

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OPIEKI ZDROWIA

ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W LECZENIU OPORNYCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Wersja 1.0



 Maj 2012

[REDAKCYJNE]

Projekt zakończono: czerwiec 2010

1. Aktualizacja projektu: sierpień 2011

Aktualizację wykonana została przez [REDAKCYJNE]

2. Aktualizacja projektu: maj 2012

Aktualizację wykonana została przez [REDAKCYJNE]

Kierownik projektu: [REDAKCYJNE]

Autorzy:

[REDAKCYJNE] koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie arkusza kalkulacyjnego, opracowanie tekstu analizy

[REDAKCYJNE] metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDAKCYJNE] metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, opracowanie arkusza kalkulacyjnego

[REDAKCYJNE] opracowanie tekstu analizy

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

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

Kontrola obliczeń wersji pierwotnej: [REDAKCYJNE]

Korekta językowa: [REDAKCYJNE]

Korekta merytoryczna [REDAKCYJNE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości testu 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:

Dagmara Barłóg

[REDAKCYJNE]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Wprowadzenie do analizy	9
1.1. Cel	9
1.2. Opis jednostki chorobowej	10
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Technologia oceniana	11
1.5. Założenia analizy	13
2. Metodyka i dane źródłowe	15
2.1. Populacja docelowa	15
2.2. Interwencja oceniana – eltrombopag (Revolade®).....	15
Interwencje alternatywne	16
2.4. Perspektywa analizy	16
2.5. Horyzont czasowy analizy.....	17
2.6. Kategorie kosztowe.....	17
2.7. Charakterystyka populacji docelowej.....	17
2.8. Rozpowszechnienie obecnie stosowanych sposobów leczenia.....	17
2.9. Rozpowszechnienie terapii w ramach programu lekowego.....	17
2.10. Dawkowanie leków.....	18
2.11. Uwzględnione koszty	18
2.12. Forma analizy.....	24
2.13. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	24
3. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz I	26
3.1. Scenariusz aktualny I.....	26
3.2. Scenariusz prognozowany I.....	28
4. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz II	31
4.1. Scenariusz aktualny II.....	31
4.2. Scenariusz prognozowany II.....	33
5. Analiza wrażliwości.....	36
6. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	40

6.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	40
6.2.	Aspekty etyczne i społeczne	40
7.	Podsumowanie wyników	42
8.	Wnioski	44
9.	Ograniczenia	45
10.	Dyskusja	48
11.	Bibliografia	51
12.	Spis tabel, rysunków i wykresów	55
13.	Aneks	57
13.1.	Populacja docelowa	57
13.2.	Źródła danych	57
13.3.	Analiza danych	58
13.4.	Synteza danych	63
13.5.	Charakterystyka populacji docelowej	64
13.6.	Prognozowane rozpowszechnienie terapii innowacyjnych	64
13.7.	Terapie zastępowane	65
13.8.	Koszty leczenia	67
13.9.	Częstości występowania powikłań ITP (krwawienia)	80
13.10.	Strategia wyszukiwania - epidemiologia	80

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
ELT	Eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GPDR	Brytyjska baza danych informacji medycznych pacjentów podstawowej opieki medycznej (<i>General Practice Research Database</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD 8/10	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych – Rewizja dziesiąta (<i>The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 8th/10th Revision</i>)
ICD-9-CM	Międzynarodowa klasyfikacja chorób - Modyfikacja kliniczna – Rewizja dziewiąta (<i>The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
IVIG	Dożylna immunoglobulina (<i>Intravenous Immune Globulin</i>)
m.c.	Masa ciała
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSPL	Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii
ROM	Romiplostym
SPL	Populacja pacjentów po niepowodzeniu splenektomii
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik oraz pacjenci w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach programu lekowego.

Metodyka Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjenci (w przypadku współpłacenia za leki)) w 3-letnim horyzoncie czasowym. W analizie założono, że począwszy od [REDAKTOWANO] eltrombopag (Revolade®) będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Wskazanie rejestracyjne eltrombopagu (ELT) obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po zabiegu splenektomii, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie (terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) lub z przeciwwskazaniami do splenektomii.

W ramach analizy uwzględniono 2 opcje określenia populacji refundacyjnej – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (scenariusz II) i przy założeniu zawężenia wskazania refundacyjnego do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, u których inne terapie nie są skuteczne (scenariusz I).

Brak jest danych, na podstawie których można ocenić, u jakiej części pacjentów z populacji docelowej zastosowany zostanie eltrombopag w przypadku jego refundacji. Lek jest dopiero wprowadzany na rynki w innych państwach, ponadto – zarówno zakres (kryteria refundacji), jak i forma finansowania (leczenie dostępne standardowo lub w ramach programu dedykowanego terapii małopłytkowości), nie są identyczne w poszczególnych państwach. W konsekwencji ograniczeń dotyczących możliwości prognozowania rozpowszechnienia w oparciu o historyczne dane sprzedażowe dla eltrombopagu, w analizie przyjęto własne założenie, że łączne rozpowszechnienie terapii innowacyjnych wynosić będzie w sytuacji ich refundacji [REDAKTOWANO]. W analizie wrażliwości testowany był wariant, gdy terapia w programie lekowym dotyczyć będzie wszystkich pacjentów z populacji refundacyjnej (rozpowszechnienie 100%).

Aktualne udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych aktualnie w leczeniu ITP ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów. [1]

Uwzględnione kategorie wydatków obejmują wydatki na leki i ich podanie, diagnostykę i monitorowanie oraz koszty związane z terapią krwawień, które są głównym powikłaniem ITP. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

W opracowaniu nie ujęto wydatków z perspektywy społecznej. Realizacja programu lekowego najprawdopodobniej nie spowoduje istotnych zmian w wydatkach publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Dane dotyczące cen jednostkowych leków i procedur medycznych uzyskano z aktualnie obowiązujących (maj 2011) zarządzeń Prezesa NFZ i obwieszczeń Ministra Zdrowia.

Niniejszą analizę wpływu na budżet przeprowadzono w sposób zgodny z wytycznymi przeprowadzania analiz technologii medycznych AOTM. Dane uwzględnione w analizie zostały odnalezione w ramach przeglądu badań epidemiologicznych indeksowanych w bazie Medline. Analiza jest próbą jak najbardziej wiarygodnego odzwierciedlenia wpływu finansowania eltrombopagu na budżet płatnika przy uwzględnieniu wszystkich odnalezionych wiarygodnych danych.

Wyniki **Populacja**

Liczebność populacji ze wskazaniem do stosowania eltrombopagu oszacowano na [REDACTED] osoby po niepowodzeniu splenektomii i [REDACTED] osób w przypadku, gdy wskazanie rozszerzone jest o osoby z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii. W analizie przyjęto, że terapię eltrombopagiem poddanych będzie [REDACTED] pacjentów ze zdefiniowanej populacji docelowej. Oszacowana przy tym założeniu liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego wynosi ok. [REDACTED] każdego roku w przypadku refundacji ograniczonej do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie i [REDACTED] osób przypadku rozszerzenia populacji docelowej o pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, u których inne leki nie pozwalają na uzyskanie odpowiedniego efektu terapeutycznego.

Wpływ na budżet

W obliczeniach uwzględniono wydatki na leki oraz koszty dodatkowe związane z terapią ITP (koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty związane z krwawieniami).

Aktualne wydatki NFZ na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie oszacowano na ok. [REDACTED] rocznie, natomiast wydatki na populację pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii, nieskutecznie leczonych aktualnie dostępnymi lekami oszacowano na [REDACTED] rocznie. Wydatki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są nieznacznie wyższe i wynoszą odpowiednio [REDACTED] rocznie (pacjenci po splenektomii) i [REDACTED] rocznie (pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii).

Refundacja eltrombopagu w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nieskutecznie leczonych innymi preparatami implikuje [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Łączne [REDACTED]

[REDACTED] NFZ w **scenariuszu prognozowanym I** przeznaczane na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i kolejnych linii terapii oszacowano na ok. [REDACTED] a [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjentów na ok. [REDACTED] rocznie.

Objęcie programem lekowym również pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie implikuje [REDACTED]

[REDACTED] NFZ do poziomu [REDACTED] perspektywie NFZ i pacjentów). Łączne [REDACTED] NFZ w **scenariuszu prognozowanym II** [REDACTED] na pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii po niepowodzeniu innych opcji leczenia oszacowano na ok. [REDACTED] a [REDACTED] NFZ i pacjentów oszacowano na ok. [REDACTED] rocznie.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na [REDACTED] inkrementalnych ma określenie rozpowszechnienia

analizowanej terapii. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z analizowanym wskazaniem zostaną włączeni do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu, średnie roczne [redacted] inkrementalne w perspektywie 3 lat są [redacted] wyznaczone w wariacie podstawowym.

Analizę wpływu rozpowszechnienia ocenianej interwencji na [redacted] inkrementalne uzupełniają wyniki wariantu równoczesnej refundacji eltrombopagu i romiplostymu (przy założeniu równego rozpowszechnienia tych terapii). [redacted] inkrementalnych NFZ przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu i romiplostymu oszacowano na [redacted] w przypadku refundacji nowych terapii w populacji pacjentów po splenektomii (zamiast [redacted] rocznie w przypadku refundacji wyłącznie ELT) oraz [redacted] w wariacie refundacji obejmującym dodatkowo pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony (zamiast [redacted] w wariacie podstawowym). Na [redacted]

Znaczenie dla wyników inkrementalnych uzyskiwanych w analizie ma również techniczne założenie o nieprzerywaniu przez pacjentów terapii eltrombopagiem w przypadku braku jej skuteczności. Przeciętne roczne [redacted] i inkrementalne wyznaczone przy założeniu, że pacjenci stosują analizowany lek w całym ocenianym horyzoncie czasowym wynoszą do ok. [redacted] niż [redacted] wyznaczone w wariacie podstawowym. Pozostałe czynniki zmienności testowane w analizie mają ograniczony wpływ na wyznaczone wyniki inkrementalne.

Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji o wprowadzeniu refundacji ELT w ramach programu lekowego spowoduje [redacted] płatnika. Należy przy tym zaznaczyć, że wprowadzenie refundacji ELT w ramach programu lekowego ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo oraz innowacyjność tego leku, niesie z sobą realną szansę dla osób chorych na oporne postaci ITP, dla których dotychczas nie istniało leczenie celowane.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

Zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym, eltrombopag (ELT) może być stosowany u dorosłych pacjentów z przewlekłą postacią ITP (pierwotna małopłytkowość immunologiczna), po zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do jego wykonania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Wskazanie rejestracyjne pokrywa się z kryteriami włączenia dla projektowanego programu lekowego.

Aktualnie w Polsce w terapii ITP stosowane są następujące opcje terapeutyczne: glikokortykosteroidy (GKS), immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, leki immunosupresyjne, winkrystynę oraz immunoglobulinę anti-D (tylko w ramach badań klinicznych). Wymienione powyżej opcje terapeutyczne, poza immunoglobuliną anti-D, są obecnie finansowane w Polsce przez płatnika publicznego. Jednakże w przypadku rytuksymabu rejestracja nie obejmuje stosowania leku w leczeniu ITP i jego podanie pacjentom z analizowanym wskazaniem wymaga uprzedniej zgody płatnika. [2]

W analizie wpływu na budżet przedstawiono prognozowane [REDAKT] płatnika publicznego oraz pacjentów [REDAKT] w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ramach programu lekowego, jak również aktualne wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów związane z leczeniem ITP w populacji docelowej analizy. Prognozowane rozpowszechnienie eltrombopagu ze względu na brak historycznych danych o zużyciu tej terapii, ustalono w sposób częściowo arbitralny przyjmując, że [REDAKT] pacjentów z populacji docelowej włączona zostanie do programu lekowego (brak danych umożliwiających ocenę tego parametru na podstawie informacji z innych państw). Jednocześnie w ramach analizy wrażliwość przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że rozpowszechnienie ELT w populacji docelowej wynosić będzie 100% (wszyscy pacjenci z określonymi wskazaniami zostaną włączeni do programu lekowego). Rozpowszechnienie stosowanych aktualnie sposobów leczenia wyznaczono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów. [1] Założono, że eltrombopag (i ewentualnie romiplostym) zastępować będzie wszystkie aktualnie stosowane sposoby leczenia, [REDAKT]

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałyby ponieść płatnik oraz pacjenci w przypadku podjęcia decyzji o realizacji programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” zgodnie z projektem tego programu [3]. Populacja objęta terapią obejmować miałyby – w zależności od scenariusza obejmować:

- Pacjentów po zabiegu splenektomii, u których inne terapie (np. glikokortykosteroidy lub immunoglobuliny) nie pozwoliły na uzyskanie dostatecznej odpowiedzi terapeutycznej – Scenariusz I,
- Pacjentów po zabiegu splenektomii, u których inne terapie nie pozwoliły na uzyskanie dostatecznej odpowiedzi terapeutycznej oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii – Scenariusz II.

