Zestawienie efektywności obu interwencji powinny być jednak interpretowane z ostrożnością, bowiem nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących obie terapie, a z powodu znacznej heterogenności badań, porównanie pośrednie nie mogło

zostać przeprowadzone.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości wykazano, że zarówno modyfikacja założeń przyjętych w modelu, jak i zmienność parametrów uwzględnionych w obliczeniach – choć mają wpływ na bezwzględne wyniki ekonomiczne i kliniczne – nie zmieniają zasadniczej oceny analizowanych terapii [REDACTED]
[REDACTED]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel

Celem niniejszej analizy jest porównanie opłacalności zastosowania eltrombopagu (ELT) i romiplostymu (ROM) w leczeniu ITP (pierwotnej małopłytkowości immunologicznej). Analiza obejmuje leczenie dorosłych pacjentów po nieskutecznym zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniem do takiego zabiegu.

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

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

Interwencja: eltrombopag,

Komparator: romiplostym,

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

- LY (lata życia),
- QALY (lata życia skorygowane jakością),
- Iloraz kosztu stosowania technologii i QALY (*cost-effectiveness ratio* – CER).

1.2. Problem zdrowotny

1.2.1. Definicja

ITP jest chorobą autoimmunologiczną, która charakteryzuje się zmniejszeniem liczby płytek krwi (trombocytopenia) poniżej $150 \times 10^9/l$, występowaniem krwawień śluzówkowo-skórnych, od łagodnych do zagrażających życiu, oraz skłonnością do pojawiania się zasinień (purpura, plamica) lub wylewów krwi poza kapilary skórne i błony śluzowe. Choroba spowodowana jest obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi, które przyspieszają ich niszczenie. [1]

1.2.2. Epidemiologia

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

1.2.3. Zasady leczenia ITP u dorosłych

Większość chorych z małopłytkowością immunologiczną ma umiarkowanie zmniejszoną liczbę płytek i nie ma klinicznych objawów choroby. [6] Czynność krwinek płytkowych nie jest upośledzona, co tłumaczy nieobecność objawów oraz stosunkowo rzadkie występowanie stanów nagłego zagrożenia życia i zgonów w przebiegu tej choroby. Pacjenci z liczbą płytek powyżej 50 tys./mm³, są zwykle bezobjawowi i wymagają jedynie obserwacji.

W przypadku chorych z liczbą płytek w granicach 30-50 tys./mm³, decyzja co do postępowania zależy od stopnia nasilenia skazy i chorób współistniejących. Leczenia wymagają osoby z dużymi zmianami skórnymi, nawracającymi, obfitymi krwawieniami, a także pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (nadciśnienie tętnicze, choroba wrzodowa). Pozostali powinni zostać poddani systematycznej obserwacji. [6]

Chorzy z liczbą płytek poniżej 30 tys./mm³, a szczególnie mniej niż 20 tys./mm³, wymagają leczenia bez względu na to, czy występują u nich krwawienia.

W populacji dorosłych leczeniem pierwszej linii są GKS, dla których alternatywą w przypadku konieczności szybkiego podniesienia płytek są IVIG. Splenektomia znajduje zastosowanie w przypadku nieskuteczności GKS u pacjentów posiadających dodatkowe wskazania (np. utrzymującej się przez >12 miesięcy od rozpoznania z objawami krwawienia oraz liczbą płytek <10 x 10⁹/L). W przypadku nieskuteczności powyższych opcji terapeutycznych można podjąć próbę zastosowania terapii kolejnych linii:

- II linia: ROM, ELT, wysokie dawki dożylnych GKS, wysokie dawki IVIG, dożylnie immunoglobuliny anty D, alkaloidy Vinca, terapie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A),
- III linia: jako leki o udowodnionej skuteczności, zalecane w terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie I i II rzutu zarówno polskie, jak i amerykańskie wytyczne wymieniają ELT i ROM. [7, 8]

Inne dostępne metody mają charakter eksperymentalny i powinny być stosowane wyłącznie w ciężkich, opornych postaciach ITP. Do tej grupy należą: wielolekowa chemioterapia, campath-1H i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. [7–10]

Brak odpowiedzi na te leki oznacza właściwie wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych. Teoretycznie można jeszcze podawać regularnie immunoglobuliny, jednak, ze względu na bardzo wysoki koszt, opcja ta stosowana jest właściwie wyłącznie u pacjentek ciężarnych. Istnieją ponadto doniesienia o skuteczności eradykacji *Helicobacter pylori*, ale brak w chwili obecnej dowodów na skuteczność tego podejścia terapeutycznego. [11]

Przedstawiony powyżej schemat leczenia, należy uzupełnić o sytuacji zagrażające życiu, gdy niezależnie od stopnia zmniejszenia liczby płytek konieczne jest leczenie w trybie pilnym. Zaleca się podawanie pojedynczo lub w terapii kombinowanej metyloprednizolonu oraz immunoglobulin, które zwiększają liczbę płytek krwi w ciągu kilku dni. [12]

Bogactwo opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu ITP, świadczy paradoksalnie o ich niedoskonałości i nieefektywności w walce z tą chorobą, zwłaszcza w jej odpornej na leczenie postaci. Pomimo wielu różnych leków i sposobów postępowania, żadna z obecnie stosowanych terapii nie gwarantuje uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi na poziomie oddalającym od pacjenta ryzyko wystąpienia zagrażających życiu krwawień. [13] Podkreślić jednak należy, że obaj analizowani w opracowaniu agoniści receptora trombopoetyny pozwalają na uzyskanie odpowiedzi nawet u 80% chorych, u których zawiodły poprzednie linie leczenia. [1]

1.3. Interwencja badana – eltrombopag

ELT jest drobnocząsteczkowym, doustnym agonistą receptora dla trombopoetyny. ELT reaguje z transbłonową domeną ludzkiej trombopoetyny i inicjuje kaskadę sygnałów podobnych, ale nie identycznych, do tych powodowanych przez endogenną trombopoetynę. Skutkiem jest proliferacja i przeróżnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. [1]

ELT zarejestrowany został w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością samoistną, u których nie uzyskano zadawalającej odpowiedzi pomimo zastosowania GKS, immunoglobulin oraz zabiegu splenektomii. ELT może być stosowany wyłącznie u pacjentów z ITP i z wysokim ryzykiem krwawienia w celu uzyskania wzrostu poziomu płytek. Nie zaleca się podawania leku w celu normalizacji poziomu płytek.

Lek podawany jest doustnie, tabletki 25 mg lub tabletki 50 mg 1 raz dziennie, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg/dzień. Leczenie ELT należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach stosowania maksymalnej dawki leku poziom płytek krwi nie wzrośnie powyżej $50 \times 10^9/l$ lub gdy poziom płytek wzrośnie powyżej $400 \times 10^9/l$, a także w przypadku znaczących zaburzeń funkcji wątroby.

Na terenie Stanów Zjednoczonych ELT został zarejestrowany przez FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) 20 listopada 2008 roku. Dnia 11 sierpnia 2009 roku ELT został pozytywnie zaopiniowany przez EMEA jako lek ze wskazaniem w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (EU/3/07/467) [14], natomiast 11 marca 2010 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej EU/1/10/612/001-006 [1].

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora

Docelową populacją kwalifikującą się do leczenia ELT są, według wskazań rejestracyjnych, dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi pomimo zastosowania GKS, immunoglobulin oraz zabiegu splenektomii. ELT może być także zastosowany u tych pacjentów, u których występują medyczne przeciwwskazania do wykonania splenektomii, a zastosowanie wcześniejszych terapii (np. sterydów lub immunoglobulin) nie pozwoliło na uzyskanie zadowalających wyników klinicznych.

Ze względu na podobne wskazania rejestracyjne ELT i ROM oraz innowacyjność obu terapii zdecydowano się przeprowadzić porównanie tych dwóch interwencji. Refundacja ROM w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w wymienionym wskazaniu została w marcu 2010 roku pozytywnie zaopiniowana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. Uzasadnieniem dla przeprowadzenia analizy opłacalności wyróżnionych leków jest również fakt, że oba leki – ELT i ROM – jako jedyne substancje czynne – umieszczone zostały w projekcie programu terapeutycznego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [15] (uwzględniony w opracowaniu projekt programu lekowego dla eltrombopagu [16] jest zgodny z odpowiednią częścią projektu TPZ).

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii wskazują, że aktualnie w Polsce w terapii opornych postaci małopłytkowości stosowane są bardzo różne opcje farmakologiczne, zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale 1.2.3. Wiele z tych preparatów stosowanych jest jednak poza wskazaniem rejestracyjnym, a decyzja o ich wprowadzeniu do terapii jest podejmowana indywidualnie w przypadku każdego pacjenta. Różnorodność stosowanych opcji i często częściowo eksperymentalny charakter realizowanych terapii skojarzone są z brakiem rzetelnych danych o efektywności obecnie stosowanych preparatów. Brak podstawowych danych o skuteczności terapii uniemożliwia opracowanie wiarygodnego porównania preparatów innowacyjnych z aktualną praktyką medyczną.

Dla większości opcji farmakologicznych opisanych w rozdziale 1.2.3. nawet dane z badań niższego poziomu wiarygodności są ograniczone, na co wskazują opublikowane przed kilku laty opracowania wtórne. [17, 18] Stwierdzono w nich, że spośród aktualnie dostępnych opcji najlepszą skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa cechuje się rytuksymab, aczkolwiek wobec braku badań z randomizacją, preparat ten dotychczas nie został zarejestrowany w leczeniu ITP. Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia powyższych opracowań (ostatnie przeszukanie w 2006 roku, niekompletne

wyszukiwanie), w ramach analizy efektywności klinicznej [1] przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu identyfikacji wszystkich opublikowanych prac na temat zastosowania rytuksymabu w leczeniu ITP. Potwierdzono wnioski z wcześniejszych doniesień, iż dostępne są jedynie niskiej jakości badania bez randomizacji, przeprowadzone na małych liczebnie próbach, heterogeniczne pod względem rodzaju interwencji oraz metodyki.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach analizy klinicznej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. [1]

Brak badań klinicznych porównujących ze sobą ELT i ROM nie pozwolił na przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności i profilu bezpieczeństwa tych terapii, brak spójnych definicji charakteryzujących odpowiedź w obrębie publikacji włączonych do analizy klinicznej [1] oraz istotne różnice w charakterystyce populacji w badaniach nie pozwoliły ponadto na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy tymi opcjami terapeutycznymi. Ocena względnej skuteczności obu interwencji w zakresie odpowiedzi na terapię i występowanie krwawień – ze względu na wskazane ograniczenia jest zatem utrudniona i nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności dla porównania ELT z ROM. Brak możliwości przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności uniemożliwia jednocześnie wyznaczenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia przez eltrombopag jego komparatora.

W związku ze scharakteryzowanym powyżej ograniczeniem danych dla porównania ocenianych interwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności, przy równoczesnym posiadaniu wiarygodnych danych o bezwzględnej skuteczności terapii (w porównaniu z brakiem terapii celowanej), w opracowaniu wykorzystane zostały techniki analizy kosztów-konsekwencji i analizy minimalizacji kosztów. W obu przypadkach zastosowany został model, w ramach którego symulowany był przebieg życia pacjenta z ITP w przypadku zastosowania każdej ocenianych interwencji. W ramach CCA zestawiono ze sobą wyniki kliniczne i ekonomiczne dla obu terapii obliczone w oparciu o dostępne dane o efektywności każdego z analizowanych leków, natomiast w CMA ocenione zostały bezwzględne i względne wyniki ekonomiczne przy założeniu, że efektywność porównywanych preparatów jest jednakowa.

Na potrzeby opracowania zbudowano model symulacyjny oddający specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. Przygotowana aplikacja należy do klasy modeli Markowa. Symulacje w schemacie Markowa polegają na śledzeniu ścieżki życia pacjentów poruszających się po zdefiniowanych stanach modelu (odpowiedniki stanów rzeczywistości, charakterystycznych dla analizowanego problemu). W obliczeniach zakłada się, że transfer pacjentów między stanami odbywa się co pewien określony czas – długość cyklu (tutaj: 4 tygodnie). Między kolejnymi przejściami pacjenci znajdują się w stanie, do którego uprzednio weszli, ponosząc wszystkie konsekwencje

włączenia do danej klasy w modelu (określony stan zdrowia, użyteczność, koszty). Zasady poruszania się pacjentów w obrębie modelu określone są w tzw. macierzy przejść, zawierającej prawdopodobieństwa migracji między stanami. Wykorzystanie modelu w ocenie analizowanego problemu zdrowotnego pozwala połączyć efekty zdrowotne we wspólny parametr – QALY, co jest szczególnie zasadne, gdy istotnym punktem końcowym jest jakość życia pacjentów.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

2.1.1. Analiza kosztów-konsekwencji (ELT vs ROM)

W związku z obniżoną wiarygodnością, jaką obciążone jest zarówno wnioskowanie o porównywalności obu analizowanych innowacyjnych terapii leczenia małopłytkowości, jak i wskazywanie potencjalnej przewagi skuteczności którejś z rozważanych opcji terapeutycznych, zdecydowano się przeprowadzić analizę kosztów-konsekwencji dla ELT i ROM w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Typ analizy został zatem zdeterminowany ograniczeniami w zakresie dostępnych danych o efektywności klinicznej leków, w szczególności brakiem danych umożliwiających przeprowadzenie pełnego porównania (analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności) analizowanych interwencji. Jednocześnie, wiarygodne dane o bezwzględnej skuteczności obu porównywanych leków (w porównaniu do braku terapii celowanej) pozwoliły na przeprowadzenie obliczeń z zastosowaniem techniki analogicznej jak dla analizy kosztów-użyteczności, tj. opracowanie danych w ramach modelu symulacji choroby i wyników klinicznych (w tym lat życia i lat życia skorygowanych jakością) w trakcie terapii każdą z ocenianych interwencji.

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

2.1.2. Analiza minimalizacji kosztów (ELT vs ROM)

W analizie klinicznej [1] wskazano na porównywalną skuteczność ELT a ROM w zakresie częstości występowania istotnych klinicznie krwawień. Zbliżona efektywność terapii w odniesieniu do wymienionego punktu klinicznego może wspierać założenie, że obie analizowane opcje terapeutyczne są równie skuteczne również w zakresie uzyskania przez pacjentów oczekiwanego poziomu pytek we krwi. W przypadku uznania braku różnic skuteczności dla analizowanych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównywanych preparatów.

W związku z ograniczeniami, jakimi obciążone jest wnioskowanie o porównywalności ELT i ROM (odmienne definicje „odpowiedzi na leczenie” uniemożliwiły przeprowadzenie porównania dla tego

podstawowego wyniku klinicznego), wyniki analizy minimalizacji kosztów należy traktować z pewną ostrożnością. Jednocześnie, brak danych wskazujących na istotne różnice skuteczności porównywanych opcji leczenia wydaje się wskazywać na zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla zestawianych ze sobą terapii.

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

2.2. Struktura modelu

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

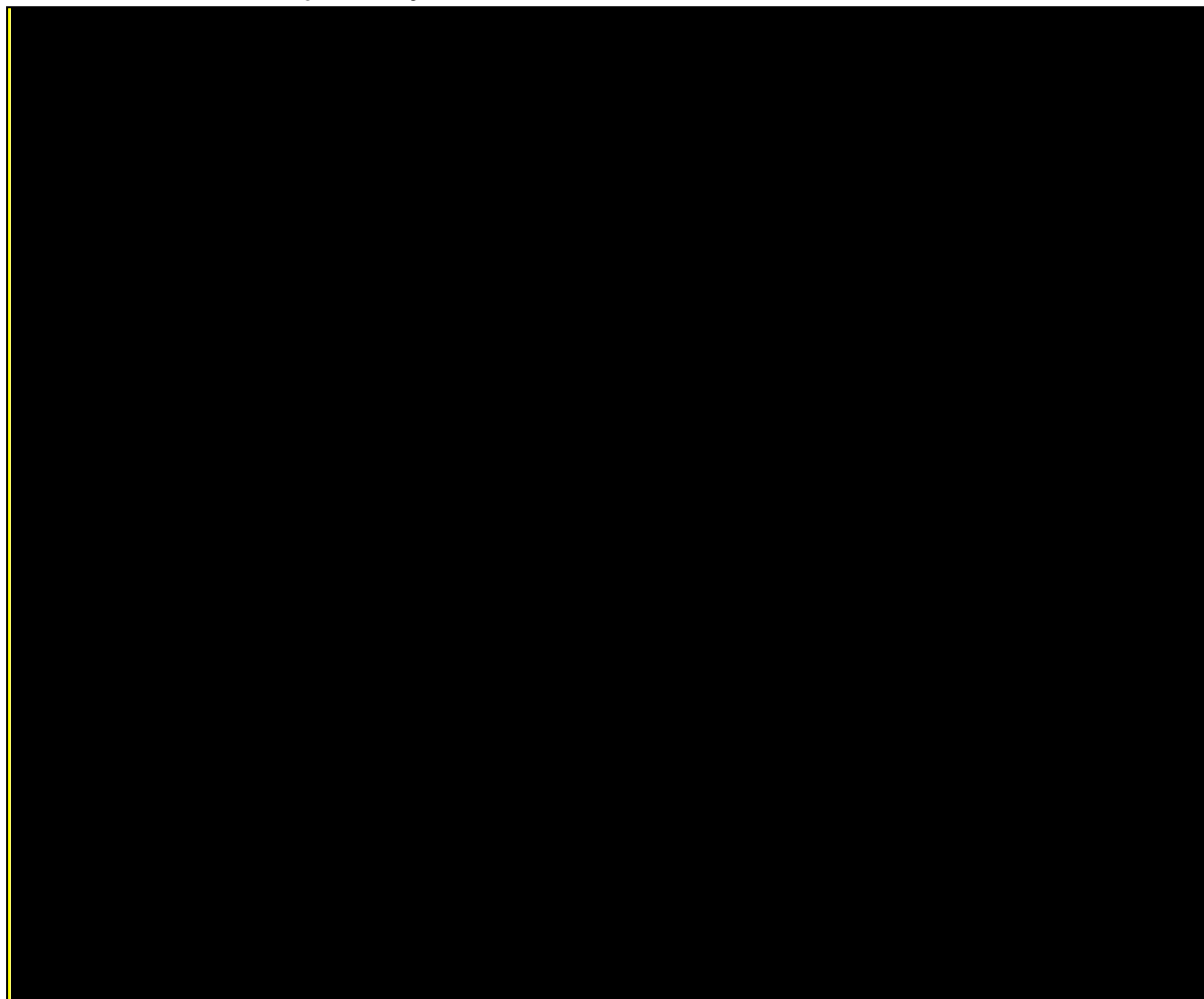
Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach (co 4 tygodnie), część pacjentów zgodnie z rozkładami prawdopodobieństwa przechodzi do któregoś z pozostałych stanów w modelu. Pacjent pozostaje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

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

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

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

Struktura modelu - schemat uproszczony



2.3. Populacja docelowa

Analizowane interwencje przeznaczone są, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi, dla dorosłych chorych na ITP jako terapia po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub w przypadku przeciwwskazania do tego zabiegu. Ze względu na różną skuteczność terapii w poszczególnych podpopulacjach pacjentów [1] w opracowaniu przedstawione zostały wyniki oddzielnie dla pacjentów po splenektomii i chorych, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony w powodu istnienia przeciwwskazań do tego zabiegu.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano terapię ELT i ROM.

Sposób dawkowania ELT i ROM opracowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych i badań obserwacyjnych [19]. Przyjęto, że dawkowanie nie ma wpływu na skuteczność terapii,

a wielkość stosowanych dawek wpływa jedynie na koszty terapii. Charakterystyka dawkowania została zamieszczona w rozdziale dotyczącym kosztów poszczególnych interwencji (3.3.1).

Zasady realizacji świadczeń związanych z terapią małopłytkowości w ramach programów lekowych opracowano na podstawie projektu programu lekowego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej preparatem leczniczym Revolade oraz na podstawie projektu programu terapeutycznego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej. [15, 16] Projektowany w roku 2011 program terapeutyczny, w którym ujęte są równocześnie 2 preparaty: eltrombopag i romiplostym, w związku ze zmianami systemu refundacji leków wynikających z Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych [20] nie jest już aktualny. W analizie przyjęto jednak, że zakres świadczeń w ewentualnym programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej preparatem leczniczym Nplate będzie odpowiadał zakresowi świadczeń określone w ramach dostępnego projektu programu terapeutycznego [15].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia). Uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Pominięte koszty bezpośrednio niemedyczne oraz koszty pośrednie ze względu na charakter porównywanych interwencji należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie ma wpływu na ostateczny wynik analizy.

Ze względu na fakt, że w przypadku obu analizowanych preparatów przyjęto, że ich refundacja realizowana będzie w ramach programu lekowego (pełną odpowiedzialność za koszt leku i świadczenia ponosi płatnik publiczny), w analizie nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę ekonomiczną przedstawiono w horyzoncie czasowym wynoszącym 10 lat. Jest to horyzont, przy którym wyniki skuteczności leków muszą być ekstrapolowane z wyników krótkoterminowych. Pozwala on jednak ocenić efekty działania terapii ujawniające się w dłuższej perspektywie stosowania analizowanych leków. Dodatkowo przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości obliczenia dla horyzontu 24 tygodni i horyzontu dożywotniego. 24 tygodnie to okres, dla którego odnaleziono dane pierwotne o efektywności porównywanych opcji terapeutycznych. Ocena w horyzoncie dożywotnim wymaga ekstrapolowania bardzo odległych wyników klinicznych, dlatego wykorzystana została jedynie w ramach analizy wrażliwości.

2.7. Pomiar efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

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

Prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów odpowiedzi modelowane było w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej [1]. Ze względu na porównanie oddzielnie wyników uzyskiwanych przez pacjentów po splenektomii i pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony, w analizie ekonomicznej wykorzystano w sposób bezpośredni jedynie wyniki z opracowań uwzględniających podział na wskazane podpopulacje.

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

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

Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.
Źródła danych o efektach zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Źródło danych
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	Badania włączone do analizy klinicznej [1]
Występowanie krwawień	Dane uzyskane od Zamawiającego, badania odnalezione w wyniku przeszukania baz danych [21–24]
Jakość życia (użyteczności stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu)	Badania odnalezione w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej [25–30]

2.8. Pomiar kosztów

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

Ostatecznie, w ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty preparatu Revolade® (eltrombopag) uzyskano od Zamawiającego, koszt opakowania preparatu Nplate® (romiplostym) oszacowano na podstawie danych z przetargów szpitalnych [31, 32] Koszty leczenia po niepowodzeniu terapii lekami innowacyjnymi ustalono na poziomie kosztów sterydoterapii, dla której odpowiednie parametry kosztowe ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia. [33]. Koszty realizacji świadczeń związanych z terapią w ramach programu lekowego ustalono na podstawie projektu programu leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade oraz projektu terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej [15, 16] oraz wyceny świadczeń określonych w odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ.

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

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z poważnymi krwawieniami ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Ceny leków uzyskano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia [33]. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych dla poszczególnych sposobów leczenia krwawień przedstawiono w rozdziale 3.3.3.