1.2. Opis jednostki chorobowej

1.2.1. Definicja ITP

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. [4]

1.2.2. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania i rozpowszechnienia ITP nie są jednoznaczne. Według podręcznika „Choroby wewnętrzne” (red. Prof. A. Szczeklik) [1] 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 [5] zapadalność na ITP oszacowano na 3,8 pacjentów na 100 000 PY (pacjento-lata). Natomiast w opublikowanym przeglądzie systematycznym badań epidemiologicznych (Abrahamson 2009 [6]) 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 [7], zapadalność na ITP oszacowano na 3,5/100 000 osób (obliczenia uwzględniały zarówno dorosłych, jak i dzieci).

1.3. Stan aktualny

Zakres opcji terapeutycznych stosowanych aktualnie w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ustalono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w listopadzie 2009 r. wśród 50 lekarzy prowadzących leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, mających pod swoją opieką co najmniej 10 pacjentów rocznie [1]. Obecnie stosowane w Polsce metody leczenia ITP odpowiadają schematom postępowania wymienianym w wytycznych brytyjskich i amerykańskich [8] (z wyjątkiem winblastyny, Campath-1H i mykofenolanu mofetylu, które choć wymieniane są w wytycznych, nie były wskazywane, jako mające zastosowanie

w leczeniu pacjentów z ITP, przez żadnego z ankietowanych lekarzy). Dostępność i zakres refundacji wymienionych przez specjalistów terapii ustalono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [9–15] oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia [16].

Aktualnie stosowanymi w Polsce opcjami farmakoterapeutycznymi w terapii małopłytkowości są:

- glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon),
- immunoglobuliny,
- rytuksymab,
- danazol,
- leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid),
- winkrystyna,
- immunoglobulina anty-D (stosowana wg opinii specjalisty z dziedziny hematologii wyłącznie w badaniach klinicznych).

Do podstawowych metod leczenia małopłytkowości należy również splenektomia. Ze względu na zakres wskazań rejestracyjnych ELT (a także ROM), którym objęci są pacjenci po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu, ten sposób leczenia nie stanowi odniesienia w niniejszym opracowaniu.

Szczegółowa charakterystyka leków stosowanych w terapii ITP przedstawiona została w analizie klinicznej. [4]

Wszystkie wymienione opcje terapeutyczne, poza immunoglobuliną anty-D, są obecnie finansowane w Polsce przez płatnika publicznego. Większość z nich dostępna jest w ramach lecznictwa otwartego, zaś wybrane leki (rytuksymab, immunoglobuliny, winkrystyna, metyloprednizolonu w postaci wlewoń dożylnych) dostępne są tylko w lecznictwie zamkniętym.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów ustalono częstość stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu (przewlekła ITP u pacjentów po nieskutecznym zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniem do usunięcia śledziony). Szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawione zostały w rozdziale 13.7.

1.4. Technologia oceniana

Na terenie Unii Europejskiej eltrombopag (preparat Revolade®) uzyskał rejestrację w dniu 11 marca 2010 roku (EU/1/10/612/001-006) ze wskazaniem do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Preparat Revolade® można również zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. Dnia 11 sierpnia 2009 roku eltrombopag został pozytywnie zaopiniowany przez

EMA (Europejska Agencja Leków), jako lek ze wskazaniem w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (EU/3/07/467) [17].

W Stanach Zjednoczonych eltrombopag zarejestrowany jest pod nazwą Promacta® od 20 listopada 2008 roku. [18]

Eltrombopag nie jest obecnie refundowany w Polsce i jego zastosowanie ograniczone jest wyłącznie do wyjątkowych sytuacji. Dane otrzymane od Zamawiającego dotyczące aktualnych wyników sprzedażowych dla preparatu Revolade® w roku 2012 wskazują, że w bieżącym roku kalendarzowym szpitalom i hurtowniom dostarczono łącznie [redacted] opakowania leku (Tabela 1).

Tabela 1.
Dane sprzedażowe dla preparatu Revolade – rok 2012

Sprzedaż do hurtowni	Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań
Sprzedaż do hurtowni	Opakowania 28 x 25 mg	[redacted]
	Opakowanie 28 x 50 mg	[redacted]
Sprzedaż do szpitali	Opakowania 28 x 25 mg	[redacted]
	Opakowanie 28 x 50 mg	[redacted]

W związku z brakiem systemowej refundacji eltrombopagu, pacjenci leczeni w szpitalach nie mają możliwości stosowania leku w ramach długoterminowej terapii. Wydaje się, że preparat jest zatem stosowany jako doraźna interwencja w celu jednorazowego podniesienia poziomu płytek we krwi w przypadku skrajnie niskiego ich poziomu lub na przykład w ramach przygotowania do zabiegu. Trudno jest ocenić, w jakim schemacie lek jest podawany w takich sytuacjach. Na potrzeby oszacowania skali aktualnego rozpowszechnienia leku przyjęto, że w celu jednorazowego podniesienia poziomu płytek preparat stosowany jest przez 2 tygodnie (w badaniach klinicznych większość pacjentów po tym czasie uzyskało właściwy efekt terapeutyczny; 14 dni to ponadto mediana czasu hospitalizacji w grupie JGP, która mogłaby mieć zastosowanie dla takiej interwencji – S05: „zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni”). Przy założeniu standardowej początkowej dawki eltrombopagu (50 mg dziennie [17]), wielkość sprzedaży szpitalnej wskazuje, że preparat Revolade® mógł być zastosowany w ramach doraźnych interwencji w ok. [redacted] przypadkach w roku 2012 (prawdopodobnie jednak u części pacjentów z nawracającym skrajnie niskim poziomem płytek zastosowano więcej niż jeden dwutygodniowy cykl podawania leku). Lek dostarczony do hurtowni mógł być stosowany zarówno w schematach zbliżonych do założonego charakteru interwencji szpitalnej – wówczas możliwe było przeprowadzenie maksymalnie [redacted] dwutygodniowych cykli podania leku w początkowej dawce, jak i mógł być stosowany długoterminowo przez pacjentów samodzielnie finansujących swoją terapię – wówczas wielkość sprzedaży wskazuje na możliwość prowadzenia systematycznego leczenia [redacted] w roku 2012.

1.5. Założenia analizy

W analizie wpływu na budżet wyznaczono wydatki związane z aktualnie stosowanymi w Polsce lekami stosowanymi w terapii pacjentów z oporną postacią ITP (scenariusz aktualny I – pacjenci po niepowodzeniu splenektomii, scenariusz aktualny II – pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii), wydatki, które związane są z ewentualną realizacją programu lekowego leczenia opornych postaci ITP na podstawie projektu tego programu (scenariusz prognozowany I i II), a także wyznaczono wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między odpowiednimi scenariuszami prognozowanymi a aktualnymi. Powyższe koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci).

W analizie założono pełne finansowanie przez płatnika publicznego świadczeń wynikających z realizacji programu lekowego według analizowanego projektu [3, 19].

Populację docelową określono na podstawie kryteriów kwalifikacji określonych w projekcie programu leczenia opornych postaci ITP. Kryteria kwalifikacji do programu są zgodne z wskazaniami rejestracyjnymi ELT.

Prognoza wydatków płatnika publicznego i pacjentów przeprowadzona została w oparciu o oszacowania liczebności populacji zestawione z danymi o koszcie poszczególnych terapii – eltrombopagu oraz aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych. Rozpowszechnienie aktualnie refundowanych terapii określone zostało na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii. Prognoza rozpowszechnienia eltrombopagu w ramach programu lekowego oparta została o częściowo arbitralne założenia (element analizowany w analizie wrażliwości).

Ceny jednostkowe preparatów ELT uzyskano od Zamawiającego. Cenę jednostkową opakowania Nplate (jedyne zarejestrowany w Polsce preparat ROM) ustalono na podstawie danych z [REDACTED] (określenie odpłatności za ROM wykorzystywane jest w ramach analizy wrażliwości dla założenia równoczesnej refundacji ELT i ROM). Ceny jednostkowe pozostałych preparatów uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia i zarządzeń Prezesa NFZ. Zestawienie źródeł danych zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Dane źródłowe uwzględnione w analizie

Parametr	Źródło
Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych opcji leczenia	Badanie ankietowe
Rozpowszechnienie terapii innowacyjnych	Założenia własne
Koszty	Zamawiający, dane NFZ i MZ [9–16, 22–27], przetargi szpitalne [20, 21]

Koszt leczenia działań niepożądanych indukowanych zastosowaniem poszczególnych opcji leczenia jest trudny do oszacowania. Wynika to zarówno z bardzo indywidualnych reakcji pacjentów na poszczególne terapie (w tym – leczenie stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi) oraz z faktu, że wiele działań niepożądanych ujawnia się w wieloletniej perspektywie. Ze względu na fakt, że wyniki opublikowanych do tej pory badań klinicznych wskazują, że działania niepożądane ELT są w większości przypadków przejściowe i dotyczą głównie momentu inicjacji terapii, w odróżnieniu od poważnych konsekwencji wieloletniego leczenia GKS lub immunosupresji [4, 8], uproszczenie polegające na pominięciu kosztów działań niepożądanych można uznać za założenie konserwatywne.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z opornymi postaciami pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po zabiegu splenektomii, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie (terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) lub pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii. Populacja docelowa określona została zgodnie z projektem programu lekowego dla analizowanej interwencji [19] i zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla ELT i ROM.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej w programie lekowym uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów, u których splenektomia jest przeciwwskazana (w odniesieniu do liczby pacjentów poddawanych zabiegowi),
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

W tabeli poniżej przedstawione zostały oszacowania liczebności populacji docelowej na lata [REDACTED] [REDACTED]. Szczegółowe obliczenia oraz analiza źródeł danych przedstawione zostały w aneksie.

W analizie uwzględnione zostały 2 opcje dookreślenia populacji refundacyjnej: - zgodnie z określeniem populacji docelowej i po zawężeniu grupy osób kwalifikujących się do refundacji do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Tabela 3
Oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata 2013–2015

Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci po splenektomii (Scenariusz I)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja całkowita (Scenariusz II)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.2. Interwencja oceniana – eltrombopag (Revolade®)

Revolade® jest lekiem doustnym, w którego skład wchodzi substancja czynna eltrombopag. ELT oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora dla trombopoetyny i inicjuje kaskady

sygnałowe prowadzące do proliferacji i różnicowania megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. Działanie ELT służy pobudzeniu układu płytkotwórczego. [4]

Produkt leczniczy Revolade został zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. [4]

Leczenie eltrombopagiem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem zakresie hematologii. Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego ($>50\ 000/\mu\text{l}$). Lek podawany jest doustnie. Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg na dobę. [4]

Bardziej szczegółowy opis badanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [8] oraz analizie efektywności klinicznej [4].

Interwencje alternatywne

Do aktualnie dostępnych w Polsce silnych opioidów należą glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon), immunoglobuliny, rytuksymab (stosowany poza wskazaniem), danazol, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid), winkrystyna oraz – w ramach badań klinicznych - immunoglobulina anty-D.

Interwencją alternatywną dla ELT jest ponadto ROM, który w ramach projektowanego programu lekowego terapii opornych postaci ITP stanowi wraz z ELT równorzędną opcję terapeutyczną.

Szczegółowe charakterystyki wyżej wymienionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [8].

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że eltrombopag będzie finansowany przez NFZ począwszy od [REDAKTOWANE]. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika oraz pacjentów przedstawiono w okresie 3 lat kalendarzowych [REDAKTOWANE].

2.6. Kategorie kosztowe

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (eltrombopag leki obecnie stosowane oraz – ewentualnie – romiplostym),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania skutków leczenia,
- koszty leczenia krwawień.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

2.7. Charakterystyka populacji docelowej

Masa i powierzchnia ciała

W analizie przyjęto następujące założenia odnośnie masy i powierzchni ciała pacjentów:

- średnia masa ciała pacjentów [REDAKTOWANE]
- średnia powierzchnia ciała pacjentów [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

2.8. Rozpowszechnienie obecnie stosowanych sposobów leczenia

Rozpowszechnienie obecnie stosowanych sposobów leczenia ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę [REDAKTOWANE] [1]. Sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 13.7.

2.9. Rozpowszechnienie terapii w ramach programu lekowego

Prognozowanie rozpowszechnienia terapii innowacyjnych w leczeniu opornych postaci ITP obarczone znacznymi trudnościami. Dane o rozpowszechnieniu terapii na rynkach w Europie są bardzo ograniczone.

W tej sytuacji ocenę rozpowszechnienia eltrombopagu w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie założeń własnych. Przyjęto, że terapia zastosowana będzie u [REDAKTOR] pacjentów z populacji docelowej, natomiast w ramach analizy wrażliwości założono, że rozpowszechnienie terapii będzie wynosić 100%.

W tabeli poniżej zamieszczone zostało prognozowane rozpowszechnienie terapii w ramach programu lekowego dla podstawowego scenariusza analizy.

Tabela 4.
Prognozowane rozpowszechnienie leku

Parametr	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
Prognozowane rozpowszechnienie terapii w programie lekowym	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

*dotyczy drugiej połowy roku

2.10. Dawkowanie leków

Dawkowanie ELT oraz dawkowanie ROM (dotyczy obliczeń w ramach analizy wrażliwości) ustalone zostało w oparciu o dane z badań dotyczących stosowania tych interwencji.

Schematy dawkowania aktualnie stosowanych leków oparto o informacje uzyskane podczas rozmowy ze specjalistą z dziedziny hematologii [2], algorytmy leczenia przedstawione w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29], charakterystyki produktów leczniczych, dawki DDD oraz w odniesieniu do wytycznych brytyjskich odnośnie postępowania w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [30]. Wykorzystano ponadto dane z badań dotyczących stosowania konkretnych opcji terapeutycznych [31–36].

2.11. Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały koszty leków i ich podania oraz koszty monitorowania choroby a także koszty związane z ciężkimi krwawieniami (krwawienia poziomu WHO 3 i WHO 4).

2.11.1. Aktualnie refundowane terapie

Roczne koszty terapii poszczególnymi preparatami refundowanymi obecnie zestawione zostały w tabeli poniżej. Szczegółowy opis danych kosztowych oraz analiza źródeł tych danych znajdują się w aneksie (13.8).

Tabela 5.
Roczne koszty terapii implementowane w analizie wpływ na budżet

Terapia	Roczny koszt terapii - NFZ [zł]	Roczny koszt terapii – NFZ + pacjenci [zł]
Danazol	0	1 355
Prednizon	90	136
Metylprednizolon	3 497	3 601
Danazol + GKS	90	1 491
Rytuksymab	26 645	26 645
Immunosupresyjne*	2 080	2 166
Immunoglobuliny	43 940	43 940
Winkrystyna	10 403	10 403

*inne niż GKS i rytuksymab

2.11.2. Leki innowacyjne (eltrombopag, romiplostym)

Z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej uzyskano dane pozwalające na oszacowanie średniego kosztu terapii eltrombopagiem i romiplostymem w 3-letnim horyzoncie czasowym. Na koszt ten składa się:

- koszt eltrombopagu (odpowiednio romiplostymu) stosowanego przez pewną część okresu 3-letniego (której długość zależy od efektywności leku),
- koszt terapii standardowej (średni koszt zastosowania aktualnie refundowanych interwencji) stosowanych przez pozostałą część 3-letniego horyzontu czasowego.

Roczny koszt stosowania terapii innowacyjnych (eltrombopag, romiplostym) przyjęto na poziomie 1/3 uzyskanych kosztów terapii w horyzoncie 3-letnim.

W rozdziałach 2.11.2.1 i 2.11.2.2 przedstawiono przyjęte w analizie założenia dotyczące dawkowania i kosztów jednostkowych leków oraz wyznaczone na ich podstawie roczne koszty terapii dla poszczególnych wariantów.

2.11.2.1. Eltrombopag

Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu zostało ustalone [REDACTED]

[REDACTED]

Koszt terapii

Preparat Revolade® jest jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym substancję czynną eltrombopag. Dane kosztowe dotyczące preparatu Revolade uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

Na podstawie materiałów dostarczonych przez Zamawiającego w zakresie schematów dawkowania w badaniu RAISE (dane niepublikowane [64]) ustalono średnią dzienną dawkę ELT. Przyjęto, że dawka ta wynosi [REDACTED]. 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 6).

Tabela 6.
Revolade – charakterystyka i koszt opakowań

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

*przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%

Tabela 7.
Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)

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

Oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii eltrombopagiem przeprowadzono w oparciu o dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [38].

Wartość średniego rocznego kosztu terapii eltrombopagiem wyznaczono na podstawie danych uzyskanych z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [38] – średniego czasu trwania terapii eltrombopagiem w 3 letnim horyzoncie czasowym w subpopulacjach po splenektomii i z przeciwwskazaniem do jej przeprowadzenia. Średni roczny czas trwania terapii wyznaczono, jako 1/3 część jego wartości z 3 letniego horyzontu czasowego (zgodnie z założeniem przedstawionym w rozdziale 2.11.2). Wyznaczony w ten sposób estymator długości czasu stosowania ELT przemnożono przez odpowiednią daną kosztową (Tabela 8).

Tabela 8.
Obliczenia średniego kosztu terapii ELT (koszt leku przy założeniu porzucania terapii przez pacjentów)

Subpopulacje	Średni koszt dawki	Przeciętna długość terapii rocznie*	Średni koszt terapii rocznej
po splenektomii	■	■	■
z przeciwwskazaniami do splenektomii	■	■	■

* dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej

Wyznaczenie średniego kosztu terapii eltrombopagiem z uwzględnieniem porzucania tej terapii wymagało dodatkowo uwzględnienia kosztów stosowania kolejnych linii terapii. Założono, że pacjenci, u których terapia ELT nie pozwoli na uzyskanie właściwej odpowiedzi, przez cały okres dopełniający horyzont analizy stosować będą terapię standardową o koszcie równym średniemu kosztowi aktualnie wykorzystywanych terapii (oddzielnie dla pacjentów po splenektomii i z przeciwwskazaniami do zabiegu). Charakteryzowana składowa kosztów, podobnie jak w przypadku kosztu samego preparatu Revolade przeskalowana została równomiernie na 3 lata stanowiące horyzont analizy (Tabela 9).

Tabela 9.
Średnie koszty dodatkowych linii terapii po niepowodzeniu leczenia terapią eltrombopagiem

Subpopulacja	Średnia długość terapii rocznie*	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjenci
SPL	■	■	■
NSPL	■	■	■

* w przypadku współpłacenia przez pacjenta za leki

** dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej

2.11.2.2. Romiplostym

Dawkowanie

Średnia dawka została wyznaczona odrębnie dla populacji pacjentów po splenektomii i osób, u których nie przeprowadzono zabiegu na podstawie danych z ■
Szczegółowa analiza dawkowania romiplostymu zamieszczona została w analizie ekonomicznej [38]

Należy zwrócić uwagę, że dawki ROM mogą potencjalnie znacznie przewyższać wartości zaimplementowane w analizie. W projekcie programu terapeutycznego [19] 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).

Tabela 10.
Romiplostym – dawkowanie

Grupa pacjentów	Średnia dawka na kg masy ciała	Masa ciała	Średnia jednorazowa dawka	Liczba cykli na rok
SPL	██████	██████	██████	52
NSPL	██████	██████	██████	52

*założenie wariantu podstawowego analizy

Koszt terapii

Obliczenia kosztów terapii z zastosowaniem preparatu Nplate (jedyne zarejestrowane w Polsce preparaty zawierające substancję czynną romiplostym) opracowano na podstawie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o wyniki ██████████
██████████ opisane w analizie ekonomicznej [38]

Tabela 11.
Nplate – charakterystyka i koszt opakowania

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Nplate	roztwór do iniekcji	250 mcg	██████	██████

*przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%

Tabela 12.
Romiplostym – oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)

Preparat	Populacja	Przyjmowana dawka	Koszt dawki	Liczba dawek na rok	Koszt roczny
Nplate®	SPL	██████	██████	52	██████
	NSPL	██████	██████	52	██████

Oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii romiplostymem przeprowadzono w oparciu o dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [38].

Uzyskaną z modelu wartość średniego czasu trwania terapii romiplostymem w 3 letnim horyzoncie czasowym w subpopulacjach po splenektomii i z przeciwwskazaniem do jej przeprowadzenia przeliczono na średnie roczne czasy trwania terapii w poszczególnych subpopulacjach ustalając jego wartość, jako 1/3 odpowiednich wartości przy 3 letnim horyzoncie czasowym (zgodnie z założeniem przedstawionym w rozdziale 2.11.2). Zestawienie wartości kosztowych dla obliczeń zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Obliczenia średniego kosztu terapii romiplostymem (koszt leku przy założeniu porzucania terapii przez pacjentów)

Subpopulacje	Średnia dawka romiplostymu	Średni koszt dawki	Średnia długość terapii rocznie [tygodnie]	Średni koszt terapii rocznej
SPL	██████	████	████	████████
NSPL	██████	████	████	████████

* dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej

Wyznaczenie średniego kosztu terapii romiplostymem z uwzględnieniem porzucania tej terapii wymagało dodatkowo uwzględnienia kosztów kolejnych linii terapii. W tym celu z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej uzyskano dla poszczególnych subpopulacji koszty stosowania kolejnej linii terapii (przy założeniu, że jej koszt to średni koszt terapii aktualnie stosowanymi interwencjami). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Średnie koszty dodatkowych linii terapii po niepowodzeniu leczenia terapią romiplostymem

Subpopulacja	Średnia długość terapii rocznie* [tyg.]	Koszt NFZ [zł]	Koszt NFZ + pacjenci
SPL	████	██████	██████
NSPL	████	██████	██████

* w przypadku współpłacenia przez pacjenta za leki

** dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej

2.11.2.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono średni koszt eltrombopagu i romiplostymu na pacjenta w kolejnych latach dla poszczególnych podpopulacji przy założeniach scenariusza podstawowego (Tabela 15).

Tabela 15
Koszty roczne terapii lekami innowacyjnymi (założenia scenariusza podstawowego)

Interwencja	Kategoria kosztowa	Koszt roczny NFZ [zł]	Koszt roczny NFZ + pacjenci [zł]
Pacjenci po splenektomii			
ELT	Leczenie w programie	██████	██████
	Pozostałe leki	████	████
ROM	Leczenie w programie	██████	██████
	Pozostałe leki	████	████
Pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii			
ELT	Leczenie w programie	██████	██████
	Pozostałe leki	████	████
ROM	Leczenie w programie	██████	██████
	Pozostałe leki	████	████

2.11.3. Występowanie i koszty krwawień

Liczbę poważnych krwawień (krwawienia w stopniu 3 lub 4 wg skali WHO (Światowa Organizacja Zdrowia)) w ciągu roku w przeliczeniu na 1 pacjenta uzyskano z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [38]. Ocena częstości występowania powikłań ITP przeprowadzona została oddzielnie dla ELT, ROM i terapii standardowej. Przyjęto, że częstość występowania krwawień w trakcie stosowania wszystkich interwencji różnych od ELT i ROM odpowiada efektywności terapii standardowej zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [38] (dane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [38]). Koszty związane z wystąpieniem u pacjentów poważnych krwawień uzyskano z analizy ekonomicznej [38].

2.12. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika oraz pacjentów w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia przeprowadzenie zarówno jednokierunkowej, jak również wielokierunkowej analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w programie MS Excel 2007.

2.13. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- Zdefiniowano populację docelową dla ELT:
Jako pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i braku dostatecznej odpowiedzi na inne terapie (Scenariusz I)
Jako pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i braku dostatecznej odpowiedzi na inne terapie lub z przeciwwskazaniami do splenektomii (Scenariusz II).
- Oszacowano liczebność populacji docelowej na podstawie danych z [REDACTED]
Szczegółowy opis kalkulacji populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 13.1. Przyjęto upraszczająco, że liczba pacjentów w populacji docelowej jest stała w okresie analizy.
- Określono koszty terapii eltrombopagiem i koszty pozostałych schematów leczenia ITP.
- Obliczono przewidywane wydatki z perspektywy płatnika oraz poszerzonej perspektywy płatnika w latach [REDACTED] dla następujących scenariuszy:
aktualnych – przy założeniu, że nie będzie realizowany żaden program lekowy leczenia opornych postaci ITP, a dostępność i rozpowszechnienie aktualnie stosowanych interwencji pozostanie stała w analizowanym okresie (wydatki obliczono dla 2 populacji – pacjentów po niepowodzeniu splenektomii – scenariusz aktualny I i pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii – scenariusz aktualny II),

prognozowanego I – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o realizacji programu lekowego terapii opornych postaci ITP w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu splenektomii,

prognozowanego II – założeniu refundacji w populacji pacjentów po splenektomii oraz w populacji pacjentów po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii.

- Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach prognozowanych a wydatkami w odpowiadających im scenariuszach aktualnych. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika publicznego lub NFZ i pacjentów łącznie. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika publicznego lub NFZ i pacjentów łącznie.
- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością wyników.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET – SCENARIUSZ I

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizy wpływu na budżet dla scenariuszy aktualnego (brak refundacji ELT) i prognozowanego (przy założeniu refundacji ELT od [REDAKTOWANO] ramach programu lekowego) przy założeniu, że eltrombopag refundowany będzie w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i braku dostatecznej odpowiedzi na inne terapie. Przyjęto, że eltrombopag będzie zastępował [REDAKTOWANO] wszystkie aktualnie stosowane przez pacjentów z tej populacji opcje terapeutyczne a także, że jego rozpowszechnienie będzie wynosić w pierwszych trzech latach refundacji [REDAKTOWANO]

3.1. Scenariusz aktualny I

3.1.1. Populacja

W tabeli poniżej (Tabela 16) przedstawione zostały prognozowane liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem leczonych poszczególnymi terapiami w latach [REDAKTOWANO] w przypadku niepodjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych.

Tabela 16.
Populacja docelowa – terapie stosowane w scenariuszu aktualnym I

Terapia	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
ELT*	0	0	0
ROM	0	0	0
Danazol	█	█	█
Prednizon	█	█	█
Metylprednizolon	█	█	█
Danazol + GKS	█	█	█
Rytuksymab	█	█	█
Immunosupresyjne*	█	█	█
IVIG	█	█	█
Pozostałe	█	█	█
Łącznie	█	█	█

*wartość średnia w perspektywie roku, lek dostępny od lipca 2012 **inne niż GKS i rytuksymab

3.1.2. Wydatki

W scenariuszu aktualnym, czyli w przypadku braku realizacji programu lekowego leczenia opornych postaci ITP, wydatki płatnika na leki stosowane przez pacjentów po niepowodzeniu splenektomii w analizowanym wskazaniu oszacowano na około [REDACTED] rocznie w latach [REDACTED]. Przy uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wydatki płatnika mogą wynieść w każdego roku ok. [REDACTED] (Tabela 17).

W scenariuszu aktualnym, czyli w przypadku braku realizacji programu lekowego leczenia opornych postaci ITP, łączne wydatki NFZ i pacjentów na leki stosowane przez pacjentów po niepowodzeniu splenektomii w analizowanym wskazaniu oszacowano około [REDACTED] każdego roku w latach [REDACTED]. Przy uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wydatki NFZ i pacjentów oszacowane wydatki wynoszą [REDACTED] rocznie (Tabela 17).

Tabela 17
Wydatki płatnika w latach [REDACTED] w scenariuszu aktualnym

Kategoria	Terapia	NFZ			NFZ + pacjenci		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki [REDACTED]	ELT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Danazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Prednizon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Metyloprednizolon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Danazol + GKS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Immunosupresyjne*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IVIG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Realizacja świadczeń [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Krwawienia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*inne niż GKS i rytuksymab

3.2. Scenariusz prognozowany I

3.2.1. Populacja

W tabeli poniżej (Tabela 18) przedstawione zostały prognozowane liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem (pierwotna małopłytkowość immunologiczna u osób opornych na inne terapie) leczonych poszczególnymi terapiami w latach [REDACTED] w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ELT ze środków publicznych.

Przy założeniach zaimplementowanych w analizie, każdego roku w programie lekowym leczonych będzie leczenia ITP z zastosowaniem preparatu Revolade będzie [REDACTED] pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Tabela 18.
Populacja docelowa – terapie stosowane w latach [REDACTED] w scenariuszu prognozowanym

Terapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ROM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Danazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prednizon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Metylprednizolon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Danazol + GKS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Immunosupresyjne*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IVIG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*inne niż GKS i rytuksymab

**niespójności w wynikach są rezultatem zaokrągleń (wyniki w tabeli prezentowane są w zaokrągleniu do wartości całkowitych, podczas gdy obliczenia przeprowadzone zostały przy uwzględnieniu dokładnych wartości wynikających z estymacji udziałów poszczególnych leków i liczebności populacji)

3.2.2. Wydatki

W scenariuszu prognozowanym wydatki NFZ na eltrombopag stosowany przez pacjentów po niepowodzeniu splenektomii w latach [REDACTED] oszacowano na [REDACTED] rocznie. Pozostałe terapie stosowane u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii związane są z wydatkiem z perspektywy NFZ oszacowanym na [REDACTED] rocznie. Całkowite wydatki NFZ na leki stosowane w analizowanym wskazaniu oszacowano na ok. [REDACTED] każdego roku w analizowanym okresie.

Po uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wyznaczone w analizie wydatki na terapię pacjentów po

niepowodzeniu splenektomii z perspektywy NFZ wynoszą w latach [redacted] ok. [redacted] rocznie (Tabela 19).

W scenariuszu prognozowanym wydatki NFZ i pacjentów na eltrombopag stosowany po niepowodzeniu splenektomii w latach [redacted] oszacowano na [redacted] rocznie, natomiast na pozostałe terapie na [redacted] rocznie, co oznacza że łączny koszt stosowanych leków wynosi [redacted] rocznie.

Po uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wyznaczone w analizie wydatki na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów wynoszą w latach [redacted] ok. [redacted] rocznie (Tabela 19).

Tabela 19.
Wydatki płatnika w latach [redacted] w scenariuszu prognozowanym

Kategoria	Terapia	NFZ			NFZ + pacjenci		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leki [redacted]	ELT	[redacted]					
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						
Realizacja świadczeń [redacted]	ELT						
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						
Krwawienia [redacted]	ELT						
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						
Razem [redacted]	ELT						
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						

*inne niż GKS i rytuksymab

Prognozowany wzrost wydatków po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych eltrombopag, w stosunku do wydatków w scenariuszu aktualnym wynosi ok. [redacted] rocznie w latach [redacted] 5 (dla obu analizowanych perspektyw). Zmiany wydatków w podziale na poszczególne kategorie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Inkrementalne wydatki płatnika w latach [redacted]

Kategoria	NFZ				NFZ + pacjenci			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leki [redacted]	[redacted]							
Realizacja świadczeń [redacted]	[redacted]							
Krwawienia [redacted]	[redacted]							
Suma [redacted]	[redacted]							

4. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET – SCENARIUSZ II

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizy wpływu na budżet dla scenariuszy aktualnego (brak refundacji ELT) i prognozowanego (przy założeniu refundacji ELT od [REDAKTOWANE] roku w ramach programu lekowego) przy założeniu, że eltrombopag refundowany będzie w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i braku dostatecznej odpowiedzi na inne terapie lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, u których inne terapie okazały się nieskuteczne. Przyjęto, że eltrombopag będzie zastępował [REDAKTOWANE] wszystkie aktualnie stosowane przez pacjentów z tej populacji opcje terapeutyczne a także, że jego rozpowszechnienie będzie wynosić w pierwszych trzech latach refundacji [REDAKTOWANE].

4.1. Scenariusz aktualny II

4.1.1. Populacja

W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawione zostały prognozowane liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem leczonych poszczególnymi terapiami w latach [REDAKTOWANE] w przypadku niepodjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych. Przedstawione wyniki obejmują łącznie populację pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii i po niepowodzeniu zabiegu usunięcia śledziony.

Tabela 21.
Populacja docelowa – terapie stosowane w scenariuszu aktualnym I

Terapia	Liczba pacjentów
ELT*	0
ROM	0
Danazol	█
Prednizon	█
Metylprednizolon	█
Danazol + GKS	█
Rytuksymab	█
Immunosupresyjne*	█
IVIG	█
Pozostałe	█
Łącznie	█

**inne niż GKS i rytuksymab

4.1.2. Wydatki

W scenariuszu aktualnym, czyli w przypadku braku realizacji programu lekowego leczenia opornych postaci ITP, wydatki płatnika na leki stosowane przez pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony w analizowanym wskazaniu oszacowano na około [redacted] rocznie w latach [redacted]. Przy uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wydatki płatnika mogą wynieść w każdym roku [redacted] (Tabela 22).

W scenariuszu aktualnym, czyli w przypadku braku realizacji programu lekowego leczenia opornych postaci ITP, łączne wydatki NFZ i pacjentów na leki stosowane przez pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii w analizowanym wskazaniu wynosić będą w latach [redacted] [redacted] każdego roku około [redacted]. Przy uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wydatki NFZ i pacjentów oszacowano na ok. [redacted] każdego roku (Tabela 22).

Tabela 22
Wydatki płatnika w latach [redacted] w scenariuszu aktualnym II

Kategoria	Terapia	NFZ			NFZ + pacjenci		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lek [redacted]	ELT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Danazol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Prednizon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Metylprednizolon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Immunosupresyjne*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Realizacja świadczeń [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Krwawienia [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*inne niż GKS i rytuksymab

4.2. Scenariusz prognozowany II

4.2.1. Populacja

W tabeli poniżej (Tabela 23) przedstawione zostały prognozowane liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem (pierwotna małopłytkowość immunologiczna u osób opornych na inne terapie) leczonych poszczególnymi terapiami w latach [REDACTED] w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ELT ze środków publicznych.

Przy założeniach zaimplementowanych w analizie, każdego roku w programie lekowym leczonych będzie leczenia ITP z zastosowaniem preparatu Revolade będzie [REDACTED] pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Tabela 23.
Populacja docelowa – terapie stosowane w latach [REDACTED] 5 w scenariuszu prognozowanym

Terapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ROM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Danazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prednizon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Metylprednizolon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Danazol + GKS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Immunosupresyjne*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IVIG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*inne niż GKS i rytuksymab

**niespójności w wynikach są rezultatem zaokrągleń (wyniki w tabeli prezentowane są w zaokrągleniu do wartości całkowitych, podczas gdy obliczenia przeprowadzone zostały przy uwzględnieniu dokładnych wartości wynikających z estymacji udziałów poszczególnych leków i liczebności populacji)

4.2.2. Wydatki

W scenariuszu prognozowanym wydatki NFZ na eltrombopag stosowany przez pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii w latach [REDACTED] oszacowano na [REDACTED] rocznie. Pozostałe terapie stosowane w tej grupie związane są z wydatkiem z perspektywy NFZ oszacowanym na [REDACTED] rocznie. Całkowite wydatki NFZ na leki stosowane w analizowanym wskazaniu oszacowano na ok. [REDACTED] każdego roku w analizowanym okresie.

Po uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wyznaczone w analizie wydatki na terapię pacjentów po

niepowodzeniu splenektomii z perspektywy NFZ wynoszą w latach [redacted] ok. [redacted] rocznie (Tabela 24).

W scenariuszu prognozowanym wydatki NFZ i pacjentów na eltrombopag stosowany po niepowodzeniu lub przy przeciwwskazaniach do splenektomii w latach [redacted] oszacowano na [redacted] rocznie, natomiast na pozostałe terapie na [redacted] rocznie, co oznacza że obliczony łączny koszt stosowanych leków wynosi [redacted] rocznie.

Po uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z terapią (monitorowanie terapii, leczenie związane z poważnymi krwawieniami) wyznaczone w analizie wydatki na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziona z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów wynoszą w latach [redacted] ok. [redacted] rocznie (Tabela 19).

Tabela 24.
Wydatki płatnika w latach [redacted] w scenariuszu prognozowanym

Kategoria	Terapia	NFZ			NFZ + pacjenci		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lek [redacted]	ELT	[redacted]					
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						
Realizacja świadczeń [redacted]	ELT						
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						
Krwawienia [redacted]	ELT						
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						
Razem [redacted]	ELT						
	Pozostałe terapie						
	Łącznie						

*inne niż GKS i rytuksymab

Prognozowany [redacted] po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych eltrombopag, w stosunku do wydatków w scenariuszu aktualnym, w zależności od analizowanej perspektywy ok. [redacted] zł rocznie w latach [redacted] Zmiany wydatków w podziale na poszczególne kategorie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Inkrementalne [redacted] płatnika w latach [redacted]

Kategoria	NFZ				NFZ + pacjenci		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leki [redacted]	[redacted]						
Realizacja świadczeń [redacted]	[redacted]						
Krwawienia [redacted]	[redacted]						
Suma [redacted]	[redacted]						

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika oraz pacjentów (współpłacenie za leki), jeśli zmianie podlegają będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- Oszacowania chorobowości (wariant A)
- odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii (wariant B),
- rozpowszechnienie eltrombopagu (wariant C),
- udziały leków innowacyjnych w części rynku przez nie zajętej (wariant D),
- porzucanie terapii w programie lekowym (wariant E),
- dawkowanie eltrombopagu (wariant F),
- zakres stosowanych alternatywnie terapii (wariant G),
- liczba kursów podania immunoglobulin w ciągu roku (wariant H).

Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym analizy wpływu na budżet po ustawieniu odpowiednich opcji analizy.