2.9. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych (LY, QALY) zgodnie z wymogami wytycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych). [34] Implementowane w modelu stopy dyskontowania to 5% rocznie dla wyników ekonomicznych i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono następujące opcje dyskontowania: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 5% zarówno dla kosztów jak i dla efektów zdrowotnych. Zestaw ten zgodny jest z wymogami AOTM. [34]

2.10. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

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

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

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- roczną stopę dyskontową równą:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a),
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (scenariusz 1b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1c),
- prawdopodobieństwo krwawień z opracowania Cohen 2000 [22] (scenariusz 2),
- wartości użyteczności – na podstawie artykułów: Zhou 2007 [25], Snyder 2008 [26], McMillan 2007 [27], Christensen 2009 [30] (scenariusz 3a),
- wartości użyteczności na podstawie artykułu Szende 2010 [28] (scenariusz 3b)
- za krwawienie w stopniu 4 na skali WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) przyjmuje się krwawienie wewnętrzczaszkowe (scenariusz 4),
- 1%-prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie na cykl symulacji (scenariusz 5),

- świadczenia programu lekowego w terapii ROM ograniczają się do jednej hospitalizacji jednodniowej raz na 4 tygodnie (w scenariuszu podstawowym – świadczenie hospitalizacji jednodniowej realizowane jest raz na tydzień) (scenariusz 6)



- horyzont czasowy równy:
 - 24 tygodnie (Scenariusz 8a)
 - dożywotni (scenariusz 8b).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

3. DANE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

3.1. Dane dotyczące populacji

Na podstawie danych o populacji uwzględnionej w dostępnych opracowaniach badań klinicznych dotyczących ELT oceniono średni wiek pacjentów na [REDACTED] [24, 35]

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

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

3.2. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

Na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [1] określono skuteczność porównywanych interwencji w terapii małopłytkowości w analizowanej populacji. Skuteczność terapii analizowana była w kontekście odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie częstości występowania działań niepożądanych. W badaniach randomizowanych włączonych do analizy klinicznej [1] wykazano, że zarówno eltrombopag jak i romiplostym, stosowane w zarejestrowanych dawkach, istotnie statystycznie zwiększają odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz redukują ryzyko krwawień. Siła interwencji obu leków w porównaniu z placebo jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT. Jednocześnie wnioskowanie o względnej efektywności tych terapii jest jednak utrudnione, ze względu na fakt, że w uwzględnionych badaniach efektywności ELT i ROM nie zastosowano spójnych definicji odpowiedzi na leczenie. Uniemożliwiło to przeprowadzenie wiarygodnego porównania (pośredniego lub bezpośredniego) efektywności klinicznej wymienionych opcji terapeutycznych.

3.2.1. Odpowiedź na leczenie

3.2.1.1. Eltrombopag

Analiza skuteczności ELT oparta została o dwa badania randomizowane (Busse 2007 [35], Busse 2009 [24]) włączone do przeglądu systematycznego [1].

W badaniu Bussel 2007 [35] porównywano ELT z placebo. 118 pacjentów z ITP i poziomem płytek poniżej 30 tys. na μl krwi zostało podzielonych z zachowaniem zasad prawidłowej randomizacji na 4 grupy przyjmujące, odpowiednio, ELT w jednej ze zdefiniowanych dawek (30, 50 lub 75 mg raz dziennie) lub placebo. Badanie oceniało skuteczność leków w trakcie 6-tygodniowej terapii.

Badanie Bussel 2009 [24] to randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność ELT i placebo. Badanie obejmowało grupę 114 pacjentów z ITP i poziomem płytek poniżej 30 tys. na μl krwi, a skuteczność terapii analizowana była w 6-tygodniowym horyzoncie czasowym. Początkowa dawka ELT w tym badaniu wynosiła 50 mg dziennie i była zwiększana w przypadku braku odpowiedzi na leczenie do 75 mg dziennie.

W obu tych badaniach odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie poziomu płytek powyżej 50 tys. na μl krwi.

Kumulacja wyników badań Bussel 2007 [35] i Bussel 2009 [24] wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów stosujących ELT odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo.

W tabeli poniżej (Tabela 2) przedstawiona została skumulowana efektywność z włączonych do analizy klinicznej [1] randomizowanych badań klinicznych (wyniki z publikacji, w których podano parametry odpowiedzi zgodne z definicją wykorzystaną modelu). Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana była po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Z analizy wyłączono populację leczoną ELT w dawce 30 mg/dzień. ELT nie jest dystrybuowany w wymienionej dawce, ponadto lek o wymienionej zawartości substancji czynnej jest wyraźnie mniej skuteczny od ELT podawanego w wyższych dawkach (50 mg, 75 mg) [35]. Należy się zatem spodziewać, że preparat w pominiętej dawce nie będzie wykorzystywany w terapii małopłytkowości. Wyniki dla dwóch uwzględnionych dawek – 50 mg i 75 mg ELT zostały skumulowane ze względu na fakt, że część pacjentów zmieniała sposób dawkowania leku w trakcie terapii i nie było możliwe wyodrębnienie danych umożliwiających zestawienie efektywności leku oddzielnie dla poszczególnych dawek.

Tabela 2.
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach stosowania ELT

Grupa	N	n	Odpowiedź
Pacjenci po splenektomii	57	35	0,61
Pacjenci nie poddani zabiegowi splenektomii	77	50	0,65
Ogółem	134	85	0,63

W celu dopasowania powyższych danych do założonej struktury modelu obliczeniowego niniejszej analizy, przyjęto, że zestawiona powyżej efektywność ELT odpowiada 8-tygodniowej odpowiedzi na leczenie charakteryzowanym preparatem (tj. że efektywność po 8 tygodniach jest identyczna z efektywnością w 6-tygodniowym horyzoncie czasowym). Dodatkowo założono również, że połowa

pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie ELT, uzyskuje tę odpowiedź po 4 tygodniach leczenia. Zestawienie zaimplementowanych w modelu parametrów prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 6).

Dodatkowo analizie poddano również wyniki badania RAISE [37], w którym oceniana była efektywność ELT w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dane z tego badania nie zostały w sposób bezpośredni wykorzystane w modelu. Wiąże się to z odmiennie niż w wymienionych wyżej publikacjach zdefiniowaną odpowiedzią na leczenie (główny punkt końcowy w publikacji RAISE to uzyskanie poziomu płytek w zakresie 50–400 tys. na μl krwi). Przede wszystkim jednak – w odnalezionych publikacjach [38–43] opisujących wyniki tego badania nie przedstawiono odsetków pacjentów uzyskujących w kolejnych tygodniach terapii poziom płytek wyższy niż 50 tys. na μl krwi w podpopulacjach pacjentów po splenektomii i pacjentów, u których nie przeprowadzono tego zabiegu. Jednocześnie analiza skuteczności ELT przeprowadzona w ramach tego badania posłużyła w sposób pośredni do określenia efektywności leku w przedłużonym horyzoncie czasowym. Odsetek pacjentów, u których poziom płytek we krwi znajdował się w zakresie 50–400 tys. na μl krwi utrzymywał się na względnie stałym poziomie w trakcie badania. Na stabilność uzyskiwanych wyników klinicznych po zastosowaniu ELT wskazują też wyniki 3-letniego obserwacyjnego badania opisanego w publikacji Kovaleva 2011 [44]. W związku z raportowanymi wynikami o utrzymywaniu właściwego poziomu płytek przez pacjentów otrzymujących ELT w długim okresie, w podstawowym scenariuszu analizy założono, że niezwiązane z krwawieniami ryzyko utraty odpowiedzi przez pacjentów leczonych ELT jest zerowe. Tym samym, w głównym scenariuszu niniejszego opracowania przyjęto, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, pod warunkiem, że nie wystąpią u nich krwawienia, zachowują stabilny poziom płytek do końca założonego horyzontu analizy lub do zgonu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (Scenariusz 5 analizy wrażliwości).

Charakterystyka skuteczności ELT z badania RAISE [37] została zamieszczona w tabeli poniżej. (Tabela 3)

Tabela 3.
Charakterystyka skuteczności ELT badanie RAISE

Czas oceny odpowiedzi	Odpowiedź [%]
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██

3.2.1.2. Romiplostym

Analiza skuteczności ROM została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania randomizowanego Kuter 2008 [23] oceniającego efektywność tego leku.

W badaniu porównywano romiplostym z placebo w trakcie 25 tygodni terapii. Dane z badania obejmują wyniki 123 pacjentów z przewlekłą ITP i poziomem płytek poniżej 30 tys. na μ l krwi. Dawka preparatów dopasowywana była dynamicznie w trakcie terapii.

Ze względu na fakt, że odpowiedź na leczenie zdefiniowana została w badaniu Kuter 2008 [23] odmiennie niż w badaniach oceniających efektywność ELT (na ocenę odpowiedzi składała się charakterystyka poziomu płytek w okresie 8 ostatnich tygodni badania (tygodnie 18-25)), nie wykorzystano podanych w publikacji odsetków osób, u których wystąpiła przejściowa lub trwała odpowiedź. Wykorzystane zostały natomiast zamieszczone na wykresach w publikacji FDA [45] opartej o wyniki pacjentów z badania Kuter 2008 [23].

Wykresy zamieszczone w opracowaniu FDA [45] pozwoliły na oznaczenie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 4, 8 i 12 tygodniu terapii (odpowiedź zdefiniowana jako uzyskanie poziomu płytek wyższego niż 50 tys. na ml krwi). Odsetek ten pozostawał na względnie stabilnym poziomie w kolejnych tygodniach terapii. Należy zauważyć, że odsetek pacjentów po splenektomii, którzy odpowiedzieli na terapię po 8 tygodniach leczenia był niższy niż odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 4 tygodniach terapii. Ze względu na zastosowane w modelu założenie, zgodnie z którym odpowiedź (o ile nie wystąpią krwawienia) jest trwała, jako odsetek odpowiadających po 8 tygodniach przyjęto odsetek zanotowany w 4 tygodniu terapii (minimalna różnica zaimplementowanej wartości, założenie konserwatywne).

Zestawienie wyników uzyskiwanych przez pacjentów w badaniu Kuter 2008 na podstawie publikacji FDA zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Odsetki pacjentów, którzy uzyskiwali poziom płytek we krwi powyżej 50 tys. na μ l - badanie Kuter 2008

Grupa	Odpowiedź		
	4 tygodnie	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci po splenektomii	0,55	0,52	0,68
Pacjenci nie poddani zabiegowi splenektomii	0,54	0,70	0,75

Zestawienie zaimplementowanych w modelu wartości, które charakteryzują prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (osiągnięcie poziomu płytek we krwi powyżej 50 tys. na μ l) zostało zamieszczone w tabeli poniżej (Tabela 6).

Dodatkowo ocena rozkładu obserwowanego w populacji poziomu płytek pozwoliła na stwierdzenie, że odsetek osób, które odpowiadają na terapię ROM stabilizuje się na poziomie ok. 70% i utrzymuje się na tym poziomie do końca badania. Wyniki te stanowią podstawę do założenia, że u pacjentów poddanych terapii ROM, u których wystąpi odpowiedź na leczenie, poziom płytek utrzymuje się powyżej założonej wartości granicznej 50 tys. płytek na μl krwi (podobne wnioski wynikają z danych opisanych w publikacji Kovaleva 2011 [44]). W podstawowym scenariuszu analizy prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi ustalone zostało, podobnie jak w przypadku ELT, na poziomie zerowym. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (Scenariusz 5 analizy wrażliwości).

3.2.1.3. Opieka standardowa (leczenie po niepowodzeniu terapii inicjującej)

Założono, że efektywność charakteryzująca terapię standardową jest równa efektywności placebo. Założenie to związane jest z faktem, że część pacjentów w grupie placebo w uwzględnionych w analizie efektywności badaniach randomizowanych (Bussel 2007 [35], Bussel 2009 [24], Kuter 2008 [23]) stosowała w trakcie terapii standardowo przyjmowane leki podwyższające poziom płytek we krwi (głównie sterydy). Dodatkowo, na podstawie konsultacji ze specjalistą z dziedziny hematologii [11] i badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów można wnioskować o stosunkowo niskiej efektywności terapii standardowej, rozumianej jako podawanie sterydów.

Ocena efektywności terapii standardowej dokonana została w oparciu o badania porównujące tę opcję z terapią ELT (Bussel 2007 [35], Bussel 2009 [24]). Wyniki uzyskiwane przez pacjentów z tych badań w zakresie wystąpienia u nich odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej, jak poprzednio, jako uzyskanie poziomu płytek powyżej 50 tys. na μl) zestawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach leczenia terapią standardową

Grupa	N	n	Odpowiedź
Pacjenci po splenektomii	28	4	0,14
Pacjenci nie poddani zabiegowi splenektomii	39	5	0,13
Ogółem	67	9	0,13

Podobnie jak w przypadku ELT, założono, że odsetek pacjentów, u których została uzyskana po 8 tygodniach odpowiedź na leczenie, odpowiada odsetkowi z badań, tj. wartości charakteryzującej efektywność leku po 6 tygodniach terapii. Dodatkowo przyjęto również, że połowa pacjentów, którzy osiągają założony w analizie poziom płytek, uzyskuje ten poziom po 4 tygodniach terapii. Zestawienie wynikających z tych założeń prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi w populacji leczonej opieką standardową zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 6).

Dodatkowo, podobnie jak w przypadku pozostałych analizowanych opcji, założono, że w grupie pacjentów, która uzyskała odpowiedź na leczenie terapią standardową, poziom płytek pozostaje powyżej założonej wartości 50 tys. na μl w założonym horyzoncie analizy (z wyłączeniem pacjentów, u których wystąpią krwawienia). Założenie to uzasadnione może być na podstawie danych z badania Kuter 2008 [23] – przedstawiony na wykresie rozkład wartości uzyskiwanego przez analizowaną populację poziomu płytek utrzymywał się przez cały okres badania na stałym poziomie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (Scenariusz 5).

3.2.1.4. Zestawienie zbiorcze (ELT, ROM, SOC)

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

Wyróżnione zostały odrębnie odsetki odpowiedzi w podpopulacjach osób poddanych splenektomii i tych, u których nie przeprowadzono tego zabiegu. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w kolejnych tygodniach terapii dotyczą tych z pacjentów, którzy wcześniej nie uzyskali założonego poziomu płytek we krwi. W podstawowym scenariuszu analizy przyjęte zostało ponadto, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dowolną terapią, nie tracą tej odpowiedzi w założonym horyzoncie czasowym (za wyjątkiem sytuacji, w której wystąpi u nich krwawienie). Efektywność terapii SOC wykorzystywana jest w modelowaniu przebiegu terapii po niepowodzeniu terapii inicjującej.

Wyniki przedstawione zostały oddzielnie dla populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii (SPL) oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony (NSPL). W analizie założono, że efektywność ELT i ROM w terapii pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii odpowiada skuteczności tych terapii zastosowanych w populacji osób u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony i które niekoniecznie miały przeciwwskazania medyczna dla terapii chirurgicznej.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek powyżej 50 tys. na μ l

Kategoria odpowiedzi	Eltrombopag		Romiplostym		SOC	
	SPL	NSPL	SPL	NSPL	SPL	NSPL
Odpowiedź - 4 pierwsze tygodnie terapii ¹	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź - 8 pierwszych tygodni terapii ²	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź odpowiedzi - 12 tygodni terapii ²	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź - tygodnie 5 do 8 ³	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź tygodnie 9-12 ³	■	■	■	■	■	■

1) dla terapii ELT i SOC – założenie (połowa efektywności dla okresu 6 tygodni); 2) dla terapii ELT i SOC zakłada się, że wyniki powyżej 6 tygodnia są identyczne z wynikami po 6 tygodniach; 3) pod warunkiem, że odpowiedź nie została uzyskana wcześniej; 4) założony odsetek odpowiedzi z 4 tygodnia terapii

3.2.2. Występowanie działań niepożądanych

W oparciu o wyniki analiz przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej [1] założono, że pomiędzy porównywanymi interwencjami nie występują różnice w częstości występowania działań niepożądanych. W przeglądzie systematycznym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych pomiędzy pacjentami w grupie ELT i w grupie stosującej placebo, a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych w grupie leczonej ROM i w grupie stosującej placebo. Zależności te nie implikują braku istotnych różnic pomiędzy ELT i ROM, jednak ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego pomiędzy ELT i ROM konieczne było przyjęcie pewnego założenia o profilu bezpieczeństwa obu terapii.

Założenie o braku różnic w częstości występowania działań niepożądanych przy zastosowaniu wszystkich analizowanych opcji terapeutycznych pozwoliło na przyjęcie, że koszty terapii działań niepożądanych nie należą do kategorii kosztów różnicujących, oraz że obniżenie jakości życia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych porównywanych opcji leczenia również nie prowadzi do różnic pomiędzy opcjami. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wpływ działań niepożądanych na koszty terapii małopłytkowości i na użyteczność przypisywaną pacjentom poddawanym leczeniu nie został uwzględniony.

3.2.3. Występowania krwawień

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna może, zwłaszcza przy niskim poziomie płytek, wiązać się z występowaniem różnego rodzaju krwawień. Obecność krwawień, zależnie od ich ciężkości, powoduje z kolei obniżenie jakości życia chorych. Częstość występowania krwawień w ITP oraz ich stopień według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) przedstawiono poniżej (Tabela 7). Dane te zostały opracowane na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród lekarzy hematologów. Dane wyznaczono przyjmując średnią ważoną wyników (waga na podstawie ilości pacjentów prowadzonych przez danego lekarza uczestniczącego w badaniu ankietowym) dla

poszczególnych rodzajów krwawień występujących w ITP. Dane dotyczące stopnia w skali WHO wyznaczono na podstawie rankingu częstości odpowiedzi.

Klasyfikacja WHO stopnia krwawień wymienia 5 stopni ciężkości krwawień:

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

Tabela 7.
Rodzaje krwawień w ITP skategoryzowane pod względem odsetek występowania i klasyfikacji ciężkości wg. WHO (wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów)

Rodzaj krwawienia	Odsetek pacjentów z danym krwawieniem w ciągu roku	Stopień WHO ¹
Krwawienia do mięśni	1,52%	2
Krwawienia do skóry lub błon śluzowych	43,07%	2
Krwawienia śluzówkowe	33,27%	3 lub 4
Krwawienia wewnątrzczaszkowe	1,73%	2
Krwawienia tkanek oka	6,09%	2
Krwiak opłucnej	0,48%	2
Krwiak osierdzia	0,15%	2
Krwiak otrzewnej	0,33%	2
Krwiak śródstawowy	0,13%	2
Krwawienie z rany pooperacyjnej	4,09%	2 lub 3
Nadmierna okołozabiegowa utrata krwi	4,31%	3
Krwawienie pourazowe, niewspółmierne do ciężkości urazu	7,61%	2

1) najczęstsza odpowiedź

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

Analiza częstości występowania krwawień na potrzeby modelu została oparta o wyniki badań RAISE [37] i EXTEND [46] zamieszczone w danych dostarczonych przez Zamawiającego (dane nieopublikowane). [21] Dodatkowo, w ramach niesystematycznych przeszukiwań baz informacji medycznych odnaleziono publikację Cohen 2000 [22], na podstawie której dodatkowo obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień u chorych z małopłytkowością. Dla uzupełnienia powyższych danych oszacowano ponadto ryzyko wystąpienia krwotoków w populacji osób z małopłytkowością na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego (Kuter 2008 [23] Bussel 2009 [24]). Szczegółowy opis obliczeń zamieszczony został w rozdziale (4.3.2).

3.3. Dane dotyczące kosztów leczenia

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych dla poszczególnych sposobów leczenia krwawień zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). Źródła danych dotyczących kosztów jednostkowych dla leczenia rehabilitacyjnego związanego z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi zostały opisane w rozdziale 3.3.3.3.1. Źródłem danych o sposobach postępowania w przypadku wystąpienia krwawień były wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę [redacted] (wyjątkiem jest hospitalizacja oraz rehabilitacja związana z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi – szczegóły w rozdziale 3.3.3.3.1).

Tabela 8.
Źródła danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Leczenie szpitalne	
Hospitalizacja	Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami [47–51]
Świadczenia w ramach programu lekowego	Projekt programu leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade [16]
	Projekt programu leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej [15]
	Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne z późniejszymi zmianami [52–55]
Leczenie ambulatoryjne	
Wizyty ambulatoryjne - hematologia	Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [56, 57]
Leczenie farmakologiczne	
Leki refundowane	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [33]
	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20]
Revolade® (ELT)	Zamawiający
Nplate® (ROM)	[redacted]

3.3.1. Koszty analizowanych terapii

3.3.1.1. Eltrombopag

Preparat Revolade® jest jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym substancję czynną eltrombopag. Dane kosztowe dotyczące preparatu Revolade uzyskano od Zamawiającego. Dystrybucja leku odbywać się będzie w ramach realizacji programu lekowego, [redacted]

Wysokość ceny brutto wyznaczono przy założeniu stawki VAT równej 8%.

Cena za mg substancji czynnej eltrombopag jest identyczna dla obu dostępnych dawek i opakowań leku.

Zestawienia parametrów wykorzystanych w obliczeniach kosztu terapii ELT zamieszczone zostały w tabelach poniżej (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.
Revolade – charakterystyka i koszt opakowań

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Revolade	28 tabletek	25 mg		
Revolade	28 tabletek	50 mg		

Tabela 10.
Eltrombopag - koszt leczenia

Preparat	Średnia dawka	Koszt mg leku	Koszt dawki	Dawki na cykl	Koszt na cykl
Revolade				28	

3.3.1.2. Romiplostym

3.3.1.2.1. Cena jednostkowa

Obliczenia kosztów terapii z zastosowaniem preparatu Nplate (jedynej zarejestrowany w Polsce preparat zawierający substancję czynną romiplostym) poprzedzono przeszukaniem dotyczącym ceny leku na rynkach światowych. Cena leku na rynku polskim nie została podana do wiadomości publicznej (według stanu wiedzy autorów, kwiecień 2012) w tym – nie została podana w dokumencie rekomendacji AOTM dla preparatu Nplate. [58, 59]. Ze względu na innowacyjny charakter terapii i związany z nim bardzo ograniczony dostęp do danych kosztowych, odnaleziono tylko nieliczne informacje na temat ceny leku na rynkach światowych. [60–63].

Odnalezione dane kosztowe wraz z oszacowaniem ceny po konwersji waluty zestawione zostały poniżej

Tabela 11.
Ceny preparatu Nplate

Państwo	Cena za opakowanie 250 mcg	Kurs waluty ¹	Cena w zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1) dane NPB, kurs ważony za kwiecień 2012 [64],
2) cena netto
3) cena brutto w roku 2012

[REDACTED]

w oparciu o te dane cena brutto jest jedną z niższych ze wszystkich zebranych cen po odpowiednich przeliczeniach (cena brutto obliczana dla wyników prezentowanych w [REDACTED] wynosi [REDACTED])

Podobnie jak w przypadku ELT, dystrybucja ROM odbywać się będzie w ramach programu lekowego, [REDACTED]

3.3.1.2.2. Dawka leku

Średnią dawkę wyznaczono na podstawie danych z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted] Wszystkie zebrane informacje o dawkowaniu romiplostymu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12)

Tabela 12.
Tygodniowa dawka romiplostymu - dane

Publikacja	Populacja	Średnia dawka na kg m.c. [mcg]	Średnia dawka na pacjenta [mcg]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wartość z publikacji, **wartość przeliczona przy założeniu, że m.c. pacjenta [Redacted]

W obliczeniach przyjęto, że [Redacted]

[Redacted] Nie odnaleziono danych o średniej masie ciała w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności – dostępne dane obejmują jedynie medianę masy ciała (77-79 kg) w badaniach dla romiplostymu [66, 71]. Zarówno charakter parametru (mediana), jak i fakt, że dane dotyczą populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych wskazują na bezzasadność stosowania tego parametru w obliczeniach.

Należy zwrócić uwagę, że dawki ROM mogą potencjalnie znacznie przewyższać wartości zaimplementowane w analizie. W projekcie programu terapeutycznego umożliwiono dynamiczne dopasowywanie dawki do wysokości 10 mcg na kg masy ciała (w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzą na terapię proces stopniowego zwiększania dawki do poziomu 10 mcg może trwać do 14 tygodni).

Zestawienie parametrów wykorzystanych do obliczenia kosztów terapii zamieszczone zostało w tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14). Koszty substancji czynnej w terapii ROM przedstawione zostały odrębnie dla populacji po niepowodzeniu splenektomii (SPL) i populacji z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony (NSPL).

Tabela 13.
Nplate – charakterystyka i koszt opakowania

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Nplate	roztwór do iniekcji			

Tabela 14.
Romiplostym - koszt leczenia

Populacja	Średnia dawka na kg m.c.	M. c. ¹	Średnia dawka	Koszt dawki	Dawki na cykl	Koszt na cykl – bez strat leku	Koszt na cykl z uwzględnieniem strat leku
SPL					4		
NSPL					4		

1) Założenie analizy.

Obliczenia kosztów substancji czynnej w terapii ROM obliczono odrębnie przy założeniu braku strat leku i przy założeniu, że NFZ ponosić będzie również koszty niewykorzystanych części opakowań (termin przydatności otwartego opakowania Nplate wynosi tylko 24 h). Zgodnie z Zarządzeniem w sprawie określenia warunków realizacji TPZ [52] rozliczeniu podlegają wyłącznie podane lub wydane substancje czynne, których ilość odpowiada schematowi dawkowania w danym programie, z uwzględnieniem odpowiednich parametrów (w przypadku romiplostymu – masy ciała). Implikuje to, że koszty niewykorzystanych części opakowań nie powinny bezpośrednio obciążać budżetu NFZ. Jednocześnie, nawet przy założeniu, że świadczenia związane z terapią Nplate realizowane będą w ten sposób, by kilku pacjentów w danym ośrodku przyjmowało lek jednego dnia, całkowite wyeliminowanie strat leku jest nieuniknione – tym bardziej, że można oczekiwać, że w każdym województwie poddanych terapii ROM będzie tylko kilku chorych i efektywne „skumulowanie” podawanego im leku może być utrudnione. [72] Istnieje więc ryzyko, że świadczeniodawcy mogą przenosić na płatnika odpowiedzialność za koszty niewykorzystanych części opakowań. W związku z powyższym, obliczenia przeprowadzono również dla wariantu, w którym NFZ ponosi pełną odpłatność za opakowanie zastosowane do podania pacjentowi leku.

3.3.2. Koszt terapii standardowej

Opracowanie kosztów terapii standardowej (SOC, *Standard of Care*) stosowanej po niepowodzeniu terapii inicjującej (ELT lub jego komparatora) przeprowadzone zostało przy założeniu, że terapia ta oparta jest o przyjmowanie sterydów. Aktualnie w przypadku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po nieskutecznym zabiegu splenektomii lub po przeciwwskazaniach do przeprowadzenia takiego zabiegu stosowanych jest wiele różnych opcji terapeutycznych. Znaczna część wykorzystywanych preparatów nie ma wskazań rejestracyjnych dla małopłytkowości (leki immunosupresyjne, chemioterapie, rytuksymab i inne), kolejne – są stosowane w stanach nagłych (immunoglobuliny, koncentrat płytek). Ta specyfika prowadzenia leczenia przewlekłej małopłytkowości po nieskutecznym zabiegu splenektomii lub przy przeciwwskazaniach do takiego zabiegu sprawia, że trudno jest zdefiniować, co w rzeczywistej praktyce medycznej składać się będzie na terapię standardową, w przypadku braku odpowiedzi na którąś z analizowanych terapii. Dodatkowo, nie sposób ocenić, jak leczeni będą pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na analizowane innowacyjne opcje leczenia, ponieważ do tej pory nie stosowano w Polsce tych terapii (poza badaniami klinicznymi). W związku z wymienionymi wątpliwościami, w modelu przyjęto, że terapia standardowa polega wyłącznie na przyjmowaniu sterydów. Jest to najtańsza z dostępnych opcji leczenia małopłytkowości, jednocześnie wyniki badania ankietowego wskazują, że znaczna część pacjentów po nieskutecznym zabiegu splenektomii przyjmuje te właśnie leki. Ocena kosztów związanych z podawaniem GKS przeprowadzona została w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii. Ankietowani lekarze pytani byli o stosowane aktualnie przez nich leki. Zdecydowanie najczęściej stosowanym sterydem był ██████████

W obliczeniach założono, że wysokość refundacji będzie stała w kolejnych latach horyzontu analizy i równa wysokości refundacji w 2012 roku. W związku z dynamicznym ustalaniem wysokości limitu refundacji i marży hurtowej w najbliższych latach w Polsce (2012-2014) założenie to jest pewnym uproszczeniem. Ze względu na znikomy koszt sterydoterapii i jej wyłącznie uzupełniającą rolę w opracowaniu, uproszczenie to nie ma istotnego znaczenia dla analizy.

Tabela 15.
Koszt sterydoterapii

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opak. handl.	Cena	Dopłata NFZ	DDD	Koszt terapii roczny - NFZ
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

3.3.3. Koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia)

3.3.3.1. Koszty leczenia krwawień – metodyka

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

- częstość występowania krwawień,
- tryb postępowania (leczenie szpitalne, ambulatoryjne, bądź oba tryby) w przypadku wystąpienia krwawienia,
- stopień ciężkości krwawień wg skali WHO (1-4),
- liczbę wizyt ambulatoryjnych (w przypadku leczenia ambulatoryjnego),
- czas hospitalizacji (w przypadku leczenia szpitalnego),
- stosowane sposoby leczenia w odniesieniu do następujących rodzajów krwawień:
 - krwawienie do mięśni,
 - krwawienia do skóry lub błon śluzowych,
 - krwawienia śluzówkowe,
 - krwawienia wewnątrzczaszkowe,
 - krwawienia tkanek oka,
 - krwiak opłucnej,
 - krwiak osierdzia,
 - krwiak otrzewnej,
 - krwiak śródstawowy,
 - krwawienie z rany pooperacyjnej,
 - nadmierna okołozabiegowa utrata krwi,
 - krwawienie pourazowe, niewspółmierne do ciężkości urazu.

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

W przeprowadzonej analizie wyników badania ankietowego nie uwzględniono następujących rodzajów krwawień: krwawień z rany pooperacyjnej, nadmiernej okołozabiegowej utraty krwi oraz krwawień pourazowych, niewspółmiernych do ciężkości urazu. W przypadku tych rodzajów krwawień, jako tryb postępowania zawsze (dla krwawień o stopniu ciężkości WHO 3 oraz WHO 4) wskazywane było leczenie szpitalne, w którego przypadku nie ma możliwości jednoznacznego przypisania grupy JGP. Na wyznaczenie średniego kosztu leczenia krwawień dla niniejszego opracowania wpływu nie miało również występowanie [REDACTED]

Dla każdego z pozostałych, wymienionych powyżej, rodzajów krwawień analizowano sposoby postępowania oddzielnie dla poszczególnych trybów leczenia (ambulatoryjnego, szpitalnego oraz ambulatoryjnego i szpitalnego) oraz stopni ciężkości wg skali WHO (3 i 4).

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Schemat 2.

[Redacted content for Schemat 2]

3.3.3.2. Leczenie ambulatoryjne

Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń udzielanych w trybie ambulatoryjnym ustalono w oparciu o Informator o umowach zawartych przez Wojewódzkie Oddziały NFZ [73], zamieszczony na stronie internetowej NFZ (uwzględniono kontrakty zawarte na udzielanie świadczeń w zakresie hematologii w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej). Cenę punktu przyjęto na poziomie 10,05 zł, tj. na poziomie średniej ceny punktu dla „świadczeń ambulatoryjnych z zakresu hematologii” w roku 2012. [73] Jedyne ze świadczeń, jakie przypisano do metod leczenia krwawień opisanych w badaniu ankietowym obejmują wizyty specjalistyczne i tamponadę nosa.

3.3.3.2.1. Wizyty ambulatoryjne

Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni hematologicznej oszacowano na 70,35 zł (szczegóły w Tabeli 16). Założono, że wizyty związane z poważnymi krwawieniami realizowane w ramach procedury „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, która umożliwia rozliczenie odpowiednich badań płytek we krwi oraz dodatkowych badań związanych z krwawieniem.

Tabela 16.
Koszt wizyty ambulatoryjnej

Kod	Procedura	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,05 zł	70,35 zł

3.3.3.2.2. Tamponada nosa

Przeprowadzenie zabiegu tamponady nosa związane jest z dodatkowymi kosztami wyłącznie w przypadku pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym. W przypadku pacjentów leczonych szpitalnie, tamponada wliczana jest w koszt odpowiedniego świadczenia szpitalnego. Szczegóły dotyczące kosztów zabiegów tamponady przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym zostały zestawione w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Koszt tamponady nosa

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.31.00.0000061	Z61 Świadczenia zabiegowe - grupa 61 ¹	46	10,05 zł	462,30 zł

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

3.3.3.3. Leczenie szpitalne

Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń udzielanych w trybie szpitalnym ustalono w oparciu o „Informator o umowach” zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ [73] zamieszczony na stronie internetowej NFZ (uwzględniono świadczenia w rodzaju „leczenie szpitalne”).

Cena punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym jest niemal identyczna na terenie całego kraju i wynosi 52 zł (pojedynczy świadczeniodawcy mają zakontraktowane ceny nieznacznie niższe).

3.3.3.3.1. Hospitalizacja

Na podstawie charakterystyk odpowiednich grup JPG dopasowano odpowiednie procedury dla krwawień wymagających hospitalizacji. Ze względu na brak informacji o ewentualnych zabiegach czy też operacjach przeprowadzanych w przypadku wystąpienia poszczególnych rodzajów krwawień, w większości przypadków leczenia szpitalnego, wybrano procedurę odpowiadającą leczeniu zachowawczemu. Koszty hospitalizacji przypisane poszczególnym rodzajom krwawień zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Koszty hospitalizacji – grupy JGP

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

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

3.3.3.3.2. Hospitalizacja dla krwawień wewnątrzczaszkowych

Koszt hospitalizacji (powiększony o koszt rehabilitacji) dla krwawień wewnątrzczaszkowych wyznaczony został w sposób bardziej złożony niż w przypadku pozostałych rodzajów krwawień. Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących kosztów leczenia krwawień wewnątrzczaszkowych założono, że koszt hospitalizacji (i rehabilitacji) odpowiada kosztowi hospitalizacji (i rehabilitacji) dla

udarów mózgu, który wyznaczony został w oparciu o dane uzyskane z Ogólnopolskiego Rejestru Udarów Mózgu (ORUM) oraz publikacji dotyczących epidemiologii udaru.

Koszty związane z leczeniem udaru mózgu obejmują:

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

Katalog JGP zawiera cztery związane z udarem mózgu grupy: A48 – A51. Grupy te różnią się między sobą czasem hospitalizacji (Tabela 19). Według danych ORUM, 9% pacjentów jest hospitalizowanych przez 1-3 dni, 24% przez 4-7 dni, podczas gdy reszta pacjentów wymaga hospitalizacji trwającej ponad 7 dni. [74] (Tabela 19) Pacjenci po udarze leczeni trombolitycznie stanowią 0,7% wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru. Dla potrzeb analizy założono, że hospitalizacje trwające 1-3 dni, 4-7 dni oraz ponad 7 dni wiążą się z kosztami generowanymi odpowiednio przez grupy JGP A50, A49, A48. (Tabela 19)

Stosunkowo wysokie koszty hospitalizacji związanej z leczeniem trombolitycznym nie mają istotnego wpływu na średnie koszty całkowite, ponieważ tylko około 1% hospitalizowanych pacjentów leczonych jest w ten sposób (dane ORUM). Dlatego też założono, że pacjenci nie są leczeni trombolitycznie oraz, że u wszystkich pacjentów hospitalizacja trwająca przez okres dłuższy niż 7 dni rozliczana jest grupą A48. Średnie koszty hospitalizacji wynoszą 6 774 zł. (Tabela 20)

78% pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru wypisywanych jest do domu, reszta kontynuuje leczenie w ośrodku rehabilitacji, zakładzie opiekuńczo-leczniczym, lub na oddziale dla przewlekle chorych. Dzienny koszt pobytu pacjenta w ośrodku rehabilitacyjnym oszacowano na 195 zł (rehabilitacja neurologiczna). Dzienny koszt pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym przypadający na pacjenta kształtuje się w zakresie wyceniony został przez NFZ w roku 2012 średnio na 73,80 zł [73] Założono, że w przypadku przeniesienia pacjenta na inny oddział, bądź też do innego szpitala, ponoszone są koszty równe średniemu kosztowi świadczenia w lecznictwie szpitalnym, który w roku 2010 (najnowsze opublikowane dane) wyniósł 3 181 zł [75]. (Tabela 19)

Średni czas rehabilitacji ustalono zgodnie z publikacją Członkowska 2006 [76] na poziomie 4 tygodni. Maksymalny czas pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym finansowany przez NFZ wynosi 6 miesięcy. W oparciu o dane z publikacji Bońkowski 2007 [77] 45% wszystkich pacjentów jest wypisywanych do domu nie później niż po 3 miesiącach od rozpoczęcia rehabilitacji. Założono zatem, że średni czas pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym wynosi 4,5 miesiąca (średnia z 3 i 6 miesięcy). Średnia liczba dni spędzonych na oddziale dla przewlekle chorych została ustalona na poziomie 30. Dane dotyczące kosztów jednostkowych oraz całkowitych leczenia poudarowego zostały zestawione poniżej (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19.
Koszty jednostkowe leczenia udaru mózgu

JGP	Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	162	52	8 424
A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	77	52	4 004
A50	5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	37	52	1 924
A51	5.51.01.0001051	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	242	52	12 584
-	5.11.02.9000049	Osobodzień w rehabilitacji neurologicznej wczesnej dzieci i dorosłych	195 ¹	1	195
-	-	Zakład opiekuńczo-leczniczy, koszt dzienny	-	-	74
-	-	Oddział dla przewlekle chorych, koszt dzienny	-	-	74 ²
Inny oddział/szpital					3 181

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

Tabela 20.
Łączny koszt leczenia udaru mózgu

Parametr	Odsetek pacjentów	Koszt [zł]	Średni koszt na pacjenta [zł]
Hospitalizacja			
Hospitalizacja, 1-3 dni	9,16%	1 887	6 774
Hospitalizacja, 4-7 dni	23,87%	3 927	
Hospitalizacja, >7 dni	66,97%	8 262	
Opieka po zakończeniu hospitalizacji			
Powrót do domu	77,78%	0	1 159
Oddział rehabilitacji	9,76%	28 x 195	
Zakład opiekuńczo-leczniczy	3,73%	136 x 74	
Oddział dla przewlekle chorych	2,69%	30 x 74	
Inny oddział/szpital	6,05%	3 181	
Łączny koszt leczenia udaru [zł]			
7 933			

Średni koszt udaru, a zatem zgodnie z przyjętym założeniem, również krwawień wewnątrzczaszkowych, wynosi 7 933 zł.

3.3.3.3.3. Przetoczenie płytek

W przypadku przetoczenia płytek spowodowanego krwawieniem założono, że przetacza się 10 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (KKP). [78] Sposób kalkulacji kosztu świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa ¹	Cena punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek ²	Koszt świadczenia
5.53.01.0000943	Przetoczenie KKP z krwi pełnej	1,67	52 zł	86,84 zł	10	868,40 zł

1) za jednostkę, 2) założenie na podstawie Łętowska 2010 [78]

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się (poza rozliczeniem wykorzystanych jednostek koncentratu krwi), w przypadku braku rozliczania pacjenta w ramach innych procedur, również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia (szczegóły w Tabela 22).

Tabela 22.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych - hospitalizacja

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

Łączny koszt przetoczenia płytek przypadający na pacjenta wynosi 1 128,40 zł u pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym, natomiast w przypadku pacjentów leczonych szpitalnie do kosztu procedur realizowanych w związku z ich leczeniem doliczany jest dodatkowo koszt 868,40 zł.

3.3.3.4. Leczenie farmakologiczne

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

3.3.3.4.1. Preparaty przeciwkrwotoczne

Spośród preparatów przeciwkrwotocznych wymienianych przez ankietowanych lekarzy, w analizie uwzględniony został wyłącznie [REDACTED] Pozostałe z wymienianych preparatów przeciwkrwotocznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 23.
Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opak. handl.	Cena detaliczna	DDD	Koszt NFZ za opakowanie	Koszt za DDD	Koszt terapii
████	████████	████	████	████	█	████	████	████

Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi oszacowano na ██████████

3.3.3.4.2. Glikokortykosteroidy

Przyjęte zostało, że przyjmowanie kortykosteroidów związane z wystąpieniem u pacjentów krwawienia jest takie samo, jak w sytuacji podawania sterydów jako standardowej opieki specjalistycznej w leczeniu małopłytkowości. Charakterystyka kosztów związanych z terapią standardową zamieszczona została w rozdziale (3.3.1).

3.3.3.4.3. Terapie antybiotykowe

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

Tabela 24.
Koszt terapii antybiotykowej – perspektywa NFZ

Nazwa	Dawka	Opakowanie	DDD w opakowaniu	Cena	Dopłata NFZ	Koszt DDD	Koszt terapii
Amotaks Dis	1 g	16 tabl.	16	15,02 zł	11,51 zł	0,72 zł	10,07 zł

Oszacowany koszt antybiotykoterapii wynosi 10,07 zł.

3.3.3.4.4. Pozostałe leki

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

3.3.3.5. Wyniki – koszty leczenia krwawień

Średni koszt krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 oraz wagi i koszty leczenia poszczególnych rodzajów krwawień przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień w obrębie krwawienia danych stopni

Rodzaj krwawienia	WHO 3		WHO 4	
	Waga	Koszt NFZ	Waga	Koszt NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni koszt krwawienia o stopniu ciężkości WHO 3 wynosi [REDACTED], natomiast krwawienia o stopniu ciężkości WHO 4 – [REDACTED].

3.3.4. Koszty leczenia powikłań po krwawieniach

Koszt leczenia powikłań po krwawieniach został obliczony jako [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wynik obliczeń w postaci kosztu na 1 cykl ponoszonego przez płatnika w związku z terapią pacjentów w stanie powikłania zamieszczony został w tabeli poniżej (Tabela 26). Koszt ten naliczany jest w każdym cyklu, w którym pacjent pozostaje w stanie powikłania (tj. do zgonu pacjenta).

Tabela 26.
Koszt powikłań w modelu

Koszt stanu powikłania – 1 cykl
██████████

3.3.5. Koszty świadczeń w programie lekowym, koszty monitorowania

Charakter i liczba świadczeń realizowanych w związku z prowadzeniem terapii w programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej preparatem eltrombopag określone zostały na podstawie projektu tego programu otrzymanego od Zamawiającego [16], natomiast charakter i liczbę świadczeń terapii pacjentów w programie leczenia romiplostyem określono na podstawie projektu programu przekazanego Zamawiającemu przez AOTM. [15]

Świadczenia związane z terapią ELT mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym oraz w ramach hospitalizacji (w tym – hospitalizacji jednodniowej). Wydaje się, że charakter ocenianej interwencji – w szczególności sposób podania (tabletki) i stałe dawkowanie (poza momentem dostosowywania dawki) wskazują, że odpowiednim trybem dla realizacji świadczenia w rzeczywistej praktyce będzie – w większości przypadków – tryb ambulatoryjny. W analizie założono, że terapia wszystkich pacjentów, którzy leczeni będą ELT związana będzie z 1 wizytą ambulatoryjną raz na 4 tygodnie (zgodnie z projektem programu lekowego niezbędna jest ocena skutków terapii raz na miesiąc, jednak wielkość opakowania Revolade – 28 tabletek wskazuje na konieczność nieznacznie częstszych wizyt). Założenie to nie obejmuje jedynie pacjentów inicjujących leczenie, którzy – zgodnie z projektem programu lekowego oceniani są raz na 2 tygodnie. [16]

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

W przypadku pacjentów objętych opieką standardową po niepowodzeniu terapii lekiem innowacyjnym założono, że monitorowanie leczenia ogranicza się do jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie. Założenie to zgodne jest z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów. Przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek we krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę).

Ceny punktów ustalono na poziomie z roku 2012 – dane z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami.

Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w obliczeniach wydatków związanych ze świadczeniami programu lekowego zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt porady [zł]
5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468
5.08.06.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104
5.01.01.2000002	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,05	35,18

3.4. Dane dotyczące jakości życia

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

3.4.1. Wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Strategia wyszukiwania wartości ogólnych użyteczności związanych z chorobą (ITP ogółem) w bazach informacji medycznych (baza Medline przez PubMed [80]) została zamieszczona w aneksie do dokumentu. Na wszystkich etapach pierwotnego przeszukania selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków (KKo, JK). Przeszukanie uzupełniające w roku 2011 przeprowadzone zostało przez jednego analityka (KKo), natomiast przeszukanie uzupełniające w lutym 2012 roku przeprowadzone zostało niezależnie przez 2 analityków (GS, KKo).

Po analizie 157 abstraktów (publikacje opublikowane do 7.02.2012), do dalszej analizy wybrano 16 z nich [25–28, 66, 81–91]. W wyniku dokładnego przeanalizowania wybranych publikacji, 12 dokumentów odrzucono z dalszej analizy ze względu na:

- zastosowanie charakterystycznego dla ITP kwestionariusza jakości życia (pięć publikacji [81–83, 89, 90]),
- przedstawienie użyteczności na podstawie referencji do innych, włączonych badań (trzy publikacje [84, 86, 87]),
- uwzględnienie jakości życia jedynie podczas leczenia ROM (jedna publikacja [85]) lub w kontekście zmiany jakości życia w związku z zastosowaniem terapii ROM lub placebo SOC (trzy publikacje [66, 88, 91]).

Pozostałe cztery publikacje [25–28] zostały włączone do dalszej analizy ze względu na odpowiadający celom niniejszej analizy sposób przeprowadzenia badań.

Autorzy 3 publikacji [25–27] wykorzystali do przedstawienia użyteczności stanów zdrowia kwestionariusz SF-36, który jest jednym z najpopularniejszych i najbardziej wiarygodnych instrumentów oceny jakości życia. Zestawienie wartości włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28). Wartości użyteczności dla wskazanych 3 publikacji zostały obliczone na podstawie ekstrapolowania danych z kwestionariusza SF-36 na wyniki w skali SF-6D (instrumentu pomiaru użyteczności na bazie wyników kwestionariusza SF-36). Wyniki dla poszczególnych kategorii oceny jakości życia w oparciu o skalę SF-6D uzyskano przypisując każdej z kategorii taką liczbę punktów, jaką wskazywał wynik z kwestionariusza SF-36 przeskalowany w sposób proporcjonalny z zakresu 0–100 na zakres odpowiadający danej kategorii (1-4, 1-5 lub 1-6). Uzyskane charakterystyki wyrażone na skali kwestionariusza SF-6D zostały następnie wykorzystane do przypisania analizowanym stanom zdrowia odpowiednich wartości użyteczności. Do tego przypisania posłużyło opracowanie z publikacji [14], w której modelowano funkcje służące do przeliczania danych wartości wyrażonych na skali SF-6D na odpowiadające im wartości użyteczności.