W tabeli poniżej (Tabela 26) przedstawiono założenia oraz charakterystykę poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Główne wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne dla całej populacji (pacjentów po splenektomii i z przeciwwskazaniami do splenektomii) zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 26.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant / Opcja	Wartość / opis		
Chorobowość	Wariant A0	████████████████████		
	Wariant A1	██████████████████		
	Wariant A2	████████████████████		
Odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii	Wariant B0	██		
	Wariant B1	██		
	Wariant B2	██		
Rozpowszechnienie terapii innowacyjnych	Rok	██	██	██
	Wariant C0	██	██	██
	Wariant C1	100%	100%	100%
Odsetki pacjentów leczonych terapiami innowacyjnymi	Lek	Eltrombopag		Romiplostym
	Wariant D0	██	██	
	Wariant D1	██	██	
Porzucanie terapii	Wariant E0	Porzucanie terapii ELT zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej		
	Wariant E1	Pacjenci nie porzucają terapii		
Dawkowanie eltrombopagu	Wariant F0	Dawkowanie z badania RAISE ██████████		
	Wariant F1	Wszyscy pacjenci przyjmują dawkę ██████████		
	Wariant F2	Dawkowanie z badania ██████████		
Stosowanie alternatywnych interwencji	Wariant G0	Schematy stosowane zgodnie z wynkami ankiety		
	Wariant G1	Stosowanie wyłącznie terapii refundowanych		
Stosowanie immunoglobulin	Wariant H0	Podanie immunoglobulin raz do roku		
	Wariant H1	Podanie immunoglobulin 4 razy do roku*		

*analogicznie do analizy NICE [39]

Tabela 27.
Roczne inkrementalne [redacted] płatnika – analiza wrażliwości

Wariant / Opcja	Scenariusz I		Scenariusz II	
	NFZ [tys. zł]	NFZ + pacjenci [tys. zł]	NFZ [tys. zł]	NFZ + pacjenci [tys. zł]
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant B2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant D1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant E1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant F1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant G1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant H1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ma określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z analizowanym wskazaniem zostaną włączeni do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu, średnie roczne wydatki inkrementalne w perspektywie 3 lat są [redacted] w wariantcie podstawowym. Ze względu na charakter dystrybucji preparatu i prawdopodobne ograniczenia w kwalifikacji pacjentów do terapii w ramach programu lekowego, założenie o zastosowaniu leku u 100% pacjentów w populacji docelowej jest jednak mało prawdopodobne. Analizę wpływu rozpowszechnienia ocenianej interwencji na wydatki inkrementalne uzupełniają wyniki wariantu równoczesnej refundacji eltrombopagu i romiplostym. Ograniczenie rozpowszechnienia eltrombopagu kosztem wprowadzenia jednocześnie finansowania romiplostymu wiąże się ze [redacted] [redacted] o ok. [redacted] w stosunku do [redacted] z wariantu z refundacją wyłącznie eltrombopagu [redacted] [38]). Wzrost wydatków inkrementalnych NFZ przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu i romiplostymu oszacowano na [redacted] zł w przypadku refundacji nowych terapii w populacji pacjentów po splenektomii (zamiast [redacted] rocznie w przypadku refundacji wyłącznie ELT) oraz [redacted] zł w wariantcie refundacji obejmującym dodatkowo pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony (zamiast [redacted] zł w wariantcie podstawowym). Na [redacted] inkrementalnych NFZ ma wpływ przede wszystkim [redacted]. W scenariuszu prognozowanym I (pacjenci po splenektomii) wydatki na leki [redacted] przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu (kwota refundacji eltrombopagu w wysokości [redacted] przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu i romiplostymu (kwota refundacji eltrombopagu w wysokości [redacted] i kwota refundacji romiplostymu w wysokości [redacted] natomiast w w scenariuszu prognozowanym II wydatki na leki [redacted] przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu (kwota refundacji eltrombopagu w wysokości [redacted] przy realizacji programu lekowego

dla eltrombopagu i romiplostymu (kwota refundacji eltrombopagu w wysokości [REDACTED] i kwota refundacji romiplostymu w wysokości [REDACTED]). Szczegółowe wartości przedstawiane są w aplikacji obliczeniowej po ustawieniu odpowiednich opcji.

Znaczenie dla wyników inkrementalnych uzyskiwanych w analizie ma również techniczne założenie o nieprzerywaniu przez pacjentów terapii eltrombopagiem w przypadku braku jej skuteczności. Przeciętne roczne wydatki inkrementalne wyznaczone przy założeniu, że pacjenci stosują analizowany lek w całym ocenianym horyzoncie czasowym wynoszą ok. [REDACTED] w wariantach podstawowych.

Pozostałe czynniki zmienności testowane w analizie nie wpływają znacząco na wyznaczony wynik inkrementalny ([REDACTED] wyniku z wariantu podstawowego, poza wariantami w których wzrasta liczebność populacji docelowej, [REDACTED]).

6. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

6.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania eltrombopagu, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku schematów opcjonalnych i postępowania dziś wdrażanego u chorych na ITP w Polsce.

Podjęcie decyzji o realizacji programu leczenia opornych postaci ITP ze środków publicznych nie spowoduje istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

6.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ITP zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z opornymi postaciami ITP. Jest to szczególnie ważne, ponieważ aktualnie nie jest refundowana żadna terapia dla której wskazaniem jest terapia opornych postaci małopłytkowości. Dla wąskiej grupy pacjentów nie ma obecnie żadnej skutecznej opcji leczenia. [40], Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie terapii innowacyjnych w populacji pacjentów z ITP.

Tabela 28.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu eltrombopagu

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Wyniki zestawienia kosztów i efektywności są różne w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup pacjentów.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Realizacja programu zgodnie z przyjętymi założeniami może wiązać się z pewną nierównością w dostępie do świadczeń. Pacjenci u których niski poziom płytek we krwi nie jest związany z przewlekłą ITP nie będą mogli korzystać ze świadczenia, również pacjenci z przewlekłą ITP bez medycznych przeciwwskazań dla splenektomii, którzy nie chcą przeprowadzenia zabiegu nie będą mogli uzyskać dostępu do terapii.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo oraz innowacyjność w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane, technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo oraz innowacyjność w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane, technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w obwieszczeniu o refundacji leków.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Umożliwienie dostępu do najnowszych i najbardziej bezpiecznych metod leczenia w kontekście praw człowieka i pacjenta należy oceniać pozytywnie.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Udowodniona wysoka efektywność ELT pozwala mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy nie odpowiadają na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne będzie mogła osiągnąć pożądaną efekt terapeutyczny, co doprowadzi do zwiększenia satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii lub mniejsza (brak konieczności podawania czynników krwi, nieakceptowanych przez część pacjentów).
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na terapię	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu eltrombopagu	Zbliżona lub mniejsza (ze względu na doustną drogę podawania) niż dla dziś stosowanych metod
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak obecnie stosowanych terapiach
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak obecnie stosowanych terapiach

7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Populacja

Liczebność populacji ze wskazaniem do stosowania eltrombopagu oszacowano na [] osoby po niepowodzeniu splenektomii (Scenariusz I) i [] osób w przypadku, gdy wskazanie rozszerzone jest o osoby z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii (Scenariusz II). W analizie przyjęto, że terapii eltrombopagiem poddanych będzie [] pacjentów ze zdefiniowanej populacji docelowej. Oszacowana przy tym założeniu liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego wynosi ok. [] osób każdego roku w przypadku refundacji ograniczonej do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie (Scenariusz prognozowany I) i [] osób przypadku rozszerzenia populacji docelowej o pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, u których inne leki nie pozwalają na uzyskanie odpowiedniego efektu terapeutycznego (Scenariusz prognozowany II).

Wpływ na budżet

W obliczeniach uwzględniono wydatki na leki oraz koszty dodatkowe związane z terapią ITP (koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty związane z krwawieniami).

Aktualne [] NFZ na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie oszacowano (Scenariusz aktualny I) na ok. [] rocznie, natomiast [] na populację pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii), nieskutecznie leczonych aktualnie dostępnymi lekami (Scenariusz aktualny II) oszacowano na [] rocznie. [] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów są nieznacznie [] i wynoszą odpowiednio [] rocznie (pacjenci po splenektomii, scenariusz aktualny I) i [] rocznie (pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii, scenariusz aktualny II).

Refundacja eltrombopagu w **scenariuszu prognozowanym I**, tj. w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nieskutecznie leczonych innymi preparatami implikuje [] płatnika publicznego który oszacowano na [] rocznie w okresie [] (wzrost [] płatnika i pacjentów oszacowano na również na [] rocznie). Łączne [] NFZ w **scenariuszu prognozowanym I** przeznaczane na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i kolejnych linii terapii oszacowano na ok. [] rocznie, a wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów na ok. [] rocznie.

Realizacja scenariusza prognozowanego II tj. objęcie programem lekowym również pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie implikuje [] inkrementalnych NFZ do poziomu [] w perspektywie NFZ i pacjentów). Łączne [] NFZ w **scenariuszu prognozowanym II**

ponoszone na pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii po niepowodzeniu innych opcji leczenia oszacowano na ok. [REDACTED] a [REDACTED] NFZ i pacjentów oszacowano na ok. [REDACTED] rocznie.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na [REDACTED] inkrementalnych ma określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z analizowanym wskazaniem zostaną włączeni do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu, średnie roczne [REDACTED] inkrementalne w perspektywie 3 lat są [REDACTED] niż [REDACTED] wyznaczone w wariancie podstawowym.

Analizę wpływu rozpowszechnienia ocenianej interwencji na [REDACTED] inkrementalne uzupełniają wyniki wariantu równoczesnej refundacji eltrombopagu i romiplostymu (przy założeniu równego rozpowszechnienia tych terapii). [REDACTED] inkrementalnych NFZ przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu i romiplostymu oszacowano na [REDACTED] w przypadku refundacji nowych terapii w populacji pacjentów po splenektomii (zamiast [REDACTED] rocznie w przypadku refundacji wyłącznie ELT) oraz [REDACTED] w wariancie refundacji obejmującym dodatkowo pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony (zamiast [REDACTED] w wariancie podstawowym). Na [REDACTED] inkrementalnych NFZ ma przede wszystkim [REDACTED] [REDACTED] w scenariuszu prognozowanym przy realizacji programu lekowego dla eltrombopagu i romiplostymu (udział [REDACTED] innowacyjne to odpowiednio [REDACTED] dla eltrombopagu [REDACTED] dla romiplostymu w populacji pacjentów po splenektomii oraz [REDACTED] dla eltrombopagu i [REDACTED] dla romiplostymu w scenariuszu refundacji obejmującym dodatkowo pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony). Ponadto odmienny sposób realizacji świadczeń w trakcie terapii romiplostymem (hospitalizacja zamiast wizyt ambulatoryjnych) sprawia, że [REDACTED] na terapię dotyczy również kwoty refundacji przeznaczonej na świadczenia [REDACTED]).

Znaczenie dla wyników inkrementalnych uzyskiwanych w analizie ma również techniczne założenie o nieprzerywaniu przez pacjentów terapii eltrombopagiem w przypadku braku jej skuteczności. Przeciętne roczne [REDACTED] inkrementalne wyznaczone przy założeniu, że pacjenci stosują analizowany lek w całym ocenianym horyzoncie czasowym wynoszą do [REDACTED] niż [REDACTED] wyznaczone w wariancie podstawowym. Pozostałe czynniki zmienności testowane w analizie mają ograniczony wpływ na wyznaczone wyniki inkrementalne.

8. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika, gdyż terapia lekiem innowacyjnym jest droższe niż większość aktualnie stosowanych terapii. Należy zwrócić jednocześnie uwagę, że terapia eltrombopagiem – przy przyjętych założeniach dotyczących kosztu romiplostymu jest istotnie tańsza niż leczenie z zastosowaniem romiplostymu, która mogłaby być jej alternatywą.

Powiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych o wysoce skuteczną i bezpieczną interwencję stanowi realną szansę dla osób chorych na ITP. W przypadku części pacjentów nie odpowiadających na żadną dostępną terapię – realizacja programu lekowego oznacza udostępnienie jedynej możliwości uzyskania bezpiecznego poziomu płytek we krwi. Podkreślenia wymaga również fakt, że wskazanie rejestracyjne eltrombopag dotyczy choroby rzadkiej (liczebność populacji docelowej oszacowano na ok. 200 osób) i analiza zasadności finansowania ocenianej terapii nie powinna przebiegać wyłącznie w oparciu o standardowe kryteria oceny kosztów i opłacalności.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania eltrombopagu, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku schematów opcjonalnych i postępowania dziś wdrażanego u chorych na ITP w Polsce.

Podjęcie decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ITP ze środków publicznych nie spowoduje istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu realizacji programu lekowego zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z ITP opornych na inne terapie (w tym splenektomię). Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie eltrombopagu w populacji pacjentów z ITP.