Tabela 28.
Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Źródło	Wartość	Opis	Populacja
McMillan 2007 [27]	0,704	użyteczność w ITP (chorzy nie stosujący farmakoterapii)	73 osoby
McMillan 2007 [27]	0,678	użyteczność w ITP (chorzy stosujący farmakoterapię)	73 osoby
Snyder 2008 [26]	0,679	wartość użyteczności w ITP	1 002 osoby
Zhou 2007 [25]	0,687	wartość użyteczności w ITP	244 osób

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

W jednej publikacji – Szende 2010 [28] – w ocenie jakości życia pacjentów z ITP wykorzystany został kwestionariusz opisowy, który posłużył wyznaczeniu wartości użyteczności, jaką przypisują stanom zdrowia skojarzonym z małopłytkowością przedstawiciele populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. [28]

Stany zdrowia uwzględnione w tej publikacji zróżnicowane zostały ze względu na uzyskanie właściwego poziomu płytek i krwawienia (o dowolnym stopniu nasilenia). W ankiecie uwzględniono ponadto stan zdrowia pacjentów, u których występują działania niepożądane steroidów (Tabela 29).

Tabela 29.
Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej – badanie Szende 2010 [28]

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

Dane z publikacji Szende 2010 [28] nie zostały skumulowane z danymi z pozostałych odnalezionych publikacji ze względu na odmienną metodykę wyznaczania wartości (ankieta opisowa w populacji ogólnej vs przeskalowania w oparciu o wyniki kwestionariusza SF-36).

Dodatkowo przeszukano bazę materiałów konferencyjnych ISPOR (przeszukanie z dn. 8.12.2009 r., powtórzone dwukrotnie w ramach aktualizacji opracowania, pierwszy raz 16.08.2011, a następnie 07.02.2012). Odnaleziono 3 odpowiadające tematyce analizy publikacje zaprezentowane na Europejskiej Konferencji ISPOR [29, 92, 93] Publikacje Szende 2009 [92] i Szende 2010 [93] są zbieżne z pełnotekstową publikacją Szende 2010 [28] (wyniki jednego badania) i z tego powodu nie uwzględniano ich już zatem odrębnie w analizie.

Przeanalizowano natomiast dane z publikacji w formie posteru – Arnold 2009 [29]. Uzyskane w badaniu wartości użyteczności opierają się na badaniu społeczeństwa (15-75 lat) metodą TTO. Ocena dotyczyła 12 stanów zdrowia skojarzonych z ITP i zróżnicowanych ze względu na występowanie odpowiedzi na leczenie, rodzaj terapii (ROM lub *watch and rescue* – W&R) i stopień ciężkości występujących krwawień oraz działania niepożądane. Wyniki z publikacji Arnold 2009 [29] przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Wyniki publikacji Arnold 2009 [29] – wartości użyteczności

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

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

Schemat Qorum dla opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ITP przedstawiono w aneksie (rozdział 14.3.2, Schemat 4).

3.4.2. Wartości użyteczność przy krwawieniach w pierwotnej małopłytkowości samoistnej

Krwawienia, które mogą znacząco wpłynąć na użyteczność skojarzoną z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, to przede wszystkim krwawienia poważne (stopień 3 lub 4 w klasyfikacji WHO). Krwawienia takie mogą wiązać się z zagrożeniem życia, długą hospitalizacją i wieloletnimi powikłaniami. Krwawienia o mniejszym nasileniu, choć również mają wpływ na jakość życia pacjentów nie są w modelu odrębnie rozpatrywane. Wpływ tych krwawień wydaje się być w wystarczającym stopniu ujęty w bazowej użyteczności skojarzonej z ITP. Krwawienia lżejszego stopnia są bowiem występującym bardzo często powikłaniem analizowanej choroby i wydaje się, że bazowa ocena użyteczności stanu zdrowia odpowiadającego małopłytkowości uwzględnia już te objawy.

W ramach niesystematycznych poszukiwań baz informacji medycznych, przy możliwie szerokich strategiach wyszukiwania nie odnaleziono publikacji związanych bezpośrednio ze spadkiem jakości życia u chorych z ITP związanym z poszczególnymi rodzajami krwawień (poza krwotokiem wewnątrzczaszkowym [28] – patrz rozdział 3.4.1). W związku z tym przeszukano ponownie bazy informacji medycznej pod kątem badań dotyczących użyteczności osób z krwawieniami bez zawężania się do populacji pacjentów z ITP. Przeprowadzono wyszukiwania z uwzględnieniem krwawień charakterystycznych dla stopnia 3 i 4 skali WHO. Na podstawie badania ankietowego

uznano, że reprezentatywne dla wyróżnionych stopni krwawień są krwawienie z przewodu pokarmowego (WHO3) i krwawienie wewnątrzczaszkowe (WHO4).

Pomimo wskazanego rozszerzenia kryteriów wyszukiwania nie odnaleziono odpowiednich danych. W przypadku spadku jakości życia związanego z krwawieniami z przewodu pokarmowego nie odnaleziono żadnych publikacji. Natomiast w ocenie użyteczności stanu zdrowia związanego z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi posłużono się odnalezionymi danymi o krwotokach śródmózgowych (udarach) (z powodu braku danych o krwawieniach wewnątrzczaszkowych przyjęto, upraszczające założenie, że uciążliwości związane z takimi krwawieniami odpowiadają komplikacjom związanym z krwotokami śródmózgowymi). Do analizy zakwalifikowano 9 badań dotyczących jakości życia w przypadku wystąpienia krwawień śródmózgowych i udarów. Po analizie pełnych tekstów zdecydowano się odrzucić 6 publikacji. Powody nie uwzględnienia tych publikacji w dalszej analizie przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Publikacje dotyczące użyteczności przy krwawieniach śródmózgowych oraz powód ich wykluczenia z analizy

Publikacja	Metoda pomiaru	Uwagi
Earnshaw 2006 [94]	TTO	Model oparty na badaniach oceniających pacjentów metodami TTO (brak oceny populacji ogólnej)
Haacke 2006 [95]	EQ-5D	Ocena stanu zdrowia przeprowadzona 4 lata po udarze, uzyskana użyteczność stanu zdrowia wyższa od bazowej użyteczności dla ITP
Stahl 2003 [96]	TTO	Publikacja oparta na badaniach metodami bezpośrednimi na pacjentach, brak danych na temat preferencji populacji ogólnej
Post 2001 [97]¹	TTO, SG, VAS, HUI	Brak oceny TTO w populacji ogólnej
Samsa 1998 [98]	TTO	Oparte na badaniach metodami bezpośrednimi na pacjentach, brak danych na temat preferencji populacji ogólnej
Gage 1995 [99]	EQ-5D	Mała próba, brak oceny społeczeństwa, zaawansowany wiek badanych

1) przegląd systematyczny

Wyniki publikacji dotyczących krwawień śródmózgowych, które oparto na badaniach przeprowadzonych zgodnie z metodyką pozwalającą na wykorzystanie wyników w analizach kosztów-użyteczności (wiarygodny kwestionariusz i odpowiedni dobór próby) przedstawiono poniżej (Tabela 32). Wartości użyteczności dla udaru z badania van Exel 2003 [100] została wyznaczona jako średnia ważona użyteczności dla różnych stopni ciężkości udaru (waga na poziomie liczebności poszczególnych grup pacjentów uwzględnionych w badaniu). Do wyznaczenia wartości użyteczności w badaniu Dorman 2000 [101] posłużono się średnią ważoną dla dwóch badanych grup pacjentów - po udarze lub obciążonych ryzykiem udaru (wagi na podstawie liczebności odpowiednich grup).

Tabela 32.
Wartości użyteczności w przypadku wystąpienia krwawień śródmózgowych

Opis	Użyteczność	Źródło	Rodzaj badania
Krwotok śródmózgowy	0,62	Christensen 2009 [30]	VAS (populacja ogólna)
Udar	0,53	van Exel 2003 [100]	EQ-5D (pacjenci po udarze)
Stan po udarze	0,68	Dorman 2000 [101]	EQ-5D (pacjenci po udarze)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe u pacjentów z ITP	0,04	Szende 2010 [28]	Kwestionariusz opisowy TTO (populacja ogólna)

3.4.3. Wartości wykorzystane w modelu

W opracowaniu uwzględniono trzy opcje dla obliczania użyteczności stanów zdrowia.

Opcja I

W wariancie podstawowym w obliczeniach zaimplementowano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie wyników przedstawionych w opublikowanym na Konferencji ISPOR na posterze Arnold 2009 [29].

Użyteczność w stanie odpowiedzi na leczenie waha się w poszczególnych podgrupach od 0,59 do 0,63. W analizie wykorzystano wartość 0,62 tj. użyteczność stanu zdrowia zdefiniowanego jako odpowiedź na terapię (ROM lub W&R) przy jednoczesnym braku działań niepożądanych innych niż krwawienia. Przyjęto, że wartość użyteczności w stanie braku odpowiedzi na leczenie to średnia ważona spośród dwóch wartości opisujących jakość życia chorych u których nie występują działania niepożądane: 0,59 (chorzy nie odpowiadający na leczenie, brak krwawień) i 0,55 (chorzy nie odpowiadający na leczenie, obecność krwawień). Wagi oszacowane zostały na podstawie [redacted]. Odsetek chorych z krwawieniami wśród tych, którzy nie odpowiadają na leczenie został określony na [redacted]. Dla wszystkich stanów skojarzonych z krwawieniem przyjęto jedną użyteczność zgodną z wartością charakteryzującą stan poważnego krwawienia (0,48).

Wartości poziomów użyteczności dla każdego ze stanów modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33). W analizie wrażliwości zostały uwzględnione przedstawione w badaniu Arnold 2009 [29] odchylenia od średniej prezentowanych wartości.

Tabela 33.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja I

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

Opcja II

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcję obliczania wartości użyteczności w oparciu o wyniki badań na podstawie kwestionariusza SF-36 uzupełnione o dane dotyczące użyteczności w stanach skojarzonych z krwawieniami. Jako wartość bazowej użyteczności (ITP bez krwawień) przyjęto średnią ważoną (wagi na podstawie wielkości badanej populacji) z wartości otrzymanych z 3 badań [25–27]. Uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów stosujących farmakoterapię i uzyskano w obliczeniach wartość 0,68. Ze względu na złożony sposób przeliczania wartości użyteczności (wartości wyznaczone dla odpowiednich kategorii ze skali SF-6D) nie było możliwe obliczenie bezpośrednio wartości odchylenia standardowego, stąd przyjęto, że jest ono równe 10% wartości średniej. Wśród odnalezionych badań nie oceniono różnicy w wartości użyteczności w przypadku odpowiedzi na leczenie bądź jej braku. Z tego powodu nie zróżnicowano wartości użyteczności dla dwóch stanów w modelu:

- odpowiedź na leczenie,
- brak odpowiedzi na leczenie.

W przypadku wystąpienia krwawień przyjęto wartość użyteczności na podstawie jednego z odnalezionych badań dotyczących wartości użyteczności przy wystąpieniu krwawień śródmózgowych Christensen 2009 [30]. Wyniki z publikacji Exel 2004 [100] zostały odrzucone ze względu na wysoką średnią wieku badanych pacjentów (73,5 roku), ponieważ populacja uwzględniona w modelu ma zdecydowanie niższy wiek startowy. Nie uwzględniono również wyników badania Dorman 2000 [101] ze względu na to, że wyznaczony w nim poziom użyteczności związany z krwawieniem jest zbliżony do wartości bazowej dla chorych na ITP. Wynik zarejestrowany w badaniu Szende 2010 [28] odbiega z kolei znacząco od wartości w pozostałych badaniach, został ponadto uwzględniony w ramach odrębnej opcji obliczania użyteczności, stąd pominięto go w wyznaczaniu użyteczności w ramach opcji II.

Tabela 34.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja II

Stan w modelu	Wartość użyteczności opcja II	SD
Odpowiedź na leczenie	0,68	0,07
Brak odpowiedzi na leczenie	0,68	0,07
Krwawienie WHO3	0,62	0,3
Krwawienie WHO4	0,62	0,3
Powikłania po krwawieniu	0,62	0,3
Zgon	0	0

Opcja III

Dla celów analizy wrażliwości przygotowano opcję obliczania wyników w modelu przy założeniu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie wyników badania Szende 2010 [28].

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

Tabela 35.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja III

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

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia analizy

W modelu przyjęto następujące założenia:

- czas trwania jednego cyklu wynosi 4 tygodnie,
- horyzont czasowy analizy wynosi 10 lat (w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze z horyzontem równym 24 tygodnie lub horyzontem dożywotnim),
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ),

- w odniesieniu do terapii stosowanej po niepowodzeniu leczenia lekiem innowacyjnym założono, że pacjenci przyjmować będą najtańszy z dostępnych leków a jego skuteczność odpowiadać będzie skuteczności placebo z badań randomizowanych uwzględnionych w analizie efektywności; założenie to pozwala na możliwie niezaburzoną ocenę efektywności i kosztów analizowanych terapii, bez nakładania na uzyskane wyniki efektów alternatywnych interwencji,
- schemat monitorowania terapii w ramach programów lekowych ustalony został na podstawie projektu programu lekowego dla eltrombopagu [16] i projektu TPZ dla eltrombopag i romiplostymu [15], schemat monitorowania po niepowodzeniu terapii przyjęty został na podstawie danych uzyskanych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z dziedziny hematologii,
- schemat postępowania w przypadku wystąpienia krwawień, jaki opracowano w celu obliczenia kosztów związanych z powikłaniami małopłytkowości, oparty został na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród hematologów,
- dane dotyczące występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów poddawanych poszczególnym terapiom uzyskano z badań randomizowanych włączonych do analizy klinicznej [1],
- prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień uzyskano z danych dostarczonych przez Zamawiającego [21], publikacji uwzględnionych w analizie efektywności leków oraz publikacji wyszukanych w sposób niesystematyczny [22–24]
- współczynniki użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie danych z badań [25–30, 100, 101],
- koszty procedur szpitalnych, diagnostyki i wizyt w poradniach specjalistycznych pochodzą z danych opublikowanych na stronach NFZ, koszty leków refundowanych pochodzą z listy leków refundowanych,
- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych analizowanych leków (koszty nieróżniące)

- w podstawowym scenariuszu analizy założono, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami jest równe zero dla wszystkich analizowanych terapii
- założono, że wystąpienie krwawienia jest równoważne utracie odpowiedzi na leczenie i powoduje włączenie pacjenta do kolejnej linii leczenia (pod warunkiem, że schemat postępowania dopuszcza włączenie nowej terapii)
- założono, że maksymalna liczba linii terapii to 2 kolejne opcje leczenia; przy czym każdorazowo drugą linią leczenia, o ile zostanie ona włączona, jest opieka standardowa
- zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dyskontowanie kosztów przeprowadzono przy zastosowaniu 5-procentowej stopy dyskontowej, natomiast dyskontowanie efektów zdrowotnych przy zastosowaniu stopy procentowej w wysokości 3,5%,

4.2. Struktura modelu

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

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

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

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

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

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

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

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

a także efektem zdrowotnym:

- QALY,
- LY.

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

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

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

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

Charakterystyka implementowanych w modelu stanów zdrowia związanych z przebiegiem małopłytkowości zestawiona została w tabelach poniżej (Tabela 36, Tabela 37).

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

Tabela 36.
Charakterystyka stanów w modelu – definicje

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

Tabela 37.
Charakterystyka stanów w modelu – koszty i użyteczności

Stan w modelu	Koszt	Użyteczność – opcja I	Użyteczność – opcja II	Użyteczność – opcja III
Leczenie – 1 cykl terapii				
Leczenie – 2 cykl terapii	■	0,58	0,68	0,81
Leczenie – 3 cykl terapii				
Leczenie – >3 cykl terapii				
Leczenie - remisja		0,62	0,68	0,83
Krwawienie WHO 3	■	0,48	0,62	0,39
Krwawienie WHO 4	■	0,48	0,62	0,39
Zgon z powodu krwawienia	■	0	0	0
Powikłania	■	0,48	0,62	0,39
Zgon	■	0	0	0

4.3. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń

4.3.1. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

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

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

Parametry możliwości uzyskania odpowiedzi na leczenie opracowano na podstawie randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [1]. Opis wykorzystanych źródeł danych, przeprowadzonych obliczeń i zaimplementowanych wartości zamieszczony został w rozdziale 3.2.1

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi w kolejnych cyklach leczenia dla analizowanych terapii zostało zamieszczone w tabeli (Tabela 6).

4.3.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień

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

W kolejnych rozdziałach opisane zostały 4 metody obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień (w oparciu o dane z badań RAISE i EXTEND dostarczone przez Zamawiającego – rozdział 4.3.3, w oparciu o wyniki opracowania Cohen 2000 – rozdział 4.3.4, oraz w oparciu o dane z badania Kuter 2008 – rozdział 4.3.5 i z badania Bussel 2009 – rozdział 4.3.6.). W podstawowym scenariuszu analizy obliczenia przeprowadzane są w oparciu o dane dostarczone przez Zamawiającego.

4.3.3. Obliczenia w oparciu o wyniki badań RAISE i EXTEND

W podstawowym scenariuszu analizy założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną odpowiada przeskalowanym o czas ekspozycji na ryzyko krwawienia odsetkom osób, u których wystąpiło krwawienie w zadanym stopniu ciężkości w badaniach RAISE i EXTEND. Dane o krwawieniach z tego badania uzyskano z danych dostarczonych przez Zamawiającego. [21] Dane dotyczące śmiertelności w przypadku wystąpienia krwawienia są założeniem analizy.

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

Tabela 38.
Prawdopodobieństwa związane z krwawieniami - badania RAISE i EXTEND

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

4.3.4. Obliczenia na podstawie analizy Cohen [22]

Analiza Cohen 2000 [22] jest bardzo często cytowanym źródłem odnoszącym się do prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w populacji osób z małopłytkowością. Autorzy opracowania zestawili ze sobą występowanie krwotoków raportowane w badaniach z lat 1973-1998. Na podstawie zebranych przez siebie wyników i założonej przez autorów opracowania Cohen 2000 [22] metodologii szacowania czasu spędzonego przez pacjentów w stanie, w którym liczba płytek we krwi jest niższa niż 30 tys. na μl scharakteryzowane zostało ryzyko wystąpienia krwawień w populacji osób z małopłytkowością.

W publikacji Cohen [22] wyznaczone zostało roczne prawdopodobieństwo wystąpienia krwotoków prowadzących do zgonu i wszystkich poważnych krwawień u osób, u których poziom płytek jest niższy niż 30 tys. na μl w trzech przedziałach wiekowych. Zestawienie danych z tego badania i wartości prawdopodobieństwa wystąpienia krwawienia w ciągu cyklu czterotygodniowego obliczone na bazie tych danych zamieszone zostało w tabeli poniżej (Tabela 39). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia krwotocznego w ciągu 4 tygodni zostało obliczone przy założeniu, że wartość ta jest stała a ryzyko wystąpienia krwawienia w ciągu roku jest złożeniem odpowiedniej liczby ekspozycji na to ryzyko i odpowiada wartości opracowanej w ramach analizy w badaniu Cohen [22].

Tabela 39.
Prawdopodobieństwo krwawień - badanie Cohen 2000

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

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

niższym niż 50 tys. na μl . Założenie to powoduje zawyżanie prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w analizowanej populacji. Przyjęto ponadto, że prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie jest równe 0. Na podstawie wyników badań dla ROM wydaje się jednocześnie, że oba upraszczające założenia – uwzględnienie wyników pacjentów z poziomem płytek niższym niż 30 tys. na mcl krwi w wyznaczaniu ryzyka krwotoku u pacjentów z poziomem płytek niższym niż 50 tys. na mcl krwi oraz przyjęcie zerowego ryzyka poważnego krwawienia u pacjentów z poziomem płytek wyższym niż 50 tys. wydają się być uzasadnione. [71]

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

Znacząca rozbieżność pomiędzy częstością występowania krwawień w poszczególnych grupach wiekowych sprawia, że prawdopodobieństwo występowania krwawień opracowane na bazie danych z analizy Cohen 2000 [22] jest zmienną bardzo wrażliwą na implementowany w analizie wiek pacjentów. W analizie zaimplementowano surowe współczynniki z badania Cohen 2000 [22], co wiąże się z założeniem nieciągłego wzrostu ryzyka krwawień w zależności od wieku chorych. W rzeczywistości ryzyko krwawienia nie zmienia się w sposób skokowy w kolejnych dekadach życia chorych.

4.3.5. Obliczenia na podstawie publikacji Kuter 2008 [23]

Badanie opisane w publikacji Kuter 2008 [23] to randomizowane badanie kliniczne dotyczące efektywności ROM włączone do analizy klinicznej [1].

W ramach oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w analizie poddane zostały wykresy charakteryzujące rozkład poziomu płytek we krwi uzyskiwanego w populacji biorącej udział w badaniu. Prezentacja wyników badania Kuter 2008 [23] obejmuje zestawienie kwartyli poziomu płytek we krwi osiąganego przez uczestników badania w kolejnych tygodniach badania w grupach badanej i kontrolnej z wyróżnieniem subpopulacji osób po splenektomii i osób, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony. Na podstawie tych charakterystyk oszacowany został odsetek populacji, u której poziom we krwi w danym tygodniu badania był niższy niż 50 tys. na μl krwi. Odsetek ten przemnażany był następnie przez liczbę osób w danym ramieniu badania (założono upraszczająco, że prawdopodobieństwo odpowiedzi wśród pacjentów, u których nie dokonano pomiaru w danym tygodniu jest identyczne jak w grupie pacjentów, u których przeprowadzono badania laboratoryjne). Uzyskaną dzięki powyższej analizie szacunkową liczbę osobotygodni spędzonych w stanie podwyższonego ryzyka wystąpienia krwawień (poziom płytek poniżej 50 tys. na μl krwi) skompilowano z liczbą poważnych krwawień, jakie wystąpiły w populacji w trakcie badania (14 krwawień stopnia co najmniej 3 w skali WHO) [71] Wszystkie poważne krwawienia wystąpiły

u chorych, u których poziom płytek we krwi był niższy niż 50 tys. na μl . Zestawienie wartości wykorzystanych w obliczeniach zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Charakterystyka częstości występowania krwawień - publikacja Kuter 2008

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

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

4.3.6. Obliczenia na podstawie publikacji Bussel 2009

Badanie opisane w publikacji Bussel 2009 to randomizowane badanie kliniczne włączone do przeglądu systematycznego [1], w którym oceniana była efektywność ELT.

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

Oszacowana zgodnie z powyższymi uproszczeniami liczba osobotygodni spędzonych w stanie związanym z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawień została skompilowana z liczbą poważnych zdarzeń krwotocznych, jakie miały miejsce w trakcie badania. Wszystkie poważne krwawienia, jakie wystąpiły w trakcie badania dotyczyły osób, które nie odpowiedziały na terapię. Zestawienie wartości wykorzystanych w obliczeniach zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Charakterystyka częstości występowania krwawień - badanie Bussel 2009

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

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

4.4. Prawdopodobieństwo zgonu

4.4.1. Prawdopodobieństwo zgonu związane z wystąpieniem krwawienia

Charakterystyka prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w przypadku wystąpienia poważnego krwawienia (krwawienie na poziomie 3 lub 4 skali WHO) została w scenariuszu podstawowym oparta o arbitralnie przyjęte założenie o tej śmiertelności przyjęte w danych dostarczonych przez Zamawiającego. [21] W wariacie analizie wrażliwości obliczania ryzyka krwawień na podstawie wyników z badania randomizowanego dla ROM (publikacja Kuter 2008 i publikacje uzupełniające [23, 45, 71]).

4.4.2. Prawdopodobieństwo zgonu niezwiązane z małopłytkowością

Śmiertelność niezwiązana z małopłytkowością została uwzględniona w analizie w oparciu o dane zawarte w tablicach przeżycia dla populacji Polski z roku 2008. [102] Prawdopodobieństwo zgonu jest uzależnione od struktury kohorty – wieku i odsetka kobiet, które to parametry aktualizowane są odpowiednio w każdym cyklu modelu.

4.4.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniach

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniach zostało opracowane w oparciu o wyniki ankiet oraz konsultacje ze specjalistą z dziedziny hematologii (konflikt interesów nieznan). Na podstawie uzyskanych odpowiedzi wydaje się, że jedynie krwawienia wewnętrzne mogą wiązać się z poważniejszymi powikłaniami. Założono zatem, że tylko ta część pacjentów, u których wystąpiło krwawienie wewnętrzne będzie pozostawała w stanie obniżonej użyteczności stanu zdrowia. Odsetek krwawień wewnętrznych wykorzystany do obliczania kosztów związanych z wystąpieniem krwawienia w stopniu WHO 3 lub WHO4 został wykorzystany jako prawdopodobieństwo, z jakim po krwawieniu danego stopnia ciężkości chorzy przechodzą do stanu „Powikłania” (Tabela 42).

Tabela 42.
Prawdopodobieństwo powikłań po krwawieniach

Parametr	WHO 3	WHO 4
Prawdopodobieństwo krwawienia wewnętrznego	■	■

4.5. Macierze przejść pomiędzy stanami w modelu

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

Wyjaśnienie użytych w macierzach skrótów zestawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Skróty wykorzystane w charakterystyce macierzy przejść

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

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

4.6. Terapia drugiej linii

W modelu założono, że po niepowodzeniu podstawowej terapii, pacjenci przechodzą do kolejnej linii leczenia. W drugiej linii leczenia dopuszczono jedynie stosowanie terapii standardowej opartej na sterydach.

Przebieg terapii w grupie pacjentów, którzy zostali poddani opiece standardowej odpowiada przebiegowi terapii inicjujących opisanemu w rozdziale 4.3. z odpowiednio zdefiniowanymi parametrami efektywności (prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie).

4.7. Opcje modelu

W modelu umożliwiono wybór szeregu opcji dokonywanej analizy.

W celu przeprowadzenia obliczeń należy zdefiniować charakter samej analizy. Możliwe opcje przeprowadzenia porównania obejmują analizę kosztów-konsekwencji (obliczane są wyniki kliniczne i ekonomiczne dla obu porównywanych terapii, nie są wyznaczane wyniki inkrementalne) oraz minimalizacji kosztów (obliczane są jedynie koszty analizowanych terapii – w tym koszty inkrementalne, analiza przeprowadzana jest przy założeniu, że efektywność ROM odpowiada efektywności ELT).

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

- wybranie czasu oczekiwania na uzyskanie efektu zdrowotnego (dana ta opisuje, jak długo poddawani są terapii pacjenci, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie przed włączeniem kolejnej linii terapii),
- określenie czy terapia jest absorbująca (tj. czy nie ma możliwości włączenia kolejnej linii terapii czy przeciwnie, po zastosowaniu danej opcji leczenia możliwe jest włączenie nowego leku)
- wybór schematu dawkowania (określenie dawek stosowanych przez pacjentów) a także – w przypadku ROM – określenie częstotliwości realizacji świadczeń związanych z programem lekowym.

Ponadto, w zakresie parametrów startowych symulacji założono możliwość zmiany:

- liczby symulacji,
- horyzontu czasowego analizy:
 - 24 tygodnie,
 - 1 rok,
 - 10 lat,
 - horyzont dożywotni
- stopy dyskontowej,
 - 0%, 3,5%, 5% dla kosztów,
 - 0%, 3,5%, 5% dla efektów zdrowotnych.

- wieku startowego kohorty,
- odsetka kobiet w kohorcie,
- uwzględnienia strat leków (dotyczy zużycia ROM).

Umożliwiono również wybór parametrów wejściowych w zakresie efektywności, jakości życia, oraz prawdopodobieństwa krwawień. W zakresie wyznaczenia efektywności możliwy jest wybór populacji do analizy z dwóch dostępnych opcji:

- populacja po zabiegu splenektomii,
- populacja nie poddana zabiegowi splenektomii.

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

- badań RAISE i EXTEND (otrzymane od Zamawiającego [21]),
- analizy Cohen 2000 [22],
- badania Kuter 2008 [23] wraz z publikacjami uzupełniającymi [45, 71],
- badania Bussel 2009 [24]

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

- wartości użyteczności z jednego badania – Arnold 2009 [29],
- wartości użyteczności – kompilacja danych z McMillan 2007 [47], Snyder 2008 [28], Zhou 2007 [25] oraz Christensen 2009 [30],
- wartości użyteczności w oparciu o wyniki opisane w publikacji Szende 2010 [28].

W zakresie danych kosztowych, wobec ewentualności zmiany zarówno ceny za punkt w świadczeniach finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia, jak i cen porównywanych opcji terapeutycznych istnieje możliwość wprowadzenia tych parametrów przez użytkownika.

5. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-KONSEKWENCJI

W związku z ograniczeniami, jakimi obciążone jest zarówno wnioskowanie o porównywalności obu analizowanych innowacyjnych terapii leczenia małopłytkowości jak i wskazywanie potencjalnej przewagi skuteczności którejs z rozważanych opcji terapeutycznych zdecydowano się przeprowadzić analizę kosztów-konsekwencji dla ELT i ROM w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Typ analizy został tym samym zdeterminowany ograniczeniami w zakresie dostępnych danych o efektywności klinicznej leków, w szczególności brakiem danych umożliwiającym przeprowadzenie pełnego porównania (analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności) analizowanych interwencji. Jednocześnie, wiarygodne dane o bezwzględnej skuteczności obu porównywanych leków (w porównaniu do braku terapii celowanej) pozwoliły na przeprowadzenie obliczeń z zastosowaniem techniki analogicznej jak dla analizy kosztów-użyteczności, tj. opracowanie danych w ramach modelu symulacji choroby i wyników klinicznych (w tym lat życia i lat życia skorygowanych jakością) w trakcie terapii każdą z ocenianych interwencji.

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

Założenia analizy opisano szczegółowo w rozdziale 4.1. Dane efektywności oparto na wynikach pacjentów po splenektomii z badań Bussel [24, 35] i Kuter 2008 [23]. Założono, że dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź dla terapii ELT to 8 tygodni, natomiast maksymalny czas oczekiwania na odpowiedź przy terapii ROM to 12 tygodni. Charakterystyka ta związana jest z implementowaną w modelu efektywnością obu leków (możliwość uzyskania odpowiedzi w grupie ELT do 8. tygodnia leczenia, zaś w grupie ROM do 12. tygodnia leczenia (rozdział 3.2.1.4)).

Założono 3,5% dyskontowanie dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów. Przyjęto wartości użyteczności z publikacji Arnold 2009 [29] przedstawione w rozdziale 3.4.

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

Analiza przeprowadzona została w 10-letnim horyzoncie czasowy. Okres ten przekracza horyzont czasowy badań klinicznych, z których uzyskano dane pierwotne a przedstawione wyniki obliczone zostały przez ekstrapolowanie krótkoterminowej efektywności terapii na przedłużony horyzont analizy.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono przy założeniach opisanych szczegółowo w rozdz. 4.1. W ramach analizy zmienności wyników scenariusza podstawowego przeprowadzono dla każdej z interwencji 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartości LY i QALY.

5.1. Populacja pacjentów po splenektomii

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki deterministycznej analizy kosztów-konsekwencji wg scenariusza podstawowego dla porównania ELT z terapią ROM w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

5.1.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi [redacted] roku dla terapii ELT i [redacted] roku przy terapii ROM w przypadku pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością wynosi dla terapii ELT [redacted] QALY, natomiast dla terapii ROM [redacted] QALY.

Tabela 47.
Wyniki kliniczne dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja pacjentów po splenektomii)

Interwencja	LY	QALY
ELT	[redacted]	[redacted]
ROM	[redacted]	[redacted]

5.1.2. Wyniki ekonomiczne

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii ELT wynosi z perspektywy NFZ [redacted]. Koszt terapii ROM wynosi z perspektywy płatnika [redacted] przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i [redacted] w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań. [redacted]

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej dla przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 48)

Tabela 48.
Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, populacja pacjentów po splenektomii)

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	██████	██████	██	██████	██████	██	██████
ROM-S ¹	██████	██████	██	██████	██████	██	██████
ROM-NS ²	██████	██████	██	██████	██████	██	██████

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

W analizie wyznaczono ponadto iloraz kosztu stosowania ocenianych interwencji i wartości QALY przypisanych tym interwencjom. Iloraz ten ████████ zł dla eltrombopagu oraz ████████ zł i ████████ zł dla romiplostymu odpowiednio przy uwzględnieniu i pominięciu kosztów nieużytych części opakowań.

Tabela 49.
Iloraz koszty stosowania i wyników zdrowotnych

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	QALY	Iloraz [zł]
ELT	██████	██	██████
ROM-S ¹	██████	██	██████
ROM-NS ²	██████	██	██████

5.1.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w probabilistycznej analizie wrażliwości, wraz z wartościami uzyskanymi w analizie deterministycznej, zestawiono w Tabela 50.

Tabela 50.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów po splenektomii

Wynik	ELT [CI95%]	ROM-S ¹ [CI95%]	ROM-NS ² [CI95%]
LY	██████	██████	██████
QALY	██████	██████	██████
Koszty całkowite [zł]	██████	██████	██████
CER [zł]	██████	██████	██████

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

5.2. Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki deterministycznej analizy kosztów-konsekwencji wg scenariusza podstawowego dla porównania ELT z terapią ROM w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii.

5.2.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia [redacted] roku dla terapii ELT i [redacted] roku przy terapii ROM w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością wynosi dla terapii ELT [redacted] QALY, natomiast dla terapii ROM [redacted] QALY.

Tabela 51.
Wyniki kliniczne dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)

Interwencja	LY	QALY
ELT	[redacted]	[redacted]
ROM	[redacted]	[redacted]

5.2.2. Wyniki ekonomiczne

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii ELT wynosi z perspektywy płatnika [redacted]. Koszt terapii ROM wynosi z perspektywy płatnika [redacted] przy uwzględnieniu kosztów nieużytych części opakowań i [redacted] przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań. [redacted]

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej dla przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ROM-S ¹	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ROM-NS ¹	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

W analizie wyznaczono ponadto ilorzad kosztu stosowania ocenianych interwencji i wartości QALY przypisanych tym interwencjom. Iloraz ten wynosi [redacted]. zł dla eltrombopagu oraz [redacted]. zł [redacted]. zł dla romiplostymu odpowiednio przy uwzględnieniu i pominięciu kosztów nieużytych części opakowań.

Tabela 53.
Iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	QALY	Iloraz [zł]
ELT	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	QALY	Iloraz [zł]
ROM-S ¹	████████	██	██████
ROM-NS ²	████████	██	██████

5.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w probabilistycznej analizie wrażliwości, wraz z wartościami uzyskanymi w analizie deterministycznej, zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wynik	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²
LY	████████		████████
QALY	████████		████████
Koszty całkowite [zł]	████████ ████████	████████ ████████	████████ ████████
CER [zł]	████████ ████████	████████ ████████	████████ ████████

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

6. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W analizie klinicznej [1] wskazano na porównywalną skuteczność ELT i ROM w zakresie ryzyka występowania istotnych klinicznie krwawień. Zbliżona efektywność terapii w odniesieniu do wymienionego punktu klinicznego może wspierać założenie, że obie analizowane opcje terapeutyczne są równie skuteczne również w zakresie uzyskania przez pacjentów oczekiwanego poziomu płytek we krwi. W przypadku uznania braku różnic skuteczności dla analizowanych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównywanych preparatów. Wyniki wyznaczone zostały w oparciu o model symulujący przebieg życia pacjentów i koszty terapii przy zastosowaniu obu technologii przy założeniu, że efektywność obu ocenianych terapii jest taka jak efektywność eltrombopagu.

W związku z ograniczeniami, jakimi obciążone jest wnioskowanie o porównywalności ELT i ROM (odmienne definicje „odpowiedzi na leczenie” uniemożliwiły przeprowadzenie porównania dla tego podstawowego wyniku klinicznego), wyniki analizy minimalizacji kosztów należy traktować z pewną ostrożnością. Jednocześnie, brak wyraźnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie ocenianych punktów klinicznych wydaje się wskazywać na zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla zestawianych ze sobą terapii.

W kolejnych podrozdziałach przedstawione zostały wyniki porównania opłacalności terapii ELT i ROM przy założeniu, że parametry efektywności obu analizowanych odpowiadają estymatorom efektywności ELT (uzyskanym na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych).

Założenia analizy opisano szczegółowo w rozdziale 4.1. Dane efektywności oparto na wynikach pacjentów po splenektomii z badań Bussel [24, 35]. Założono, że dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź dla terapii ELT i ROM to 8 tygodni.

Założono 3,5% dyskontowanie dla efektów zdrowotnych i 5 % dla kosztów. Przyjęto wartości użyteczności z publikacji Arnold 2009 [29] przedstawione w rozdziale 3.4.3.

Podobnie jak w przypadku opisanych w rozdziale 5 wyników analizy kosztów konsekwencji, również w ramach analizy minimalizacji kosztów wygenerowane zostały wyniki ekonomiczne dla ROM przy uwzględnieniu 2 równoległych wariantów obliczania kosztu leku – z uwzględnieniem strat substancji wynikających z niepełnego zużycia opakowań (ROM-S) i z pominięciem kosztów niezaużytych części opakowań leku (ROM-NS).

Analiza przeprowadzona została w 10-letnim horyzoncie czasowy. Okres ten przekracza horyzont czasowy badań klinicznych, z których uzyskano dane pierwotne a przedstawione wyniki obliczone zostały przez ekstrapolowanie krótkoterminowej efektywności terapii na przedłużony horyzont analizy.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono przy założeniach opisanych szczegółowo w rozdz. 4.1. W ramach analizy zmienności wyników scenariusza podstawowego

Analiza ekonomiczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) w ramach programu lekowego przeprowadzono dla każdej z interwencji 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartości LY i QALY.

6.1. Populacja pacjentów po splenektomii

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki deterministycznej analizy minimalizacji kosztów wg scenariusza podstawowego dla porównania ELT z terapią ROM w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii ELT wynosi z perspektywy płatnika [redacted]. Koszt terapii ROM wynosi z perspektywy płatnika [redacted] przy uwzględnieniu kosztów niezutytych części opakowań i [redacted] w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań [redacted].

[redacted] W przypadku uwzględnienia w obliczeniach wydatków związanych z niewykorzystanymi częściami opakowań preparatu Nplate zastosowanie ELT jest [redacted], natomiast w przypadku pominięcia kosztów strat leku różnica wynosi [redacted].

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej dla przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 55)

Tabela 55. Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ROM-S ¹	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ROM-NS ¹	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki inkrementalne							
ELT – ROM-S ¹	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELT – ROM-NS ²	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1) koszt uwzględniający koszty niezutytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

W analizie wyznaczona została ponadto cena netto preparatu Revolade® (dla opakowania 28 x 50 mg), [redacted]

[redacted]

Tabela 56.

Opcja obliczania kosztów romiplostymu	Cena Revolade 28 x 50 mg	
	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Z uwzględnieniem strat leku	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględniania strat leku	[REDACTED]	[REDACTED]

6.1.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki liczbowe uzyskane w analizie probabilistycznej dla porównania terapii ELT i terapii ROM przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci po splenektomii

Wynik	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

6.2. Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki deterministycznej analizy minimalizacji kosztów wg scenariusza podstawowego dla porównania ELT z terapią ROM w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii ELT wynosi z perspektywy płatnika [REDACTED]. Koszt terapii ROM wynosi z perspektywy płatnika [REDACTED] przy uwzględnieniu kosztów nieużytych części opakowań i [REDACTED] w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań. [REDACTED]

Terapia ELT jest [REDACTED]. W przypadku uwzględnienia w obliczeniach wydatków związanych z niewykorzystanymi częściami opakowań preparatu Nplate zastosowanie ELT jest [REDACTED] natomiast w przypadku pominięcia kosztów strat leku różnica wynosi [REDACTED].

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej dla przedstawiono w tabeli poniżej. (Tabela 58)

Tabela 58.

Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, scenariusz podstawowy, analiza deterministyczna)

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT							
ROM-S ¹							
ROM-NS ²							
Wyniki inkrementalne							
ELT – ROM-S ¹							
ELT – ROM-NS ²							

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

W analizie wyznaczona została ponadto cena netto preparatu Revolade® (dla opakowania 28 x 50 mg);

Tabela 59.

Opcja obliczania kosztów romiplostymu	Cena Revolade 28 x 50 mg	
	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Z uwzględnieniem strat leku		
Bez uwzględniania strat leku		

6.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w probabilistycznej analizie wrażliwości, wraz z wartościami uzyskanymi w analizie deterministycznej, zestawiono w Tabeli 60.

Tabela 60.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wynik	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²
Koszty całkowite [zł]			
Koszty inkrementalne [zł]			

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

7. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- roczną stopę dyskontową równą:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a),
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (scenariusz 1b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1c),
- prawdopodobieństwo krwawień z opracowania Cohen 2000 [22] (scenariusz 2),
- wartości użyteczności:
 - na podstawie artykułów: Zhou 2007 [25], Snyder 2008 [26], McMillan 2007 [27], Christensen 2009 [30] (scenariusz 3a),
 - na podstawie artykułu Szende 2010 [28] (scenariusz 3b),
- za krwawienie w stopniu 4 na skali WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) przyjmuje się krwawienie wewnątrzczaszkowe (scenariusz 4),
- 1%-prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie na cykl symulacji (scenariusz 5),
- realizacja świadczeń programu lekowego dla ROM ogranicza się – po ustabilizowaniu dawki – do 1 hospitalizacji jednodniowej raz na 4 tygodnie (scenariusz 6),



- horyzont czasowy równy:
 - 24 tygodnie (Scenariusz 8a),
 - dożywotni (scenariusz 8b).

Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowych analizach wrażliwości przedstawiono w Tabeli 61.

Tabela 61.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Wartość / opis				
	-	Wyniki kliniczne			Wyniki ekonomiczne	
Stopy dyskontowe	Podstawowy	3,5%			5,0%	
	Scenariusz 1a	0%			0%	
	Scenariusz 1b	0%			5%	
	Scenariusz 1c	5%			5%	
Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl	Podstawowy	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		█	█	█	█	█
	Scenariusz 2	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█
Użyteczności	Podstawowy	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie		Krwawienia lub powikłania	
		0,62	0,58		0,48	
	Scenariusz 3a	0,68	0,68		0,62	
	Scenariusz 3b	0,83	0,81		0,39	
Krwawienie WHO 4 = krwawienie wewnątrzczaszkowe	Podstawowy	Koszt krwawienia WHO 4			Odsetek powikłań po krwawieniu WHO 4	
	█	█			█	
Scenariusz 4	█	█			█	
	Utrata odpowiedzi na leczenie	Podstawowy	Brak utraty odpowiedzi (poza wystąpieniem poważnych krwawień)			
Scenariusz 5	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami – 1% w każdym cyklu					
Świadczenia TPZ w terapii ROM	Podstawowy	Hospitalizacja jednodniowa 1 raz na tydzień				
	Scenariusz 6	Hospitalizacja jednodniowa 1 raz na 4 tygodnie ²				
Dawka ROM na kg masy ciała	Podstawowy	Populacja SPL			Populacja NSPL	
		█			█	
	Scenariusz 7a	█			█	
	Scenariusz 7b	█			█	
Horyzont	Podstawowy	10 lat				
	Scenariusz 8a	24 tygodnie				
	Scenariusz 8b	dożywotni				

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

7.1. Analiza kosztów - konsekwencji

7.1.1. Populacja po splenektomii

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania ELT z ROM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Kluczowe dla wyników analizy jest określenie horyzontu czasowego (scenariusze 8a, 8b). Poza oczywistym bezwzględnym spadkiem/wzrostem wartości uzyskiwanych efektów zdrowotnych i ponoszonych kosztów, zasadnicza ocena skuteczności terapii pozostaje bez zmian – obie terapie pozwalają najprawdopodobniej na uzyskanie zbliżonych efektów zdrowotnych, [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki (poza określeniem horyzontu analizy) ma techniczne założenie dotyczące możliwości utraty odpowiedzi na terapię. Przy założeniu, że w każdym cyklu 1% pacjentów uczestniczących w programie lekowym będzie z niego wyłączanych, koszty obu analizowanych terapii [REDACTED]

[REDACTED] Wyraźny wpływ na wyniki ma również określenie parametrów wpływających na koszty terapii romiplostymem – zdefiniowanie częstotliwości wizyt związanych ze stosowaniem leku (scenariusz 6) i przeciętna dawka preparatu (scenariusz 7). W testowanych wariantach obliczeń – tj. przy uwzględnieniu możliwości wydawania pacjentowi ROM raz na 4 tygodnie lub przy zastosowaniu dawki obliczonej na podstawie [REDACTED] koszty terapii ROM są [REDACTED]

[REDACTED] Implementacja odmiennych od scenariusza podstawowego wartości użyteczności (scenariusze 3a, 3b) wpływa wyraźnie na wyniki wyrażane w jednostkach QALY, [REDACTED]



Tabela 62.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja po splenektomii)

Scenariusz	ELT			ROM			
	LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty – ROM-S1	Koszty – ROM-NS ²
Scenariusz główny							
Scenariusz 1a							
Scenariusz 1b							
Scenariusz 1c							
Scenariusz 2							
Scenariusz 3a							
Scenariusz 3b							
Scenariusz 4							
Scenariusz 5							
Scenariusz 6							
Scenariusz 7a							
Scenariusz 7a							
Scenariusz 8a							
Scenariusz 8b							

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

7.1.2. Populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania ELT z ROM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Kluczowe dla wyników analizy jest określenie horyzontu czasowego (scenariusze 8a, 8b). Poza oczywistym bezwzględnym spadkiem/wzrostem wartości uzyskiwanych efektów zdrowotnych i ponoszonych kosztów, zasadnicza ocena skuteczności terapii pozostaje bez zmian – obie terapie pozwalają najprawdopodobniej na uzyskanie zbliżonych efektów zdrowotnych, [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki (poza określeniem horyzontu analizy) ma techniczne założenie dotyczące możliwości utraty odpowiedzi na terapię. Przy założeniu, że w każdym cyklu 1% pacjentów uczestniczących w programie lekowym będzie z niego wyłączanych, koszty obu analizowanych terapii [REDACTED]

Wyraźny wpływ na wyniki ma również określenie parametrów wpływających na koszty terapii romiplostymem – zdefiniowanie częstotliwości wizyt związanych ze stosowaniem leku (scenariusz 6) i przeciętna dawka preparatu (scenariusz 7). W testowanych wariantach obliczeń – tj. przy uwzględnieniu możliwości wydawania pacjentowi ROM raz na 4 tygodnie lub przy zastosowaniu dawki obliczonej na podstawie [REDACTED] koszty terapii ROM są od [REDACTED] w scenariuszu podstawowym [REDACTED]

Implementacja odmiennych od scenariusza podstawowego wartości użyteczności (scenariusze 3a, 3b) wpływa wyraźnie na wyniki wyrażane w jednostkach QALY

Tabela 63.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii)

Scenariusz	ELT			ROM			
	LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty – ROM-S ¹	Koszty – ROM-NS ²
Scenariusz główny							
Scenariusz 1a							
Scenariusz 1b							
Scenariusz 1c							
Scenariusz 2							
Scenariusz 3a							
Scenariusz 3b							
Scenariusz 4							
Scenariusz 5							
Scenariusz 6							
Scenariusz 7a							
Scenariusz 7b							
Scenariusz 8a							
Scenariusz 8b							

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

7.2. Analiza minimalizacji kosztów

7.2.1. Populacja po splenektomii

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania ELT i ROM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64). W analizie pominięto scenariusze, w których testowane zmienne nie mają wpływu na wyniki ekonomiczne – warianty dyskontowania i obliczania użyteczności (scenariusze 1b, 1c, 3a, 3b)

Kluczowe dla wyników analizy jest określenie horyzontu czasowego (scenariusze 8a, 8b).