9. OGRANICZENIA

- Wykorzystane w analizie dane o chorobowości pochodzą z [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Wykorzystany w szacowaniu liczebności populacji docelowej odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii przyjęto na poziomie odsetka pacjentów po splenektomii nieskutecznie leczonych kortykosteroidami. Nie uwzględniono zatem (ze względu na brak odpowiednich danych) pacjentów, u których, po nieudanym zabiegu splenektomii, bez powodzenia stosowane są inne metody leczenia.
- Na terenie Unii Europejskiej eltrombopag uzyskał rejestrację 11 marca 2010 r., natomiast romiplostym uzyskał rejestrację w lutym 2009. Z tego względu wiarygodne dane dotyczące rozpowszechnienia nowych terapii ITP w populacji docelowej oraz tempa zastępowania terapii alternatywnych są bardzo ograniczone. Rozpowszechnienie ustalono w związku z powyższym w oparciu o założenia własne. Wpływ wartości rozpowszechnienia na uzyskiwane wyniki był oceniany w ramach analizy wrażliwości, w której wyznaczono wyniki przy pełnym przejęciu rynku przez eltrombopag.
- W analizie przyjęto, że ELT będzie [REDAKTOWANE] zastępować dotychczas stosowane opcje terapeutyczne leczenia ITP, ze względu na brak danych wskazujących, które z dostępnych interwencji zostaną zastąpione przez eltrombopag i jak szybko będzie to następowało.
- Rozpowszechnienie obecnie stosowanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego. W związku z tym rzeczywiste udziały poszczególnych sposobów leczenia w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie (dodatkowo populację docelową stanowią pacjenci oporni na leczenie, u których terapia dopasowywana jest indywidualnie).
- Ze względu na brak danych o liczbie podań IVIG przypadających na pacjenta w analizie założono, że pacjenci, u których stosowana jest ta opcja leczenia, korzystają w ciągu roku tylko 1 raz ze świadczenia podania immunoglobulin. W rzeczywistości liczba podań IVIG stosowanych w tej grupie może być znacznie wyższa (efekt jednorazowego podania utrzymuje się jedynie przez kilka tygodni), jednak przez wzgląd na bardzo wysoki koszt terapii i istotne ograniczenia zasobów szpitalnych w zakresie immunoglobulin, założono minimalne zużycie tych preparatów. Należy podkreślić jednocześnie, że przyjęte uproszczenie jest założeniem konserwatywnym i rzeczywiste wydatki inkrementalne wprowadzenia programu lekowego są z dużym prawdopodobieństwem niższe niż wydatki wyznaczone w analizie. W analizie wrażliwości testowano wariant obliczeń, w którym w ciągu roku pacjent poddany terapii

immunoglobulinami otrzymuje 4 kursy terapii lekiem, analogicznie do założeń z analizy dla romiplostymu ocenionej przez NICE [39].

- Ze względu na brak danych o częstości stosowania poszczególnych preparatów immunosupresyjnych założono, że koszt terapii lekami immunosupresyjnymi to średnia arytmetyczna z obliczonych przeciętnych kosztów terapii azatiopryną, cyklosporyną i cyklofosfamidem.
- Zarówno eltrombopag jak i romiplostym nie są aktualnie (maj 2011) dystrybuowane w Polsce. Cena preparatu Revolade ustalona została zatem w oparciu o dane dostarczone przez Zamawiającego, natomiast cena preparatu Nplate oparta została o [REDACTED]
- Dane o średnich kosztach terapii eltrombopagiem (oraz romiplostymem w przypadku analizy wrażliwości) oraz średnich rocznych kosztach leczenia krwawień wyznaczono w oparciu o wyniki symulacji przeprowadzonej z wykorzystaniem modelu stworzonego na potrzeby analizy ekonomicznej [38]. W ten sposób ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają na wyniki niniejszej analizy.
- Nie rozróżniano pacjentów ze względu na etapy terapii, to jest na czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia terapii. Z tego względu nie zdołano zróżnicować kosztów kolejnych lat terapii. Obliczono natomiast średni roczny koszt terapii, posługując się danymi z analizy ekonomicznej [38] wymienionymi w poprzednim punkcie. Posługiwanie się średnim kosztem terapii może spowodować zaniedbanie różnic w kosztach pomiędzy kolejnymi okresami terapii, jednocześnie pozwalając ocenić prawidłowo prognozowane wyniki finansowe w całym okresie.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych innych niż krwawienia. W związku z potencjalnie bardzo poważnymi powikłaniami długoterminowo stosowanych kortykosteroidów lub chemioterapeutyków i leków immunosupresyjnych i relatywnie mniej obciążającymi powikłaniami terapii innowacyjnych, takie uproszczenie należy uznać za założenie konserwatywne.
- Częstości występowania krwawień w przypadku stosowania opcji terapeutycznych, dla których nie uzyskano odpowiednich danych, przyjęto jak dla terapii standardowej z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej. W rzeczywistości prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w przypadku zastosowania terapii standardowej jest prawdopodobnie wyższe niż zaimplementowane w modelu, co implikuje niższe ryzyko krwawień. Istotnie większe ryzyko wystąpienia kosztownych działań niepożądanych, pominięte przy obliczaniu efektywności terapii standardowej wydaje się jednak co najmniej równoważyć wpływ potencjalnego zawyżenia kosztów krwawień w populacji pacjentów leczonych aktualnie refundowanymi terapiami.
- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [16] obowiązującego od maja 2012 roku oraz zarządzeń

Prezesa NFZ obowiązujących od października 2011 roku wraz z późniejszymi zmianami [9–15]. Koszty preparatów medycznych określone w obwieszczeniu Ministra Zdrowia [16] ulegną najprawdopodobniej wielokrotnym zmianom w najbliższych latach w związku z dynamicznie określanymi limitami dla refundacji leków oraz w związku ze zmienną marżą hurtową w okresie analizy (6% w 2013 roku i 5% w latach 2014–2015). Na obecnym etapie nie można w sposób wiarygodny prognozować tych zmian. Ze względu na fakt, że głównym czynnikiem kształtującym wydatki NFZ na terapię w populacji docelowej są koszty ocenianego programu lekowego oraz interwencji stosowanych w warunkach szpitalnych (immunoglobuliny, rytuksymab, winkrystyna) niepewność dotycząca cen jednostkowych preparatów dostępnych w lecznictwie otwartym ma relatywnie niewielki znaczenie.

- Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów leczenia, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego.

10. DYSKUSJA

Eltrombopag jest lekiem zalecanym do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Eltrombopag można zastosować również, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których zabieg ten jest przeciwwskazany.

Oszacowanie liczebności zdefiniowanej w analizie, zgodnie z opisanymi powyżej zaleceniami rejestracyjnymi, populacji docelowej jest utrudnione. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest duży rozrzut wartości współczynników chorobowości i zapadalności w badaniach epidemiologicznych (zapadalność – 1,6-6,6/100 000 osób, chorobowość – 4,5-36,4/100 000 osób), spowodowany różnicami między poszczególnymi badaniami w zakresie przyjętych kryteriów diagnostyki ITP oraz populacji nimi objętych. Ponadto, poza publikacją Zawiliska 2009 [7], brak jest dostępnych opracowań poruszających problem epidemiologii ITP w Polsce.

Liczebność populacji docelowej w niniejszej analizie oszacowano

[REDACTED]

Ze względu na brak odpowiednich danych historycznych dotyczących sprzedaży eltrombopagu (lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11 marca 2010 roku), również oszacowanie rozpowszechnienia leku w populacji docelowej jest trudne. W dwóch randomizowanych badaniach

klinicznych dla porównania eltrombopagu z placebo [42, 43] udowodniono wysoką skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu. Lek jest uznawany powszechnie za terapię innowacyjną w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane. Z tego powodu prognozowane rozpowszechnienie leku w populacji docelowej będzie wysokie. Jednocześnie – ze względu na restrykcyjną formułę programu lekowego oraz ograniczone wysokością kontraktów na hematologię środki, które mogą być wykorzystane na finansowanie terapii eltrombopagiem – prawdopodobne zastosowanie terapii będzie ograniczone do leczenia najbardziej potrzebujących pacjentów. Odsetek rozpowszechnienia terapii eltrombopagiem w leczeniu osób oporną postacią ITP określono na poziomie [REDACTED] a jego zmienność testowano w analizie wrażliwości – ze względu na innowacyjny charakter terapii i szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu leczenia z zastosowaniem eltrombopagu w Polsce nie było możliwe oszacowanie rozpowszechnienia terapii na podstawie historycznych danych sprzedażowych z innych państw.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje na silną zależność wyników inkrementalnych od rozpowszechnienia terapii a także od uwzględniania wariantów wyłączenia pacjentów z programu. Pomimo znacznych różnic uzyskiwanych wyników podkreślić ogólne wnioski z przeprowadzonych analiz wrażliwości pozostają zgodne, wskazując na [REDACTED]

Przy szeregu nieusuwalnych ograniczeń, jakie cechują tę analizę wpływu na budżet płatnika eltrombopagu w leczeniu ITP, należy podkreślić perspektywy, jakie otwiera przed pacjentami 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 z sobą realną szansę dla osób chorych na ITP. Niebudząca zastrzeżeń skuteczność leku wykazana w badaniach randomizowanych i klinicznych pozwala mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy do tej pory nie odpowiadali na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne będzie mogła osiągnąć taki poziom płytek we krwi, który pozwoli im na prowadzenie względnie normalnego trybu życia, a przede wszystkim – zminimalizuje ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.

Specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów. Konieczność dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów, znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków związane z imperatywem zachowania podstawowych standardów ewidencji efektywności i bezpieczeństwa analizowanych leków, przy jednoczesnych oczywistych utrudnieniach związanych z możliwościami włączenia odpowiednio licznych populacji, sprawiają, że cena leków sierocych jest zwykle bardzo wysoka. [44]

Uzasadnienie wysokich kosztów terapii wesprzeć można ponadto odwołaniem do pozaekonomicznych aspektów refundacji. Finansowanie terapii chorób rzadkich lub bardzo rzadkich, także pomimo ich nieopłacalności według standardowych kryteriów oceny jest realizacją postulatów równego dostępu do świadczeń medycznych i krokiem do zapewnienia porównywalnych standardów leczenia pacjentom

z rzadko występującymi jednostkami chorobowymi i tym, u których występują bardziej powszechne schorzenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. BIBLIOGRAFIA

1. *Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej - badanie ankietowe*. 2009.
2. ██████████ Wywiad - leczenie ITP w Polsce.
3. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” - materiały dostarczone przez Zamawiającego.
4. ██████████ *Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej*. 2012.
5. 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.
6. 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.
7. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
8. ██████████ Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Analiza problemu decyzyjnego.
9. 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).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4633> (15.3.2012).
14. 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).
15. Zarządzenie Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4819> (4.5.2012).
16. 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).
17. 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> (10.2.2010).
18. Eltrombopag - charakterystyka produktu medycznego. FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_SumR.pdf.

19. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej” - załącznik do pisma znak AOTM-OT-430-9(3)/ACh/2011.
20. [REDACTED]
22. 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.
23. 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).
24. 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).
25. 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).
26. 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).
27. 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).
28. Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski. <http://www.pzh.gov.pl/page/index.php?id=13> (14.9.2010).
29. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne: podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Kraków 2005.
30. 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.
31. Altintop L, Albayrak D. Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 1997; 56(3):191–192.
32. Treatment of Refractory Chronic ITP-First Line Treatment. <http://www.scripps.edu/mem/itp/rx1.html> (12.2.2010).
33. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, et al. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(10):e61–62; discussion e63.
34. Emilia G, Luppi M, Morselli M, et al. A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(7):1113–1115.
35. Sikorska A, Słomkowski M, Marlanka K, et al. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clinical and Laboratory Haematology*. 2004; 26(6):407–411.
36. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 330(22):1560–1564.

37. 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.
38. ██████████ Analiza ekonomiczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) w ramach programu lekowego. 2012.
39. NICE. TA221 Thrombocytopenic purpura - romiplostim: costing template. Guidance/Technology Appraisals, <http://www.nice.org.uk/> (9.5.2012).
40. 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 zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych.
41. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2008; 6(4):711–712; author reply 713.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood*. 1999; 94(3):909–913.
46. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(6):966–974.
47. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):515–519.
48. Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM. Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;
49. Marc Michel. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):3–7.
50. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*. 2008; 80:3–8.
51. Panzer S. Novel approaches in management of immune thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 2009; 123 Suppl 2:S51–55.
52. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009; 66(2 Suppl 2):S4–10.
53. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(11):2377–2383.
54. Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009; 23(6):1213–1221.
55. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology*. 2010; 85(3):174–180.
56. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *International Journal of Hematology*. 2011; 93(3):329–335.
58. McMillan R. Therapy for Adults with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126(4):307–314.
59. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346(13):995–1008.