Dla wszystkich scenariuszy zachowana zostaje relacja pomiędzy analizowanymi interwencjami –

[Redacted text block]

Tabela 64.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM

Scenariusz	Koszty			Koszty inkrementalne	
	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²	ELT – ROM-S ¹	ELT – ROM-NS ²
Scenariusz główny					
Scenariusz 1a					
Scenariusz 2					
Scenariusz 4					
Scenariusz 5					
Scenariusz 6					
Scenariusz 7a					
Scenariusz 7b					
Scenariusz 8a					
Scenariusz 8b					

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

7.2.2. Populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania ELT i ROM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 65).

Kluczowe dla wyników analizy jest określenie horyzontu czasowego (scenariusze 8a, 8b).

[Redacted text block]

Tabela 65.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM

Scenariusz	Koszty			Koszty inkrementalne	
	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²	ELT – ROM-S ¹	ELT – ROM-NS ²
Scenariusz główny					
Scenariusz 1a					
Scenariusz 2					
Scenariusz 4					
Scenariusz 5					
Scenariusz 6					
Scenariusz 7a					
Scenariusz 7b					
Scenariusz 8a					
Scenariusz 8b					

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

8. PODSUMOWANIE

8.1. Analiza kosztów-konsekwencji

8.1.1. Populacja pacjentów po niepowodzeniu splenektomii

Wyniki dla scenariusza podstawowego

W 10-letnim horyzoncie czasowym oszacowana wartość LY wyniosła [REDACTED] dla eltrombopagu [REDACTED] dla romiplostymu. Uzyskane przez pacjentów wyniki wyrażone w jednostkach QALY wyniosły [REDACTED] w grupie eltrombopagu [REDACTED] w grupie romiplostymu.

W 10-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii eltrombopagiem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED] [REDACTED]). Wyznaczony w analizie całkowity koszt terapii romiplostymem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED] [REDACTED]) dla opcji uwzględniającej koszty strat preparatu Nplate [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED] [REDACTED]) dla opcji pomijającej koszty nieużytych części opakowań. W tych kwotach odpowiednio [REDACTED]

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że dyskontowanie kosztów i korzyści zdrowotnych ma umiarkowany wpływ na końcowe wyniki analizy kosztów-efektywności, w szczególności, nie zmienia podstawowej oceny opłacalności porównywanych interwencji. (dla każdego z horyzontów analizy). Zmiana horyzontu ma oczywisty wpływ na bezwzględne wyniki analizy [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki (poza określeniem horyzontu analizy) ma techniczne założenie dotyczące możliwości utraty odpowiedzi na terapię. Przy założeniu, że w każdym cyklu 1% pacjentów uczestniczących w programie lekowym będzie z niego wyłączanych, koszty obu analizowanych terapii [REDACTED]

[REDACTED] Znaczny wpływ na wyniki ma również określenie parametrów wpływających na koszty terapii romiplostymem. W testowanych wariantach obliczeń koszty terapii romiplostymem są [REDACTED] scenariuszu podstawowym. [REDACTED]

[REDACTED] Implementacja odmiennych od scenariusza podstawowego wartości użyteczności wpływa wyraźnie na wyniki wyrażane w jednostkach QALY, [REDACTED]

8.1.2. Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wyniki dla scenariusza podstawowego

W 10-letnim horyzoncie czasowym oszacowana wartość LY wyniosła [REDACTED] dla eltrombopagu i [REDACTED] dla romiplostymu. Uzyskane przez pacjentów wyniki wyrażone w jednostkach QALY wyniosły [REDACTED] w grupie eltrombopagu i [REDACTED] w grupie terapii romiplostymem.

W 10-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii eltrombopagiem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]). W tej kwocie [REDACTED] stanowi koszt analizowanego leku. Wyznaczony w analizie całkowity koszt terapii romiplostymem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]) dla opcji uwzględniającej koszty strat preparatu Nplate i [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]) dla opcji pomijającej koszty nieużytych części opakowań. W tych kwotach odpowiednio [REDACTED]

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że dyskontowanie kosztów i korzyści zdrowotnych ma umiarkowany wpływ na końcowe wyniki analizy kosztów-efektywności, w szczególności, nie zmienia podstawowej oceny opłacalności porównywanych interwencji. (dla każdego z horyzontów analizy). Zmiana horyzontu ma oczywisty wpływ na bezwzględne wyniki analizy (spadek/wzrost efektów zdrowotnych i kosztów), jednak również nie zmienia podstawowej oceny opłacalności zestawianych leków.

Największy wpływ na wyniki (poza określeniem horyzontu analizy) ma techniczne założenie dotyczące możliwości utraty odpowiedzi na terapię. Przy założeniu, że w każdym cyklu 1% pacjentów uczestniczących w programie lekowym będzie z niego wyłączanych, koszty obu analizowanych terapii

[REDACTED] Znaczny wpływ na wyniki ma również określenie parametrów wpływających na koszty terapii romiplostymem. W testowanych wariantach obliczeń koszty terapii romiplostymem są od [REDACTED] scenariuszu podstawowym. [REDACTED]

[REDACTED] Implementacja odmiennych od scenariusza podstawowego wartości użyteczności wpływa wyraźnie na wyniki wyrażane w jednostkach QALY, [REDACTED]

8.2. Analiza minimalizacji kosztów

8.2.1. Populacja pacjentów po niepowodzeniu splenektomii

Wyniki dla scenariusza podstawowego

W 10-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii eltrombopagiem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]). W tej kwocie [REDACTED] stanowi koszt analizowanego leku. Wyznaczony w analizie całkowity koszt terapii romiplostymem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]) dla opcji uwzględniającej koszty strat preparatu Nplate i [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]) dla opcji pomijającej koszty nieużytych części opakowań. W tych kwotach odpowiednio [REDACTED]

Wyniki inkrementalne w 10-letnim horyzoncie czasowym wynoszą [REDACTED] (CI_{95%} - [REDACTED] [REDACTED]) po uwzględnieniu kosztów związanych ze stratami leku oraz [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]) w przypadku pominięcia kosztów nieużytych części opakowań preparatu Nplate.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że dyskontowanie kosztów i korzyści zdrowotnych ma umiarkowany wpływ na końcowe wyniki analizy kosztów-efektywności, w szczególności, nie zmienia podstawowej oceny opłacalności porównywanych interwencji. Zmiana horyzontu ma oczywisty wpływ na bezwzględne wyniki analizy (spadek/wzrost efektów zdrowotnych i kosztów), jednak również nie zmienia podstawowej oceny opłacalności zestawianych leków.

Dla wszystkich scenariuszy zachowana zostaje relacja pomiędzy analizowanymi interwencjami –

[REDACTED] Koszt inkrementalny charakteryzuje się jednak znaczną zmiennością. [REDACTED]

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

8.2.2. Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wyniki dla scenariusza podstawowego

W 10-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii eltrombopagiem wynosi [REDACTED] (CI_{95%} [REDACTED]). W tej kwocie [REDACTED] Wyznaczony w analizie całkowity koszt terapii romiplostymem wynosi [REDACTED]

(CI_{95%} [redacted]) dla opcji uwzględniającej koszty strat preparatu Nplate i [redacted] (CI_{95%} [redacted]) dla opcji pomijającej koszty niezużytych części opakowań ROM. [redacted]

Wyniki inkrementalne w 10-letnim horyzoncie czasowym wynoszą [redacted] (CI_{95%} [redacted]) po uwzględnieniu kosztów niewykorzystanych w pełni opakowań Nplate oraz [redacted] (CI_{95%} [redacted]) w przypadku pominięcia kosztów strat ROM.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że dyskontowanie kosztów i korzyści zdrowotnych ma umiarkowany wpływ na końcowe wyniki analizy kosztów-efektywności, w szczególności, nie zmienia podstawowej oceny opłacalności porównywanych interwencji. Zmiana horyzontu ma oczywisty wpływ na bezwzględne wyniki analizy (spadek/wzrost efektów zdrowotnych i kosztów), jednak również nie zmienia podstawowej oceny opłacalności zestawianych leków.

Dla wszystkich scenariuszy zachowana zostaje relacja pomiędzy analizowanymi interwencjami –

[redacted]
[redacted] Koszt inkrementalny
charakteryzuje się jednak znaczną zmiennością. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

9. WNIOSKI

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uzyskane w analizie koszty obu innowacyjnych terapii leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wskazują, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przy założeniu braku różnic w efektywności porównywanych terapii (wyniki analizy minimalizacji kosztów) nawet w przypadku konserwatywnych wariantów obliczania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza uzyskiwanych wyników wskazuje, że dla równoważnej opłacalności obu terapii konieczne byłoby równoczesne stosowanie niskich dawek romiplostymu i akceptacja samodzielnego podawania leku przez pacjenta, która wiąże się jednak z istotną stratą leku w przypadku stosowania niskiej jego dawki.

W podsumowaniu wniosków z analizy można stwierdzić, że zbliżona efektywność obu innowacyjnych opcji lekowych w opornej postaci ITP w zestawieniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. DYSKUSJA

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

Podkreślić ponadto należy utrudnienia wynikające z niewielkiej liczby badań analizujących skuteczność terapii w ITP oraz z formy prezentowania danych w badaniach. Brak badań klinicznych porównujących ze sobą ELT i ROM nie pozwolił na przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności i profilu bezpieczeństwa tych terapii, brak spójnych definicji charakteryzujących odpowiedź w obrębie publikacji włączonych do analizy klinicznej [1] oraz istotne różnice w charakterystyce populacji w badaniach nie pozwoliły ponadto na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy tymi opcjami terapeutycznymi. Ograniczenia te wpłynęły na wybór zastosowanej techniki analitycznej – w opracowaniu przeprowadzono obliczenia przy zastosowaniu dwóch metod obliczeń. W analizie kosztów konsekwencji zestawiono ze sobą wyniki ekonomiczne i kliniczne wyznaczone w oparciu o możliwie najlepsze dane o efektywności obu porównywanych terapii (bez wyznaczania wyników inkrementalnych), natomiast w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzono obliczenia przy założeniu równej skuteczności eltrombopagu i jego komparatora. W obu przypadkach do wyznaczenia wyników wykorzystano model, w którym symulowane są wyniki kliniczne (LY, QALY) i ekonomiczne w przebiegu choroby przy zastosowaniu każdej z ocenianych interwencji (symulacja jak dla analizy kosztów-użyteczności z pominięciem obliczeń wyników inkrementalnych). W ten sposób, pomimo braku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności w opracowaniu umożliwiono ocenę zarówno wyników kosztowych jak i skuteczności obu terapii a także – w związku z brakiem danych o względnej skuteczności terapii – porównanie bezpośrednio wyłącznie kosztów analizowanych interwencji. [REDACTED]

Niewielka liczba danych o efektywności eltrombopagu i romiplostymu związana z innowacyjnością preparatów, a zatem i stosunkowo krótkim okresem, w jakim mogły być one oceniane, zaważyła nie tylko na braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności dla tych substancji. Brak odpowiednich danych w zakresie częstości występowania powikłań stanął u podstaw przyjętego w analizie upraszczającego założenia o braku różnic pomiędzy częstością i ciężkością występowania działań niepożądanych. Należy z bardzo dużą ostrożnością potraktować to założenie, Choć w trakcie badań włączonych do analizy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic

w profilu bezpieczeństwa pomiędzy eltrombopagiem i placebo oraz pomiędzy romiplostymem a placebo, to fakt ten nie implikuje automatycznie braku różnic w występowaniu działań niepożądanych także pomiędzy eltrombopagiem a romiplostymem. W szczególności zauważyć można, że w badaniach dla eltrombopagu (randomizowanych i nierandomizowanych) żaden z odnotowanych zgonów nie został uznany za mający związek z leczeniem, podczas gdy w badaniach nierandomizowanych dla romiplostymu 2 zgony zaklasyfikowano jako zdarzenia związane z terapią. Dodatkowo należy również wziąć pod uwagę, że pewne działania niepożądane związane z leczeniem dowolną z terapii mogą się ujawnić po dłuższym okresie jej stosowania. Podkreślić zatem należy, że profil bezpieczeństwa ocenianych leków wymaga dalszej analizy. Tym niemniej, na aktualnym etapie systematyzowania i publikowania opracowań efektywności dla terapii ITP, pełna analiza bezpieczeństwa porównywanych terapii nie jest możliwa do przeprowadzenia i niepewność w zakresie występowania działań niepożądanych jest nieusuwalnym ograniczeniem niniejszego opracowania.

Dodatkowego komentarza może wymagać ponadto charakterystyka uwzględnionej w modelu terapii standardowej, stosowanej po niepowodzeniu leczenia terapią inicjującą. Wielość terapii stosowanych w przypadku przewlekłej małopłytkowości i wykorzystywanie w leczeniu pacjentów całkowicie indywidualnie opracowywanych schematów leczenia z zastosowaniem preparatów, które nie są zarejestrowane w leczeniu małopłytkowości (rytuksymab, leki immunosupresyjne czy nawet eradykacja *Helicobacter Pylori*) znacznie komplikują zdefiniowanie aktualnie stosowanej w leczeniu małopłytkowości „terapii standardowej”. Trudności w opracowaniu rzetelnej charakterystyki opieki standardowej (obejmującej zarówno efektywność tej złożonej opcji terapeutycznej, jej profil bezpieczeństwa, jak i koszty leczenia), stanęły u podstaw upraszczającego założenia, że efektywność standardowej opieki medycznej odpowiada efektywności placebo w analizowanych badaniach. Koszt ponoszony przez płatnika na tę terapię został ustalony na poziomie kosztu, jaki ponosi NFZ na refundację sterydów, które są najtańszą opcją terapeutyczną w leczeniu małopłytkowości. Przyjęcie założenia, że efektywność opieki standardowej w leczeniu małopłytkowości odpowiada efektywności placebo, najprawdopodobniej powoduje, że implementowana w modelu skuteczność terapii SOC została zaniżona. Jednocześnie profil bezpieczeństwa faktycznie stosowanych terapii jest prawdopodobnie znacznie mniej korzystny niż profil bezpieczeństwa placebo, a koszty ponoszone przez płatnika są z dużą dozą pewności wyższe niż koszt implementowany w modelu. Możliwe działania niepożądane – np. działania niepożądane sterydoterapii bądź leków immunosupresyjnych obejmują tak poważne i kosztowne powikłania terapii jak cukrzyca, zaćma, jaskra, powikłania neurotoksyczne i wiele innych. [13] Wydaje się jednak, że w związku z faktem, że terapia standardowa nie jest komparatorem w niniejszej analizie i jej zastosowanie ograniczone zostało w modelu do tej części pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię inicjującą (eltrombopag lub jego romiplostym), niepewność związana z tą opcją terapeutyczną nie ma kluczowego znaczenia dla wyników i wniosków z analizy.

Komentując wyniki niniejszego opracowania, należy podkreślić perspektywy, jakie otwiera przed osobami chorymi na małopłytkowość możliwość stosowania innowacyjnej terapii. Udowodniona wysoka efektywność eltrombopagu w populacji osób opornych na poprzednio stosowane linie leczenia – w tym – u osób, u których nie powiódł się zabieg splenektomii, niesie ze sobą realną szansę dla osób chorych na ITP. Skuteczność leku wykazana w badaniach randomizowanych i klinicznych

pozwała mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy do tej pory nie odpowiadali na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne, będzie mogła osiągnąć taki poziom płytek we krwi, który pozwoli im na prowadzenie względnie normalnego trybu życia, a przede wszystkim – zminimalizuje ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obecnie (tj. jeszcze przed programem leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej), w przypadku niepowodzenia splenektomii lekarze są zmuszeni do opracowywania indywidualnych schematów terapii. Ograniczona skuteczność wykorzystywanych opcji leczenia, stosowanych często poza wskazaniami, (zwykle więc - bez wiarygodnie udokumentowanej efektywności w analizowanym wskazaniu) sprawia, że przewidzenie działania takiej terapii jest bardzo trudne. Dlatego wydaje się, że uzyskanie przez chorych z oporną postacią pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dostępu do leku opracowanego właśnie dla tej populacji ma szczególną wartość. Realizacja programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu odpowiedzieć na niezaspokojone wcześniej potrzeby chorych.

Osobnego komentarza wymaga ponadto ocena kosztu terapii eltrombopagiem. Specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów. Związane jest to z koniecznością dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów. Znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków indukowane imperatywem zachowania podstawowych standardów ewidencji efektywności i bezpieczeństwa analizowanych leków przy utrudnieniach związanych z możliwościami włączenia odpowiednio licznych populacji sprawiają, że cena leków sierocych jest zwykle bardzo wysoka. [103]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. OGRANICZENIA

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

Efektywność terapii

- Brak badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje (ELT vs ROM), brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy pośredniej efektywności wymienionych preparatów.
- Niewielka liczba badań oceniających efektywność analizowanych leków i relatywnie krótki czas obserwacji pacjentów w tych badaniach.
- W poszczególnych odnalezionych badaniach w sposób odmienny definiowana była odpowiedź na leczenie. Wyznaczona na podstawie przyjętych uproszczeń efektywność analizowanych interwencji może być obciążona pewnym błędem i ewentualne różnice w faktycznej skuteczności analizowanych leków mogą potencjalnie znacznie zmieniać wyniki analizy.
- Przyjęte zostało, że efektywność eltrombopagu i terapii standardowej wyznaczona w trakcie 6-tygodniowego badania odpowiada 8-tygodniowej skuteczności obu wymienionych opcji leczenia.
- Przyjęto założenie, że efektywność poszczególnych opcji terapeutycznych (eltrombopag, romiplostym, terapia standardowa) w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii jest równa efektywności tej terapii wyznaczonej w oparciu o wyniki kliniczne pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony. W rzeczywistości, podpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii chirurgicznej może odpowiadać na leki inaczej niż ogół pacjentów nie poddanych zabiegowi splenektomii (być może – z powodów innych niż medyczne przeciwwskazania).

Występowanie krwawień

- Do estymacji prawdopodobieństwa rozkładu wystąpienia krwawień posłużono się badaniami opartymi na drugorzędowym punkcie końcowym (poziom płytek we krwi) przeprowadzanych w populacji o różnych profilach stosowanych interwencji (w przypadku oszacowania prawdopodobieństwa w oparciu o opracowanie Cohen 2000 [22] – również interwencji nieuwzględnionych w modelu – immunoglobuliny, splenektomii, itp.). Należy uwzględnić możliwość, że populacje chorych leczonych konkretnymi analizowanymi opcjami terapeutycznym mogą różnić się pod względem częstości występowania krwawień od populacji, w oparciu o którą obliczane było prawdopodobieństwo poważnych krwotoków przy tych samych osiągniętych wartościach poziomu płytek we krwi.
- Przeszukiwania baz informacji medycznej prowadzone w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa krwawień prowadzone były w sposób niesystematyczny.

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

Działania niepożądane

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

Dawkowanie leków

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

Koszty terapii

- Zarówno ELT jak i ROM nie są w chwili obecnej (maj 2012 r.) dystrybuowane w sprzedaży regularnej w Polsce. Cenę preparatu Revolade uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- W analizie założono, że koszty preparatów są stałe. W przypadku aktualnie refundowanych leków (terapia standardowa, leki stosowane w przypadku krwawień) założono, że ich cena oraz poziom refundacji pozostaną na poziomie z roku 2012. W rzeczywistości parametry te będą się najprawdopodobniej zmieniać w kolejnych latach, mają one jednak minimalny wpływ na wyniki analizy.

Użyteczności stanów zdrowia

- Wartości użyteczności przyjęte w scenariuszu głównym są określone z badania dotyczącego jakości życia w przypadku terapii ROM oraz przyjęcia metody leczenia na zasadzie „W&R”. Nie odnaleziono badań dotyczących jakości życia podczas stosowania ELT. Do analizy przyjęto wyniki wyznaczone łącznie dla ROM i W&R, spodziewając się, że są najbardziej zbliżone do średniej jakości życia w ITP (z występowaniem krwawień lub bez) niezależnej od sposobu terapii i zastosowanych leków.

12. PIŚMIENNICTWO

1. ██████████ Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. 2012.
2. Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej - badanie ankietowe. 2009.
3. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*. 2009; 145(2):235–244.
4. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(2):83–89.
5. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
6. Niesiobedzka-Krezel J. [Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: standard treatment and new approach to treatment]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2003; 109(5):541–550.
7. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120 (Suppl):
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–4207.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2009; blood–2009–06–225565.
10. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2003; 120(4):574–596.
11. ██████████ Wywiad-Leczenie ITP w Polsce.
12. 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.
13. ██████████ Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Analiza problemu decyzyjnego.
14. Public summary of positive opinion for orphan designation of eltrombopag olamine for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/28794507en.pdf> (11.1.2010).
15. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej” - załącznik do pisma znak ██████████
16. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” - materiały dostarczone przez Zamawiającego.

17. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. Management of Adult Patients with Persistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Following Splenectomy. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(2):112–120.
18. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):535–556.
19. Raport z badania RAISE. Materiały Zamawiającego.
20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Tom Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
21. Dane dostarczone przez Zamawiającego. Bleed Event Risk - model Post-Splenectomy.
22. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160(11):1630–1638.
23. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
24. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
25. Zhou Z, Yang L, Chen Z, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China. *European Journal of Haematology*. 2007; 78(6):518–523.
26. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, et al. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(10):2767–2776.
27. McMillan R, Bussel JB, George JN, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(2):150–154.
28. Szende A, Brazier J, Schaefer C, et al. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(8):1893–1903.
29. Arnold DM, Tinmouth A, Iskedjian M, et al. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. *ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris*. 22654.
30. Christensen MC, Mayer S, Ferran J-M. Quality of life after intracerebral hemorrhage: results of the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. 2009; 40(5):1677–1682.

31.

33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19796> (4.5.2012).
34. Wytyczne HTA | AOTM. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (25.1.2010).
35. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
36. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2008; (69):3–8.
37. RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370331> (12.1.2010).
38. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763):393–402.
39. Stasi R, Cheng G, Saleh MN, et al. durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the RAISE study.
40. Pabinger I, Marcher C, Khelif A, et al. Effect of Eltrombopag on Platelet Response, Bleeding and Reduction in Concomitant ITP Medications in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) and Baseline Platelets =15,000/ μ L. *Haematologica*. 2010; 95[suppl.2](74):abs. 0186.
41. Maddrey WC, Cheng G, Khelif A, et al. Evaluation of Hepatobiliary Parameters During Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2009; ASH Annual Meeting Abstracts(114):abstrakt 2410.
42. Result Summary for TRA102537. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic ITP. GlaxoSmithKline Clinical Study Register.
43. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Thromboembolic Events Observed in Eltrombopag Clinical Trials in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2009; ASH Annual Meeting Abstracts(114):abstrakt 2423.
44. Kovaleva LG, Pustovaia EI, Safonova TI, et al. [Clinical statistics and effectiveness of different treatments of idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Terapevticheskiĭ Arkhiv*. 2011; 83(4):60–65.
45. Center for Drug Evaluation and Research - FDA. Statistical Review - application number 125268 (romiplostim).
46. EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00351468> (12.1.2010).
47. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (15.3.2012).

48. Zarządzenie Nr 87/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 listopada 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
49. Zarządzenie Nr 90/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
50. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
51. Zarządzenie Nr 23/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4867> (4.5.2012).
52. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
53. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (9.5.2012).
54. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (9.5.2012).
55. Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4651> (9.5.2012).
56. Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669> (19.3.2012).
57. Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4734> (9.5.2012).
58. Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf.
59. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/06/2010 dnia 15 marca 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu

77. Bońkowski Krzysztof , Klich-Rączka Alicja. Ciężka niesprawność czynnościowa osób starszych wyzwaniem dla opieki długoterminowej. http://www.viamedica.pl/gazety/gazetaK/abstrakt.phtml?id=11&indeks_art=90 (11.1.2010).
78. Łętowska M. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych w świetle nowych danych. *Journal of Transfusion Medicine*. 2010; 3(4):175–177.
79. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, et al. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009; 80(9):1012–1018.
80. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (3.2.2010).
81. Mathias SD, Gao SK, Rutstein M, et al. Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(2):375–383.
82. Mathias S, Gao S, Miller K, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6(1):13.
83. Mathias SD, Bussel JB, George JN, et al. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: Its development and validation. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5:11.
84. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):3–7.
85. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *British Journal of Haematology*. 2009; 144(3):409–415.
86. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *British Journal of Haematology*. 2008; 143(1):16–26.
87. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, et al. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in Canadian adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(5):1082–1091; discussion 1066–1068.
88. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, et al. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(1):90–96.
89. Sarpatwari A, Watson S, Erqou S, et al. Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). *British Journal of Haematology*. 2010; 151(2):189–191.
90. Matzdorff AC, Arnold G, Salama A, et al. Advances in ITP--therapy and quality of life--a patient survey. *PloS One*. 2011; 6(11):e27350.
91. Klaassen RJ, Mathias SD, Buchanan G, et al. Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatric Blood & Cancer*. 2012; 58(3):395–398.
92. Szende A, Brazier JE, Schaefer C, et al. Measurement of health utility values in the United Kingdom for health states related to immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). Measurement of health utility values in the United Kingdom for health states related to immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris. 22357.

93. Szende A, Schaefer C, Brazier JE. Web versus face to face (FTF) administration of health utility survey in the general public: results from a time trade-off (TTO) survey on idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Web versus face to face (FTF) administration of health utility survey in the general public: results from a time trade-off (TTO) survey on idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). ISPOR 13th Annual European Congress; 2010; Praga. 25883:
94. Earnshaw SR, Joshi AV, Wilson MR, et al. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. 2006; 37(11):2751–2758.
95. Haacke C, Althaus A, Spottke A, et al. Long-Term Outcome After Stroke. Evaluating Health-Related Quality of Life Using Utility Measurements. *Stroke*. 2005;01.STR.0000196990.69412.fb.
96. Stahl JE, Furie KL, Gleason S, et al. Stroke: Effect of implementing an evaluation and treatment protocol compliant with NINDS recommendations. *Radiology*. 2003; 228(3):659–668.
97. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The Utility of Health States After Stroke: A Systematic Review of the Literature. *Stroke*. 2001; 32(6):1425–1429.
98. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein L, et al. Utilities for major stroke: results from a survey of preferences among persons at increased risk for stroke. *American Heart Journal*. 1998; 136(4 Pt 1):703–713.
99. Gage BF, Cardinali AB, Albers GW, et al. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995; 274(23):1839–1845.
100. van Exel NJA, Scholte op Reimer WJM, Koopmanschap MA. Assessment of post-stroke quality of life in cost-effectiveness studies: the usefulness of the Barthel Index and the EuroQoL-5D. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2004; 13(2):427–433.
101. Dorman P. Are the modified „simple questions” a valid and reliable measure of health related quality of life after stroke? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; 69(4):487–493.
102. Rocznik Demograficzny 2009. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_3697_PLK_HTML.htm (25.1.2010).
103. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):36–42.
104. Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, et al. Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1996; 12(3):436–449.
105. Mowatt G, Boachie C, Crowther M, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009; 13 Suppl 2:63–68.
106. Hanley R, Redmond S, Thompson, G. The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of chronic adult immune thrombocytopenic purpura (ITP) in Ireland. The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of chronic adult immune thrombocytopenic purpura (ITP) in Ireland. ISPOR 13th Annual European Congress; listopad 2010; Praga. 25744:
107. Vorobyev PA, Krasnova L, Borisenko O. Clinical and economic analysis of eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in context of Russian health care system. *Clinical and*

economic analysis of eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in context of Russian health care system. ISPOR 14th Annual European Congress; 2011; Madryt. 27286:

108. Arocho R, Northridge K, Rivera Hurtado R, et al. Cost of managing bleeding-related episodes (BRE) for romiplostim vs. standard of care (SOC) in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico. Cost of managing bleeding-related episodes (BRE) for romiplostim vs. standard of care (SOC) in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico. ISPOR 3rd Latin America Conference; Mexico City. 27173:

109. Brosa M, Arocho R, Gurierrez L, et al. A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (Nplate) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP). A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (Nplate) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP). ISPOR 13th Annual European Congress; 2010; Praga. 24704:

110. Adams JR, Nathan DP, Bennett CL. Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, i.v.Ig, anti-D, and splenectomy. *Blood Reviews*. 2002; 16(1):65–67.

111. Bennett CL, Weinberg PD, Golub RM, et al. The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. *Seminars in Hematology*. 2000; 37(1 Suppl 1):26–30.

112. Conde García MC, Fernández Feijoo MA, Calleja Hernández MA. [Study of rituximab efficacy, cost, safety, and compliance of its package leaflet in a tertiary hospital]. *Farmacia Hospitalaria: Órgano Oficial De Expresión Científica De La Sociedad Española De Farmacia Hospitalaria*. 2009; 33(6):305–311.

113. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, et al. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2009; 84(10):631–635.

114. Hollenberg JP, Subak LL, Ferry JJ, et al. Cost-effectiveness of splenectomy versus intravenous gamma globulin in treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *The Journal of Pediatrics*. 1988; 112(4):530–539.

115. Khellaf M, Le Moine J-G, Poitrinal P, et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Annals of Hematology*. 2011; 90(4):441–446.

116. O'Brien SH, Ritchey AK, Smith KJ. A cost-utility analysis of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 48(2):173–180.

117. Sandler SG, Novak SC, Roland B. The cost of treating immune thrombocytopenic purpura using intravenous Rh immune globulin versus intravenous immune globulin. *American Journal of Hematology*. 2000; 63(3):156–158.

118. Simpson KN, Coughlin CM, Eron J, et al. Idiopathic thrombocytopenia purpura: Treatment patterns and an analysis of cost associated with intravenous immunoglobulin and anti-D therapy. *Seminars in Hematology*. 1998; 35(1 Suppl 1):58–64.

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Źródła danych o efektach zdrowotnych	20
Tabela 2.	Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach stosowania ELT	25
Tabela 3.	Charakterystyka skuteczności ELT badanie RAISE	26
Tabela 4.	Odsetki pacjentów, którzy uzyskiwali poziom płytek we krwi powyżej 50 tys. na μ l - badanie Kuter 2008	27
Tabela 5.	Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach leczenia terapią standardową	28
Tabela 6.	Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek powyżej 50 tys. na μ l	30
Tabela 7.	Rodzaje krwawień w ITP skategoryzowane pod względem odsetek występowania i klasyfikacji ciężkości wg. WHO (wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów).....	31
Tabela 8.	Źródła danych kosztowych	32
Tabela 9.	Revolade – charakterystyka i koszt opakowań	33
Tabela 10.	Eltrombopag - koszt leczenia	33
Tabela 11.	Ceny preparatu Nplate [REDACTED]	34
Tabela 12.	Tygodniowa dawka romiplostymu - dane	35
Tabela 13.	Nplate – charakterystyka i koszt opakowania	36
Tabela 14.	Romiplostym - koszt leczenia	36
Tabela 15.	Koszt sterydoterapii	37
Tabela 16.	Koszt wizyty ambulatoryjnej	40
Tabela 17.	Koszt tamponady nosa	40
Tabela 18.	Koszty hospitalizacji – grupy JGP	41
Tabela 19.	Koszty jednostkowe leczenia udaru mózgu	43
Tabela 20.	Łączny koszt leczenia udaru mózgu	43
Tabela 21.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	44
Tabela 22.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych - hospitalizacja	44
Tabela 23.	Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi	45
Tabela 24.	Koszt terapii antybiotykowej – perspektywa NFZ	45
Tabela 25.	Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień w obrębie krwawienia danych stopni.....	46
Tabela 26.	Koszt powikłań w modelu	47
Tabela 27.	Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego	48
Tabela 28.	Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej	49
Tabela 29.	Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej – badanie Szende 2010 [28]	50
Tabela 30.	Wyniki publikacji Arnold 2009 [29] – wartości użyteczności	51
Tabela 31.	Publikacje dotyczące użyteczności przy krwawieniach śródmózgowych oraz powód ich wykluczenia z analizy	52
Tabela 32.	Wartości użyteczności w przypadku wystąpienia krwawień śródmózgowych.....	53
Tabela 33.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja I.....	54
Tabela 34.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja II.....	55
Tabela 35.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – opcja III.....	56
Tabela 36.	Charakterystyka stanów w modelu – definicje	60
Tabela 37.	Charakterystyka stanów w modelu – koszty i użyteczności	60
Tabela 38.	Prawdopodobieństwa związane z krwawieniami - badania RAISE i EXTEND	62
Tabela 39.	Prawdopodobieństwo krwawień - badanie Cohen 2000	62
Tabela 40.	Charakterystyka częstości występowania krwawień - publikacja Kuter 2008	64
Tabela 41.	Charakterystyka częstości występowania krwawień - badanie Bussel 2009	64
Tabela 42.	Prawdopodobieństwo powikłań po krwawieniach	65
Tabela 43.	Skróty wykorzystane w charakterystyce macierzy przejść	66
Tabela 44.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 3 cykle w modelu	67

Tabela 45.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 2 cykle w modelu.....	68
Tabela 46.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 1 cykl w modelu.....	69
Tabela 47.	Wyniki kliniczne dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja pacjentów po splenektomii)	73
Tabela 48.	Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, populacja pacjentów po splenektomii).....	74
Tabela 49.	Iloraz koszty stosowania i wyników zdrowotnych	74
Tabela 50.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów po splenektomii	74
Tabela 51.	Wyniki kliniczne dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)	75
Tabela 52.	Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)	75
Tabela 53.	Iloraz koszty stosowania i wyników zdrowotnych	75
Tabela 54.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii.....	76
Tabela 55.	Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)	78
Tabela 56.	Cena progowa preparatu Revolade wyznaczona przy założeniu równych kosztów terapii ELT i ROM (populacja po splenektomii).....	79
Tabela 57.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci po splenektomii	79
Tabela 58.	Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT z ROM (CCA, scenariusz podstawowy, analiza deterministyczna).....	80
Tabela 59.	Cena progowa preparatu Revolade wyznaczona przy założeniu równych kosztów terapii ELT i ROM (pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii).....	80
Tabela 60.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii.....	80
Tabela 61.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	82
Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja po splenektomii).....	84
Tabela 63.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii)	85
Tabela 64.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM	86
Tabela 65.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM	87
Tabela 66.	Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych	109
Tabela 67.	Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – opis	112
Tabela 68.	Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – wyniki	113
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania - epidemiologia immunologicznej plamicy małopłytkowej z dn. 23.11.2009.	115
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania (publikacje opublikowane do 07.02.2012)	116
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania – analiz ekonomicznych dn. 08.02.2012.	117
Tabela 72.	Lista słów kluczowych wyszukiwanych w bazie ISPOR dn. 07.02.2012.....	119
Tabela 73.	Publikacje niewłączone do zestawienia odnalezionych analiz ekonomicznych po analizie pełnych tekstów.....	119
Tabela 74.	Zestawienie parametrów modelu.....	120
Tabela 75.	Wartości i rozkłady parametrów modelu.....	122

14. ANEKS

14.1. Walidacja

14.1.1. Walidacja wewnętrzna

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

14.1.2. Walidacja konwergencji

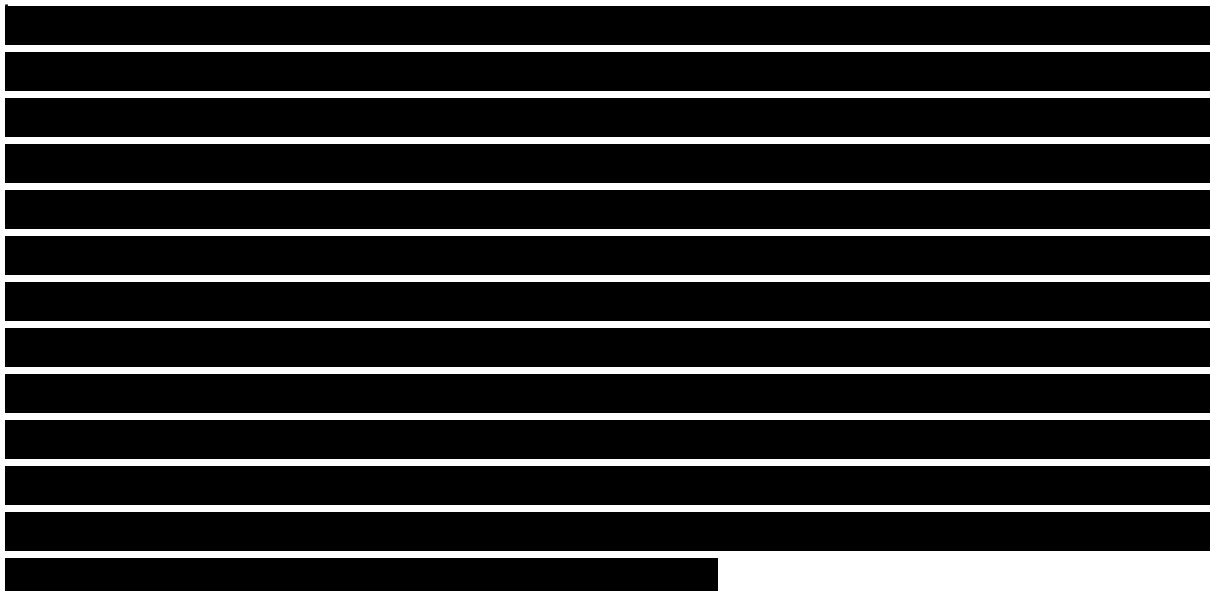
W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji porównano wyniki uzyskane w analizie (dane w LY lub QALY) do wyników uzyskanych w innych publikacjach, w których modelowany był przebieg przewlekłych postaci ITP w populacji osób dorosłych. Danych do porównania – wyników LY lub QALY poszukiwano we wszystkich opracowaniach włączonych do analizy pełnotekstowej w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. Tylko w 2 opracowaniach przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY, w obu przypadkach opracowania dotyczą populacji pacjentów przed zabiegiem splenektomii (bez przeciwwskazań). Zestawienie uzyskanych z tych opracowań danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja (państwo)	Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	Stopa dyskontowa	Kohorta	QALY dla symulacji jak dla założeń publikacji*
Kunz 1996 [104] (USA)	Splenektomia / usunięcie przeciwciał z osocza przez kolumny zawierające białko A	10 lat	7,00-7,22	5%	Kobieta 30-letnia	████████
Xie 2009 [87] (Kanada)	IVIG i prednizon	dożywotni	9,88-9,99	5%	Osoba 35-letnia	████████

*dane dla ELT i ROM – założenie – populacja osób bez splenektomii, kohorta określona jak w ocenianej publikacji





14.1.3. Walidacja zewnętrzna

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

14.2. Przegląd analiz ekonomicznych

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

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

14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

14.2.2. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznej bazy informacji medycznej MEDLINE, poprzez PubMed. Strategia przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 71).

W wyniku zastosowania powyższej strategii odnaleziono 219 artykułów. Po analizie tekstów abstraktów odnalezionych publikacji, ze względu na nie spełnianie kryteriów włączenia, odrzucono 204 artykułów. Zdecydowano się poddać dalszej analizie pozostałych 15. W oparciu o pełne teksty zdecydowano się odrzucić 14 spośród pozostałych publikacji. W tabeli poniżej (Tabela 73) przedstawiono publikacje wykluczone z opracowania po analizie ich pełnych tekstów, wraz z przyczynami ich odrzucenia.

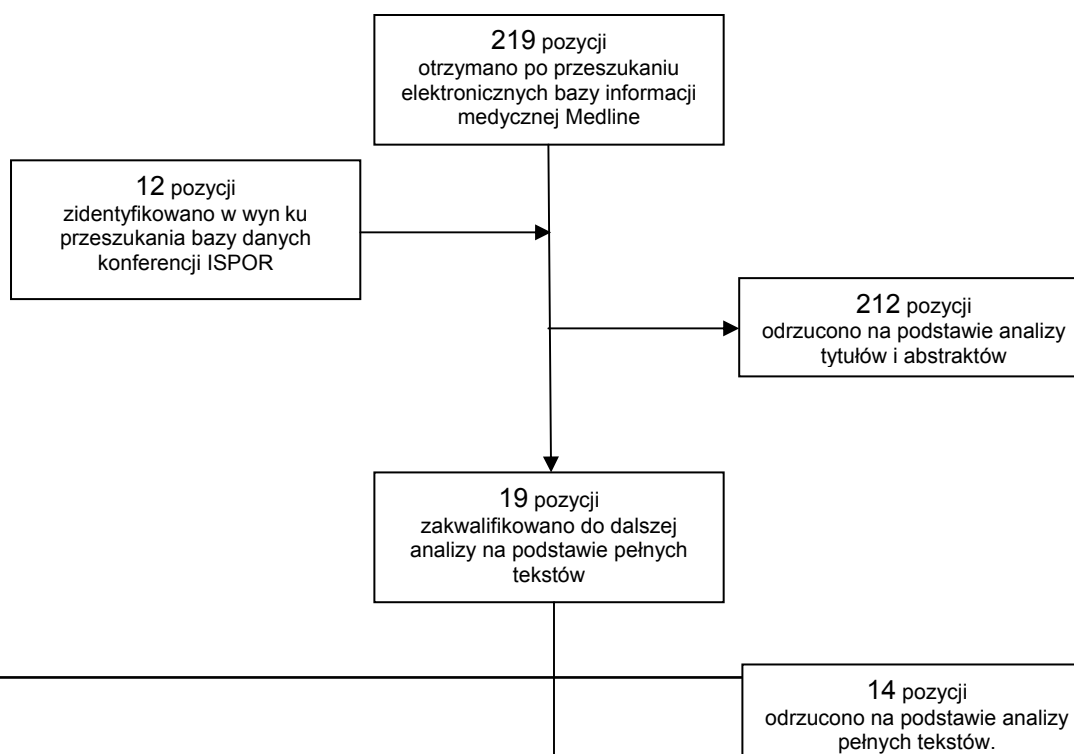
W kolejnym etapie identyfikacji tematycznych doniesień naukowych przeprowadzono przeszukiwanie bazy ISPOR, zawierającej abstrakty i postery publikacji zaprezentowanych na konferencjach ISPOR. Zastosowano w tym celu analogiczną strategię wyszukiwania do strategii użytej w przypadku bazy Medline. Słowa kluczowe wykorzystane w selekcji publikacji przedstawione zostały w aneksie (rozdział 0, Tabela 72). Ocenie poddano artykuły zawierających przynajmniej jedno spośród słów kluczowych (Tabela 72). Odnaleziono dzięki temu 12 publikacji dotyczących ITP. Po analizie ich abstraktów odrzucono 8 spośród nich. Uzyskano w ten sposób 4 artykuły, które zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie analiz ekonomicznych.

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

Na wszystkich etapach przeszukania selekcja publikacji dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (KKo, GS).