60. Deitz A, St. Laurent S, Kobayashi M, et al. 2006 Prevalence Estimate of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in the United States. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108:3955.
61. Terrell DR, Johnson KK, Vesely SK, et al. Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood*. 2005; 105(3):1368–1369.
62. Schoonen WM, Li L, Fryzek J, et al. Medical contraindications for splenectomy among adults with immune thrombocytopenic purpura: data from general practice research database. *Haematologica*. 2009; 94[suppl.2]:3:abs. 0244.
63. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm (6.5.2011).
64. *Raport z badania RAISE. Materiały Zamawiającego.*
65. NICE. Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Single technology appraisal.
66. Department of Health and Ageing - Eltrombopag olamine, tablets, 25 mg and 50 mg, Revolade®. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eltrombopag-olamine-nov10> (25.7.2011).
67. Nplate und Revolade als Therapieoptionen bei ITP. *Therapie info. Information für Vertragsärztinnen und -Ärzte*. 2012; 25(1):14–15.
68. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim Safety and Efficacy for Immune Thrombocytopenia in Clinical Practice: 2-Year Results of 72 Adults in a Romiplostim Compassionate-Use Program. *Blood*. 2011; 118(16):4338–4345.
69. Narodowy Fundusz Zdrowia - Informator - Ubezpieczony. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (5.1.2010).
71. Cyclophosphamide - PubChem Public Chemical Database. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=2907> (12.2.2010).

12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Tabela 1.	Dane sprzedażowe dla preparatu Revolade – rok 2012.....	12
Tabela 2.	Dane źródłowe uwzględnione w analizie	13
Tabela 3.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata [REDAKTED].....	15
Tabela 4.	Prognozowane rozpowszechnienie leku.....	18
Tabela 5.	Roczne koszty terapii implementowane w analizie wpływ na budżet	19
Tabela 6.	Revolade – charakterystyka i koszt opakowań.....	20
Tabela 7.	Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok).....	20
Tabela 8.	Obliczenia średniego kosztu terapii ELT (koszt leku przy założeniu porzucania terapii przez pacjentów).....	21
Tabela 9.	Średnie koszty dodatkowych linii terapii po niepowodzeniu leczenia terapią eltrombopagiem	21
Tabela 10.	Romiplostym – dawkowanie	22
Tabela 11.	Nplate – charakterystyka i koszt opakowania.....	22
Tabela 12.	Romiplostym– oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)	22
Tabela 13.	Obliczenia średniego kosztu terapii romiplostysem (koszt leku przy założeniu porzucania terapii przez pacjentów)	23
Tabela 14.	Średnie koszty dodatkowych linii terapii po niepowodzeniu leczenia terapią romiplostysem.....	23
Tabela 15.	Koszty roczne terapii lekami innowacyjnymi (założenia scenariusza podstawowego)	23
Tabela 16.	Populacja docelowa – terapie stosowane w scenariuszu aktualnym I.....	26
Tabela 17.	[REDAKTED] płatnika w latach [REDAKTED] w scenariuszu aktualnym	27
Tabela 18.	Populacja docelowa – terapie stosowane w latach [REDAKTED] w scenariuszu prognozowanym.....	28
Tabela 19.	[REDAKTED] płatnika w latach [REDAKTED] w scenariuszu prognozowanym.....	29
Tabela 20.	Inkrementalne [REDAKTED] płatnika w latach [REDAKTED]	30
Tabela 21.	Populacja docelowa – terapie stosowane w scenariuszu aktualnym I.....	31
Tabela 22.	[REDAKTED] płatnika w latach [REDAKTED] w scenariuszu aktualnym II	32
Tabela 23.	Populacja docelowa – terapie stosowane w latach [REDAKTED] w scenariuszu prognozowanym.....	33
Tabela 24.	Wydatki płatnika w latach [REDAKTED] w scenariuszu prognozowanym.....	34
Tabela 25.	Inkrementalne [REDAKTED] płatnika w latach [REDAKTED]	35
Tabela 26.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	37
Tabela 27.	Roczne inkrementalne [REDAKTED] płatnika – analiza wrażliwości	38
Tabela 28.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu eltrombopagu	41
Tabela 29.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – współczynniki chorobowości w populacji osób dorosłych: przegląd literatury.....	58
Tabela 30.	Wartości współczynnika chorobowości wykorzystane w analizie	59
Tabela 31.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – roczne współczynniki zapadalności w populacji osób dorosłych: przegląd literatury.....	60
Tabela 32.	Parametry wykorzystane w kalkulacji liczebności populacji docelowej.....	63
Tabela 33.	Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – wariant podstawowy opcji analizy.....	63
Tabela 34.	Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – warianty analizy wrażliwości opcji analizy	64
Tabela 35.	Prognozowane rozpowszechnienie terapii innowacyjnych (eltrombopag i romiplostym łącznie) w populacji docelowej	65
Tabela 36.	Aktualne rozpowszechnienie leków w grupie pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii	65

Tabela 37.	Aktualne rozpowszechnienie leków w podgrupie pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii	66
Tabela 38.	Źródła danych kosztowych	68
Tabela 39.	Hospitalizacja w ramach terapii metyloprednizolonem	69
Tabela 40.	Metyloprednizolon – terapia podtrzymująca	69
Tabela 41.	Koszt terapii metyloprednizolonem.....	69
Tabela 42.	Prednizon – koszt terapii	70
Tabela 43.	Rytuksymab – dawkowanie	70
Tabela 44.	Rytuksymab – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku	70
Tabela 45.	Rytuksymab – koszt substancji czynnej	71
Tabela 46.	Rytuksymab – koszt terapii.....	71
Tabela 47.	Danazol – koszt preparatu.....	72
Tabela 48.	Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego	72
Tabela 49.	Azatiopryna – dawkowanie.....	73
Tabela 50.	Leki immunosupresyjne – koszty preparatów	74
Tabela 51.	Leki immunosupresyjne – koszty terapii.....	74
Tabela 52.	Immunoglobuliny – dawkowanie.....	74
Tabela 53.	Immunoglobuliny – koszty terapii	75
Tabela 54.	Winkrystyna – dawkowanie leku.....	75
Tabela 55.	Winkrystyna – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku.....	76
Tabela 56.	Winkrystyna – koszt substancji czynnej.....	76
Tabela 57.	Winkrystyna – koszt terapii.....	76
Tabela 58.	Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego	78
Tabela 59.	Liczba wizyt diagnostycznych – aktualnie stosowane terapie	78
Tabela 60.	Roczny koszt monitorowania – podsumowanie.....	79
Tabela 61.	Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień.....	79
Tabela 62.	Średnie roczne liczby krwawień wg skali WHO	80
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania dot. epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (z dn. 23.11.2009)	80

13. ANEKS

13.1. Populacja docelowa

Populacją docelową dla programu lekowego są pacjenci z oporną postacią małopłytkowości. W oszacowaniu analizowano liczebność populacji pacjentów po splenektomii i niepowodzeniu innych terapii lub populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii po niepowodzeniu standardowej terapii.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej dla eltrombopagu uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów, u których splenektomia jest przeciwwskazana (w odniesieniu do liczby pacjentów poddawanych zabiegowi),
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

13.2. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Badania epidemiologiczne

Przeszukano bazy informacji medycznych w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej (13.10). Poszukiwano głównie danych o chorobowości ITP, analizie poddano również parametry zapadalności. W wyniku przeszukania bazy MEDLINE oraz GBL (przeszukanie pierwotne – w listopadzie 2009 roku, przeszukanie uzupełniające – w lipcu 2011 roku) odnaleziono 16 publikacji [5–7, 41, 45–56]. W przypadku jednej z wybranych publikacji [48] nie udało się uzyskać dostępu do jej pełnej treści, natomiast w abstrakcie zamieszczone zostały wyłącznie dane epidemiologiczne dla trombocytopenii ogółem (ITP jest jedną z możliwych przyczyn trombocytopenii). Pozostałe odnalezione publikacje, jak również publikacje, które stanowiły dla nich źródła danych [58, 59], poddane zostały dalszej analizie.

Przeprowadzono również wyszukiwanie innych możliwych źródeł danych, w wyniku którego zidentyfikowano jedną dodatkową publikację zawierającą dane epidemiologiczne ITP [60].

Zebrane dane dotyczące chorobowości oraz zapadalności ITP zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 29, Tabela 31). W publikacjach, które nie zostały opisane [6, 47, 49–52, 54–56] (trzy spośród wymienionych artykułów [6, 47, 55] to przeglądy systematyczne), przedstawiane dane epidemiologiczne pochodziły ze źródeł zaprezentowanych w pozostałych publikacjach (opracowania wtórne).

13.3. Analiza danych

13.3.1. Chorobowość

Zebrane dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości ITP zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – współczynniki chorobowości w populacji osób dorosłych: przegląd literatury

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Wymagany odstęp między diagnozami	Współczynnik chorobowości na 100 000 osób
Segal 2006 [53]	Analiza bazy danych Medical Care Maryland Health Care Commission (2002); USA	Pacjenci w wieku 1-64 lat, objęci ubezpieczeniem, u których w roku 2002 dwukrotnie zdiagnozowano ITP (kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM; wykluczeni pacjenci z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii).	>6 miesięcy	4,5
			>1 miesiąc	9,5
			>14 dni	10,5
Feudjo-Tepie 2008 [41]	Analiza bazy danych IHCIS - Integrated Healthcare Information System (2002-2006); USA	Pacjenci dorośli, objęci ubezpieczeniem, u których dwukrotnie zdiagnozowano ITP (kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM; wykluczeni pacjenci z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii) (1. diagnoza w okresie 2002-2004, 2. diagnoza w okresie 2004-2006)	>6 miesięcy	20,0
Deitz 2006 [60]	Analiza bazy danych IHCIS - Integrated Healthcare Information System (2003-2005); USA	Pacjenci objęci ubezpieczeniem, u których dwukrotnie zarejestrowano kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM (jedna z diagnoz w roku 2004, druga diagnoza w latach 2003-2005)	>6 miesięcy	28,4
			Dowolny	36,4

We wszystkich odnalezionych publikacjach dotyczących chorobowości ITP jednym z kryteriów warunkujących uznanie pacjenta za chorego na ITP było dwukrotne zarejestrowanie w dokumentacji pacjenta kodu diagnostycznego 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM. Dodatkowo wymagano, aby zachowany był określony minimalny odstęp czasu między postawionymi diagnozami (6 miesięcy, 1 miesiąc lub 14 dni). Ponieważ przewlekła postać ITP definiowana jest jako ITP utrzymująca się przez okres co najmniej 6 miesięcy [30], tylko wyniki uzyskane dla tak zdefiniowanego minimalnego odstępu czasu między diagnozami zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Współczynnik chorobowości w badaniu Segal 2006 [53] wynoszący 4,5/100 000 osób, oszacowany został w oparciu o dane pochodzące z jednego roku kalendarzowego (rok 2002). Ponieważ kryterium warunkującym uwzględnienie pacjenta w obliczeniach były dwie diagnozy ITP postawione w odstępie

co najmniej 6 miesięcy, w obliczeniach nie zostali uwzględnieni pacjenci, u których pierwsza diagnoza ITP (pierwsza w roku 2002) miała miejsce w drugiej połowie roku (co spowodowane było brakiem danych). Ponadto uwzględnieni zostali wyłącznie pacjenci w wieku poniżej 65 lat, a u pacjentów powyżej tego wieku obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowalności na ITP [45, 46]. Dodatkowym czynnikiem zakłócającym był brak informacji na temat rasy pacjentów, który to może mieć duże znaczenie na ocenę wiarygodności uzyskanego wyniku ze względu na strukturę rasową osób zamieszkujących stan Maryland (27,9% osób rasy czarnej) oraz konkluzji zaprezentowanych w przeglądzie Terrell 2005 [61] wskazującym na wyższą wartość współczynnika chorobowości w populacji rasy białej niż czarnej. Uzyskany współczynnik chorobowości może być zatem w znacznym stopniu niedoszacowany. Potwierdzają to wyniki przeprowadzonej w analogiczny sposób (dane z jednego roku kalendarzowego, pacjenci w wieku poniżej 65 lat) analizy, które zaprezentowane zostały w publikacji Feudjo-Tepie 2008 [41].

Opisana w publikacji Feudjo-Tepie 2008 [41] metodyka zastosowana przy szacowaniu chorobowości ITP (uwzględnieni wyłącznie pacjenci dorośli, pacjenci z innym niż ITP przyczynami trombocytopenii wykluczeni) w największym stopniu odpowiada zdefiniowanej w analizie populacji docelowej (patrz rozdział 2.1).