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

Schemat 3.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych



14.2.3. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 67.
Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – opis

Autor, rok	Rodzaj doniesienia	Populacja	Interwencja	Rodzaj analizy	Perspektywa analizy	Kraj
Mowatt 2009 [105]	Raport oceny technologii (single technology appraisal)	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	ROM vs. SOC	Opracowanie zawiera elementy analizy kosztów-żyteczności. Praca została oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008 [23].	płatnik publiczny	Anglia
Arocho 2011	poster z konferencji ISPOR	pacjenci po splenektomii (N = 63) i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii (N = 62)	romiplostym vs. SOC	analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane Kuter 2008 [23]	płatnik publiczny	Meksyk
Brosa 2010	poster z konferencji ISPOR	pacjenci po splenektomii i pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii	romiplostym vs. SOC	analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane. Kuter 2008 [23]	płatnik publiczny	Hiszpania
Hanley 2010	Abstrakt z konferencji ISPOR	Pacjenci po niepowodzeniu splenektomii i z przeciwwskazaniami do splenektomii	eltrombopag vs. romiplostym lub rytuksymab	Analiza kosztów-żyteczności, oparta na modelu Markowa	Płatnik publiczny	Irlandia
Vorobyev 2011	Abstrakt z konferencji ISPOR	Pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	eltrombopag vs. romiplostym	Analiza kosztów-żyteczności, analiza kosztów-efektywności, oparte na modelu Markowa.	Płatnik publiczny	Rosja

14.2.4. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

W odnalezionych analizach ekonomicznych szacowano albo koszty uzyskania dodatkowych lat życia oraz dodatkowych jednostek QALY, albo koszt zwiększenia ilości płytek krwi. Do pierwszego typu publikacji należały prace Mowatt 2009 [105], Hanley 2010 [106] i Vorobyev 2011 [107], do drugiego opracowania Arocho 2011 [108] i Brosa 2010 [109]. Zestawienie wyników zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – wyniki

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Średni koszt terapii	Koszt uzyskania efektu zdrowotnego
Mowatt 2009 [105]	dożywotni	QALY	-	-	W analizie podstawowej, przy pominięciu strat leku inkrementalny koszt uzyskania QALY dla ROM w porównaniu z SOC wyniósł £ 14 840 u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i £ 14 655 u pacjentów po splenektomii. W porównaniu z rytuksymabem, koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki QALY wynosi odpowiednio £ 21 674 i £ 29 771.
Arocho 2011 [108]	52 tygodnie	Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mcl, utrzymujący się przez 4 kolejne tygodnie).	Terapie ROM i SOC były skuteczne u odpowiednio 79% i 0% u pacjentów po splenektomii oraz 88% i 14% u pacjentów, u których nie przeprowadzono splenektomii.	Pacjenci po splenektomii 574 580 MXN dla ROM 301 218 MXN dla SOC; Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 402 083 MXN dla ROM 180 692 MXN dla SOC. ¹	Koszt uzyskania odpowiedzi: Pacjenci po splenektomii: 727 317 MXN dla ROM, SOC – brak odpowiedzi Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 456 912 MXN dla ROM 1 290 655 MXN dla SOC ¹²
Brosa 2010 [109]	24 tygodnie	Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mcl, utrzymujący się przez 4 kolejne tygodnie).	Terapie ROM i SOC były skuteczne u odpowiednio 79% i 0% u pacjentów po splenektomii oraz 88% i 14% u pacjentów, u których nie przeprowadzono splenektomii.	Pacjenci po splenektomii 15 436 € dla ROM 10 263 € dla SOC; Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 16 125 € dla ROM 5 958 € dla SOC; Średni koszt 15 781 € dla ROM 8 111 € dla SOC;	Koszt uzyskania odpowiedzi: Pacjenci po splenektomii: 19 539 € dla ROM, SOC – brak odpowiedzi Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 18 324 € dla ROM 42 557 € dla SOC Wyn k średni 19 013 € ROM □ 115 871 € SOC.
Hanley 2010 [106]	2 lata	QALY.	-	-	Terapia z użyciem ELT dominuje terapię z użyciem ROM. Jest tańsza o 13 000 € i 18 000 €, i pozwala na uzyskanie o 0,1 i 0,03 QALY więcej, odpowiednio u pacjentów opornych na splenektomię i pacjentów, u których splenektomia nie jest wskazana.
Vorobyev 2011 [107]	2, 10, 20 lat	LY, QALY	-	-	Koszt LY po 2 latach terapii: \$27 703 ELT, \$31 988 ROM Po 10 latach: \$21 758 ELT, \$24 700 ROM Po 20 latach: \$17 257 ELT \$19 577 ROM Koszt QALY po 2 latach terapii: \$39 000 ELT, \$45 530 ROM Po 10: \$35 108 ELT, \$40 218 ROM Po 20 latach terapii: \$32 527 ELT, \$37 204 ROM

1) MXN peso meksykańskie 2) w przeliczeniu na zł, koszt uzyskania odpowiedzi u pacjentów po splenektomii w przypadku zastosowania ROM to ok. 180 tys. zł, natomiast koszt uzyskania odpowiedzi u pacjentów bez splenektomii to ok. 113 tys. zł w przypadku ROM i 309 tys. zł w przypadku SOC (kurs średni MXN za luty 2012)

Prace Arocho 2011 [108] i Brosa 2010 [109] zostały oparte na tym samym badaniu randomizowanym Kuter 2008 [23]. Obie prace szacowały koszty uzyskania wyższego poziomu płytek krwi w populacji pacjentów złożonej z osób po splenektomii i chorych, którzy nie przeszli tego zabiegu. W obu artykułach rozpatrywano również identyczne punkty końcowe, to znaczy uzyskanie i utrzymanie poziomu płytek krwi równego $50 \times 10^9/L$ przez co najmniej 4 tygodnie. Ponieważ badanie Kuter 2008 trwało 24 tygodnie, w publikacji Brosa 2010 [109] przyjęto taki właśnie horyzont czasowy. W pracy Arocho 2011 [108] starano się analitycznie przedłużyć horyzont badania na 52 tygodnie. Po przeskalowaniu do wspólnego horyzontu czasowego (52 tygodnie) i do wspólnej jednostki monetarnej (euro) wyniki opisane w obu publikacjach są bardzo zbliżone. W pracy Arocho 2011 [108], po przeliczeniu, średni roczny koszt terapii u pacjentów po splenektomii wyniósł: 15,6 tys. € dla ROM, 8,2 tys. € dla SOC; a u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii: 10,9 tys. € dla ROM, 9,0 tys. € dla SOC. Średni koszt rocznej terapii z publikacji Brosa 2010 [109], to natomiast w przypadku pacjentów po splenektomii 15,4 tys. € dla ROM, 10,3 tys. € dla SOC; a u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii: 16,1 tys. € dla ROM, 6,0 tys. € dla SOC. Różnice wynikają z odmiennej wyceny świadczeń i leków w analizowanych państwach (Meksyk i Hiszpania).

Prace Mowatt 2009 [105], Hanley 2010 [106], i Vorobyev 2011 [107] dotyczyły kosztów uzyskania dodatkowych lat życia oraz dodatkowych jednostek QALY. Mimo podobnej tematyki bezpośrednie porównanie wyników tych publikacji jest trudne, ze względu na różnice w stosowanych interwencjach i w formie prezentacji wyników. W pracy Mowatt 2009 [105] porównane zostały ze sobą romiplostym i SOC oraz romiplostym i rytuksymab, natomiast w pracy Hanley 2010 eltrombopag i romiplostym oraz eltrombopag i rytuksymab. W pierwszej z analiz wykazano, że koszt uzyskania jednostki QALY przy zastosowaniu romiplostymu w miejsce SOC (ok. 15 tys. funtów) wskazuje na wysoką opłacalność terapii w warunkach brytyjskich, natomiast koszt uzyskania QALY w przypadku zastosowania romiplostymu zamiast rytuksymabu (od 22 tys. funtów do 30 tys. funtów) oznacza akceptowalną opłacalność tej opcji leczenia. Z kolei porównanie opisane w publikacji Hanley 2012 wskazuje na dominację eltrombopagu (terapia tańsza i droższa) nad terapią romiplostymem oraz brak opłacalności eltrombopagu w porównaniu z rytuksymabem (nie podano wyników szczegółowych dla tego porównania). Wnioskowanie o względnej opłacalności eltrombopagu i romiplostymu, jakie wynika z tych dwóch publikacji jest więc niespójne i nie można określić, która opcja jest bardziej opłacalna. Wyznaczony w opracowaniu Vorobyev 2011 [107] koszt uzyskania efektów zdrowotnych jest o ok. 15% wyższy w przypadku romiplostymu niż w przypadku eltrombopagu, co sugeruje zbieżność oceny względnej opłacalności tych terapii z oceną wynikającą z Hanley 2012 (eltrombopag bardziej opłacalny niż romiplostym).

14.3. Strategie przeszukiwania baz informacji medycznych

14.3.1. Występowanie immunologicznej plamicy małopłytkowej u osób dorosłych

Strategię wyszukiwania publikacji dotyczących epidemiologii immunologicznej plamicy małopłytkowej przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 69).

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania - epidemiologia immunologicznej plamicy małopłytkowej z dn. 23.11.2009.

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#1	Werlhof's disease	6 062
#2	Werlhofs Disease	5 858
#3	Disease, Werlhof's	6 062
#4	Thrombocytopenias, Autoimmune	5 906
#5	Thrombocytopenia, Autoimmune	7 734
#6	Immune thrombocytopenic purpura	2 705
#7	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	5 858
#8	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	5 858
#9	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	5 858
#10	Autoimmune thrombocytopenic purpura	6 735
#11	ITP	7 746
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	11 076
#13	descriptive epidemiology	10 753
#14	incidence	1 486 060
#15	prevalence	1 353 072
#16	epidemiology	1 237 857
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	1 592 734
#18	#12 AND #17	987

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

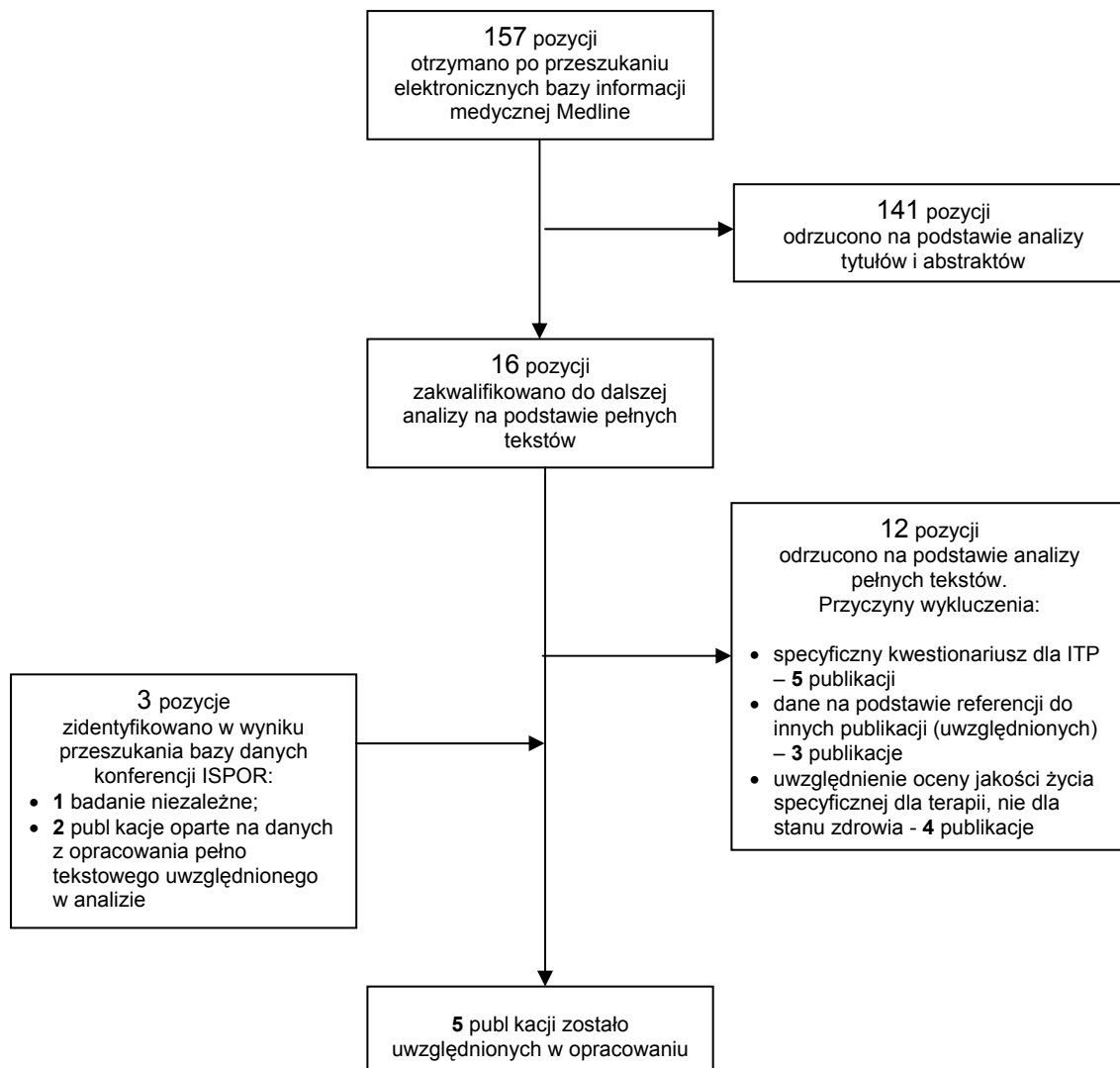
Strategię wyszukiwania wartości ogólnych użyteczności związanych z chorobą (ITP) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 70). Strategia została zaimplementowana pierwotnie 07.12.2009. Przeszukiwanie zostało uzupełnione dwukrotnie w ramach aktualizacji dokumentu, po raz pierwszy w dniu 16.08.2011, a następnie 07.02.2012.

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania (publikacje opublikowane do 07.02.2012)

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#1	Werlhof's disease	6774
#2	Werlhofs Disease	6540
#3	Disease, Werlhof's	6774
#4	Thrombocytopenias, Autoimmune	6589
#5	Thrombocytopenia, Autoimmune	8606
#6	Immune thrombocytopenic purpura	7568
#7	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	6540
#8	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	6540
#9	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	6540
#10	Autoimmune thrombocytopenic purpura	7471
#11	ITP	8682
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	11 903
#13	quality of life	175676
#14	quality adjusted life year	8262
#15	qualy	30
#16	qaly	7592
#17	utility	94764
#18	utilit*	97803
#19	utilities	3330
#20	disutility	142
#21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #18 OR #19 OR #20	268414
#22	#12 AND #21	157

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

Schemat 4.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji danych o użytecznościach stanów zdrowia



14.3.3. Przegląd analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej przedstawiona została strategia przeszukania bazy Medline (przez PubMed) przeprowadzona w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania – analiz ekonomicznych dn. 08.02.2012.

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#1	(Costs and Cost Analyses)	165 351
#2	Costs	221 079
#3	Cost	505 343
#4	Analyses, Cost	169 777

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#5	Analysis, Cost	196 090
#6	Cost Analysis	196 090
#7	Cost Measure	169 761
#8	Cost Measures	172 437
#9	Cost, Cost Analysis	196 090
#10	Costs, Cost Analysis	164 779
#11	cost efficiency analysis	85 30
#12	CUA	1 215
#13	cost utility analysis	4 717
#14	cost minimization analysis	665
#15	CBA	24 029
#16	cost benefit analysis	57 343
#17	CCA	4 075
#18	cost consequence analysis	914
#19	CMA	1 984
#20	CEA	20 785
#21	cost analysis	196 090
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	593 752
#23	Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	7 419
#24	Werlhof's disease	6 694
#25	Werlhofs Disease	6 490
#26	Disease, Werlhof's	6 694
#27	purpura, thrombocytopenic, autoimmune	7 419
#28	Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic	7 419
#29	Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic	6 492
#30	Thrombocytopenias, Autoimmune	6 539
#31	Thrombocytopenia, Autoimmune	8 550
#32	Immune thrombocytopenic	3 124
#33	Immune thrombocytopenic purpura	7 517
#34	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	6 490
#35	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	6 490
#36	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	6 490
#37	Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic	6 490
#38	Autoimmune thrombocytopenic Purpura	7419
#39	Autoimmune thrombocytopenic purpura	7 419
#40	ITP	8 647

Lp.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#41	Autoimmune Thrombocytopenias	6 543
#42	Autoimmune Thrombocytopenia	8 559
#43	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR # 42	12 039
#44	#22 AND #43	219

W tabeli poniżej przedstawione zostały słowa kluczowe wykorzystane w przeszukaniu bazy doniesień naukowych prezentowanych na konferencjach ISPOR.

Tabela 72.
Lista słów kluczowych wyszukiwanych w bazie ISPOR dn. 07.02.2012.

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

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

Tabela 73.
Publikacje niewłączone do zestawienia odnalezionych analiz ekonomicznych po analizie pełnych tekstów

Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Adams 2002 [110]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja pogładowa na temat efektywności i kosztów czterech terapii: immunoglobuliny anty-D, IVIG, steroidów i splenektomii.
Bennett 2000 [111]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja dotyczy porównania kosztów stosowania splenektomii i immunoglobuliny anty-D
Conde Garcia 2009 [112]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja dotyczy badania mającego na celu stwierdzenie czy preparat rytuksymab jest podawany zgodnie z zaleceniami producenta.
Danese 2009 [113]	Niespełnione kryterium włączenia - ocena kosztów leczenia, śmiertelności i czasu pobytu w szpitalu w przypadku hospitalizacji pacjentów z ITP.
Hollenberg 1988 [114]	Niespełnione kryterium włączenia - porównanie IVIG i splenektomii w leczeniu dzieci.
Khellaf 2011 [115]	Niespełnione kryterium włączenia - artykuł zawiera zestawienie danych dotyczących ogólnych kosztów leczenia pacjentów z ITP.

Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kunz 1996 [104]	Niespełnione kryterium włączenia - analiza nie spełniła kryterium włączenia - porównuje splenektomię i usunięcie przeciwciał z osocza przez kolumny zawierające białko A.
O'Brien 2007 [116]	Niespełnione kryterium włączenia - publikacja dotyczy dziecięcego ITP. Autorzy porównują IVIg, immunoglobulinę anty-D, metyloprednizolon i prednizon.
Sandler 2000 [117]	Niespełnione kryterium włączenia - porównanie cen dwóch preparatów immunoglobulin stosowanych przy leczeniu ITP.
Sanz 2011 [88]	Publikacja spełniła kryterium włączenia – porównuje użyteczność preparatu romiplostym i placebo. Wykluczona z analizy na podstawie kryterium wyłączenia – dotyczy wyłącznie oszacowania użyteczności, nie zawiera danych ekonomicznych.
Simpson 1998 [118]	Artykuł nie spełnił kryterium włączenia – porównanie IVIG i immunoglobuliny anty-D.
Szende 2010 [93]	Analiza nie spełniła kryterium włączenia – dotyczy oszacowania jakości życia pacjentów z ITP.
Xie 2009 [87]	Artykuł nie spełnił kryterium włączenia - porównywane są dwie terapie – IVIG i prednizon.
Zhou 2007 [25]	Artykuł nie spełnił kryterium włączenia – publikacja dotyczy wyłącznie jakości życia pacjentów.

14.4. Zestawienie parametrów używanych w modelu

Tabela 74.
Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Opis
LiczbaSymulacji	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
LiczbaCykli	Liczba cykli w modelu
RodzajAnalizy	Opcja modelu wskazująca rodzaj przeprowadzonej analizy
TerapiaEPAG	Opcja w modelu wskazująca dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź w grupie eltrombopagu
TerapiaRom	Opcja w modelu wskazująca dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź w grupie romiplostymu
OstatniaSymulacja	Liczba symulacji wykonanych podczas ostatniego użycia modelu
EPAG_ABS	Opcja modelu wskazująca czy terapia eltrombopagiem jest absorbująca
Rom_ABS	Opcja modelu wskazująca czy terapia romiplostymem jest absorbująca
StopaEfekty	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych
StopaKoszty	Stopa dyskontowa dla kosztu
Wiek	Wiek kohorty
OdsetekKobiet	Odsetek kobiet w kohorcie
pRemisja1_E-PAG	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu w 1 cyklu leczenia
pRemisja2_E-PAG	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu w 2 cyklu leczenia
pRemisja3_E-PAG	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie eltrombopagu w 3 cyklu leczenia
pRemisja1_Rom	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie romiplostymu w 1 cyklu leczenia
pRemisja2_Rom	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie romiplostymu w 2 cyklu leczenia
pRemisja3_Rom	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie romiplostymu w 3 cyklu leczenia
pRemisja1_SOC	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie SOC w 1 cyklu leczenia

Parametr	Opis
LiczbaSymulacji	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
pRemisja2_SOC	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie SOC w 2 cyklu leczenia
pRemisja3_SOC	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie SOC w 3 cyklu leczenia
pKrwawieniaSWHO3	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek powyżej 50 tys. na mcl krwi
pKrwawieniaNSWHO3	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek poniżej 50 tys. na mcl krwi
pKrwawieniaSWHO4	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek powyżej 50 tys. na mcl krwi
pKrwawieniaNSWHO4	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek poniżej 50 tys. na mcl krwi
pNawrot	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi
pZgonWHO3	Prawdopodobieństwo zgonu w wyn ku krwawienia w stopniu WHO 3
pZgonWHO4	Prawdopodobieństwo zgonu w wyn ku krwawienia w stopniu WHO 4
pPowiklaniaWHO3	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 3
pPowiklaniaWHO4	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 4
KosztyLeczeniaEPAG	Koszty leku w terapii eltrombopagiem (1 cykl)
KosztyLeczeniaRomiplostim	Koszty leku w terapii romiplostymem (1 cykl)
KosztyLeczeniaSOC	Koszty leku w terapii standardowej (1 cykl)
KosztyKrwawieniaWHO3	Koszt krwawienia w stopniu WHO 3
KosztyKrwawieniaWHO4	Koszt krwawienia w stopniu WHO 4
KosztyPowiklania	Koszt powikłań po krwawieniu (1 cykl)
KosztyZgonKrwawienia	Koszt związany ze zgonem wyniku krwawienia
KosztyZgonTablice	Koszt związany ze zgonem niezwiązanym z małopłytkowością
KosztyZmianaTerapii	Koszt związany ze zmianą terapii
PunktHospitalizacja	Koszt punktu w leczeniu szpitalnym
PunktAmbulatoryjny	Koszt punktu w leczeniu ambulatoryjnym
PunktSubstancje	Koszt punktu dla substancji czynnych
Uzytecznosc1	Użyteczność 1. stanu w macierzy przejść w modelu (remisja choroby)
Uzytecznosc2	Użyteczność 2. stanu w macierzy przejść w modelu (1. cykl leczenia)
Uzytecznosc3	Użyteczność 3. stanu w macierzy przejść w modelu (2. cykl leczenia)
Uzytecznosc4	Użyteczność 4. stanu w macierzy przejść w modelu (3. cykl leczenia)
Uzytecznosc5	Użyteczność 5. stanu w macierzy przejść w modelu (kolejny cykl leczenia, brak remisji)
Uzytecznosc6	Użyteczność 6. stanu w macierzy przejść w modelu (krwawienia w stopniu WHO 3)
Uzytecznosc7	Użyteczność 7. stanu w macierzy przejść w modelu (krwawienia w stopniu WHO 4)
Uzytecznosc8	Użyteczność 8. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon z powodu krwawienia)
Uzytecznosc9	Użyteczność 9. stanu w macierzy przejść w modelu (powiklania po krwawieniach)
Uzytecznosc10	Użyteczność 10. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon niezwiązan z małopłytkowością)
Uzytecznosc11	Użyteczność 11. stanu w macierzy przejść w modelu (zmiana terapii)
Uzytecznosc12	Użyteczność 12. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon w poprzednich cyklach)

14.5. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu

Tabela 75.
Wartości i rozkłady parametrów modelu

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Parametr1	Parametr2
Wiek				
OdsetekKobiet				
pRemisja1_E-PAG				
pRemisja2_E-PAG				
pRemisja3_E-PAG				
pRemisja1_Rom				
pRemisja2_Rom				
pRemisja3_Rom				
pRemisja1_SOC				
pRemisja2_SOC				
pRemisja3_SOC				
pKrwawieniaSWHO3				
pKrwawieniaNSWHO3				
pKrwawieniaSWHO4				
pKrwawieniaNSWHO4				
pNawrot				
pZgonWHO3				
pZgonWHO4				
pPowiklaniaWHO3				
pPowiklaniaWHO4				
CzasOdpowiedziRTX				
KosztyLeczeniaEPAG				
KosztyLeczeniaRomiplostim ¹				
KosztyLeczeniaRomiplostim ²				
KosztyLeczeniaSOC				
KosztyKrwawieniaWHO3				
KosztyKrwawieniaWHO4				
KosztyPowiklania				
KosztyZgonKrwawienia				
KosztyZgonTablice				
KosztyZmianaTerapii				
PunktHospitalizacja				

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Parametr1	Parametr2
KosztAmbulatoryjnyTPZ				
KosztHospitalizacjaTPZ				
PunktAmbulatoryjny				
PunktSubstancje				
KosztyLeczeniaEPAG				
Uzytecznosc1				
Uzytecznosc2				
Uzytecznosc3				
Uzytecznosc4				
Uzytecznosc5				
Uzytecznosc6				
Uzytecznosc7				
Uzytecznosc8				
Uzytecznosc9				
Uzytecznosc10				

1) populacja po splenektomii; 2) populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii; 3) ucięty do przedziału [0,1]