Wiarygodność zaprezentowanego w publikacji Deitz 2006 [60] współczynnika chorobowości (28,4/100 000 osób) jest trudna do oszacowania. Uwzględnienie w obliczeniach populacji dzieci może być czynnikiem wskazującym na niedoszacowanie jego wartości ze względu na niższą wartość chorobowości wśród dzieci niż u dorosłych [41]. Z drugiej jednak strony z obliczeń nie wykluczono pacjentów z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii, co mogło wpłynąć na przeszacowanie wyniku.

Wartości współczynników chorobowości oceniane w ramach analizy zestawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Wartości współczynnika chorobowości wykorzystane w analizie

Współczynnik chorobowości na 100 000 osób	Źródło danych
20,0	Feudjo-Tepie [41]
28,4	Deitz 2006 [60]
4,1 – 16,0*	Segal 2006 [53]

* w zależności od grupy wiekowej pacjentów

13.3.2. Zapadalność

Zebrane dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności ITP zestawiono w Tabela 31.

Tabela 31.
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – roczne współczynniki zapadalności w populacji osób dorosłych: przegląd literatury

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób
Zawilska 2009 [7]	Badanie ankietowe przeprowadzone w okresie X.2007- IX.2008 w 42 ośrodkach w Polsce	Pacjenci, u których zdiagnozowano ITP, zarówno dorośli, jak i dzieci	3,5
Abrahamson 2009 [6]	Analiza bazy danych GPRD – General Practice Research Database (1992-2005); Wieka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,9*
Schoonen 2009 [5]	Analiza bazy danych GPRD – General Practice Research Database (1990-2005); Wieka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,8*
Neylon 2003 [46]	Analiza zdiagnozowanych w okresie 1993-1999 pacjentów z ITP w północnym regionie Anglii	Pacjenci w wieku powyżej 16 lat, z poziomem płytek krwi $<50 \times 10^9/l$, z przeprowadzonym badaniem szpiku kostnego	1,6
Frederiksen 1999 [45]	Analiza danych szpitalnych (1973-1995) oraz klin k ambulatoryjnych (1978-1993) w regionie Funen, w Danii	Pacjenci w wieku 15 lat i więcej z poziomem płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ lub $<50 \times 10^9/l$, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody ICD 8 oraz ICD 10)	2,64 (liczba płytek $<100 \times 10^9/l$), 2,25 (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$)
McMillan 1997 [58]	Dane zaczerpnięte z publikacji, do której nie udało się uzyskać dostępu	-	5,8-6,6

*współczynniki zapadalności na 100 000 PY

W jedynej odnalezionej publikacji opisującej epidemiologię ITP w Polsce (Zawilska 2009 [7]) oszacowany współczynnik zapadalności wyniósł 3,5/100 000 osób. Szacowanie wartości współczynnika zapadalności przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w 42 krajowych ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z ITP. W obliczeniach uwzględnieni zostali zarówno dorośli, jak i dzieci, dlatego też wynik ten może różnić się od rzeczywistej zapadalności wśród dorosłych.

Spośród zgromadzonych danych dotyczących zapadalności ITP na świecie, w przypadku jednej z publikacji [58] nie udało się uzyskać dostępu do źródeł zaprezentowanych w niej danych. W związku z tym dane zamieszczone w tej publikacji (zapadalność na poziomie 5,8-6,6/100 000 osób) wyłączone z dalszej analizy.

Spośród danych prezentowanych w pozostałych odnalezionych publikacjach, za najbardziej wiarygodne uznano dane przedstawione w publikacjach Schoonen 2009 [5] oraz Abrahamson 2009 [6], które oszacowano w oparciu o bazę danych GPRD (*General Practice Research Database*). Dane te są najbardziej aktualne (z okresu 1990-2005), rzetelne (dostarczane informacje poddawane są kontroli jakości przed wprowadzeniem ich do bazy danych) oraz zupełne (przyjęte kryteria ITP nie wpływają na wykluczenie z obliczeń pacjentów ze względu na zbyt wysoki poziom płytek) spośród dostępnych.

Wartości współczynnika zapadalności prezentowane w pozostałych odnalezionych publikacjach wahają się od 1,6/100 000 osób [46] do 2,64/100 000 osób [45]. Przyczyny znacznej rozbieżności wyników (w odniesieniu do wyników oszacowań przeprowadzonych w oparciu o dane pochodzące z bazy danych GPRD) można wytłumaczyć w następujący sposób:

- Znacznie niższa wartość współczynnika zapadalności zaprezentowana w publikacji Neylon 2003 [46] jest wynikiem rygorystycznych kryteriów ITP przyjętych w badaniu – wykluczono pacjentów z poziomem płytek $>50 \times 10^9/l$ w momencie diagnozy choroby oraz pacjentów bez przeprowadzonego badania szpiku kostnego w ramach diagnostyki choroby
- Wartości współczynnika zapadalności przedstawione w publikacji Frederiksen 1999 [45] są niedoszacowane, ponieważ w początkowych latach badania w obliczeniach uwzględniano tylko dane szpitalne. Gdy uwzględniono dane zebrane wyłącznie w drugiej połowie okresu objętego badaniem współczynniki zapadalności wyniosły 3,33/100 000 osób ($<100 \times 10^9/l$) oraz 2,67/100 000 osób ($<50 \times 10^9/l$). Gdy dodatkowo uwzględniono przypadki zachorowań raportowane przez lekarzy pierwszego kontaktu, w drugiej połowie okresu objętego badaniem współczynniki zapadalności wyniosły 5,5/100 000 osób ($<100 \times 10^9/l$) oraz 3,2/100 000 osób ($<50 \times 10^9/l$). Autorzy badania podkreślają jednak, że wiarygodność danych raportowanych przez lekarzy nie jest pewna.

Ponadto w badaniach Schoonen 2009, Abrahamson 2009 oraz Frederiksen 1999 [5, 6, 45] zapadalność była wyższa, gdy szacowano ją wykorzystując dane pochodzące z późniejszych okresów objętych badaniami. Zależność ta może być kolejną przyczyną uzyskania niższych wartości współczynników zapadalności w publikacjach Neylon 2003 [46] (dane z okresu 1993-99) oraz Frederiksen 1999 [45] (dane z okresu 1973-95). Opisana zależność może również być wytłumaczeniem nieznacznie niższej wartości współczynnika zapadalności przedstawionej w publikacji Schoonen 2009 [5] (dane z okresu 1990-2005) niż w publikacji Abrahamson 2009 [6] (dane z okresu 1992-2005).

Uzyskiwanie wyższych wartości współczynnika zapadalności w przypadku korzystania z danych pochodzących z późniejszych okresów objętych badaniami może być spowodowane zwiększającą się z upływem czasu wiedzą o chorobie wśród lekarzy i związanym z tym faktem wzrostem jej wykrywalności. Brak jednak dowodów, które wskazywałyby na prawdziwość powyższej hipotezy.



13.3.3. Pozostałe parametry

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej oprócz ogólnej chorobowości

- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów, u których splenektomia jest przeciwwskazana (w odniesieniu do pacjentów poddawanych zabiegowi splenektomii),
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej (Tabela 32) zebrano informacje odnośnie parametrów wykorzystanych w szacowaniu liczebności populacji docelowej.

Tabela 32.
Parametry wykorzystane w kalkulacji liczebności populacji docelowej

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Odsetek pacjentów po splenektomii (w odniesieniu do całej populacji chorych na ITP)	■	■
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii (w odniesieniu do pacjentów poddawanych zabiegowi)	■	■
Odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii (w odniesieniu do całej populacji chorych na ITP)	■	■

13.4. Synteza danych

Oszacowania przeprowadzono przy założeniu, że rozkład procentowy pacjentów chorych na ITP w poszczególnych subpopulacjach (pacjenci po splenektomii, pacjenci nieskutecznie leczeni po splenektomii, pacjenci z przeciwwskazaniami do zabiegu) będzie taki sam w kolejnych latach,

W tabeli poniżej (Tabela 33) przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej kalkulacji liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem w wariancie podstawowym analizy.

Tabela 33.
Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – wariant podstawowy opcji analizy

Parametr	Liczba/parametr
Populacja leczona w ośrodkach specjalistycznych w badaniu PLATE	■
Dodatkowa chorobowość*	■
Liczba chorych na ITP obliczona na podstawie chorobowości*	■
Odsetek pacjentów po splenektomii**	■
Pacjenci po splenektomii	■
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii***	■
Pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	■
Odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych GKS**	■
Pacjenci po splenektomii, nieskutecznie leczeni kortykosteroidami	■
Pacjenci po splenektomii, nieskutecznie leczeni kortykosteroidami oraz z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii	■

Wyniki kalkulacji liczebności populacji docelowej dla wariantów rozważanych w analizie wrażliwości przedstawiono w Tabela 34.

Tabela 34.
Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – warianty analizy wrażliwości opcji analizy

Wariant	N
██████████	██
██████████	██
██████████	██

13.5. Charakterystyka populacji docelowej

13.5.1. Masa i powierzchnia ciała pacjentów

W wariantach podstawowych analizy przyjęto następujące założenia odnośnie masy i powierzchni ciała pacjentów (wartości ustalono na poziomie powszechnie stosowanym w analizach farmakoekonomicznych):

- średnia masa ciała pacjentów ██████
- średnia powierzchnia ciała pacjentów ██████



13.6. Prognozowane rozpowszechnienie terapii innowacyjnych

Podjęcie decyzji o realizacji programu lekowego z pewnością będzie wiązało się ze stopniowym wzrostem liczby pacjentów stosujących leki innowacyjne w kolejnych latach.

Na terenie Unii Europejskiej eltrombopag uzyskał rejestrację w dniu 11 marca 2010 roku, natomiast romiplostym uzyskał rejestrację 4 lutego 2009 roku. Związany z tak krótkim okresem, jaki upłynął od rejestracji brak odpowiednich danych sprzedażowych dla ELT lub ROM z innych państw uniemożliwia prognozowanie rozpowszechnienia dla każdego z tych leków w Polsce w oparciu o wyniki z innych regionów.

W tej sytuacji rozpowszechnienie eltrombopag w populacji docelowej ustalono częściowo arbitralnie. Czynnikiem, który sprawia, że można oczekiwać, że skala zastosowania leku w populacji docelowej będzie wysoka, jest brak alternatywnej terapii celowanej w obrębie aktualnie refundowanych interwencji w analizowanym wskazaniu. Z drugiej strony – restrykcyjna forma programu lekowego i prawdopodobnie ograniczone wysokością całkowitych kontraktów świadczeniodawców środki na terapię w ramach tego programu mogą wiązać się z ograniczeniem zastosowania terapii tylko do najbardziej potrzebujących pacjentów (populacja określona we wskazaniu rejestracyjnym, której liczebność jest szacowana w ramach niniejszego opracowania, obejmuje wszystkich pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i terapii GKS oraz z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony,

podczas gdy podczas gdy niepowodzenie tych linii leczenia nie musi koniecznie oznaczać poziomu płytek, który w sposób ścisły wymaga zastosowania kolejnych interwencji terapeutycznych). W związku z powyższą niepewnością dotyczącą tego parametru, w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie eltrombopag w populacji docelowej wynosić będzie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowany był wariant, w którym wszyscy pacjenci z oszacowanej populacji docelowej włącznie będą do terapii w ramach programu lekowego.

Tabela 35.
Prognozowane rozpowszechnienie terapii innowacyjnych (eltrombopag i romiplostym łącznie) w populacji docelowej

Wariant	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz prawdopodobny (wariant podstawowy)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13.7. Terapie zastępowane

Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę [REDACTED]. Kalkulacje przeprowadzono oddzielnie dla dwóch subpopulacji pacjentów:

- chorych po nieskutecznym zabiegu splenektomii, u których stosowana dotychczas farmakoterapia nie przyniosła oczekiwanych efektów – szczegóły w rozdziale 13.7.1,
- chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii – szczegóły w rozdziale 13.7.2.

Przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych, terapie stosowane obecnie będą zastępowane [REDACTED].

13.7.1. Pacjenci po splenektomii

W analizie podstawowej założono, że aktualne udziały poszczególnych sposobów leczenia w rynku są [REDACTED] w II linii terapii po splenektomii (dane z badania ankietowego [1]). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Aktualne rozpowszechnienie leków w grupie pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii

Lek	Udziały leku
Danazol	[REDACTED]
Prednizon	[REDACTED]
Metylprednizolon	[REDACTED]
Danazol + GSK	[REDACTED]
Rytuksymab	[REDACTED]

Rytuksymab	■
Inne leki immunosupresyjne	■
Immunoglobuliny (IVIG)	■
Inne	■

Ze względu na fakt, że zgodnie z aktualnym obwieszczeniem w sprawie wykazu leków refundowanych [16] dana zol nie jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego u pacjentów z małopłytkowością w analizie wrażliwości wyznaczono dodatkowo wyniki przy założeniu, że pacjenci nie stosują obecnie tej terapii (odsetki osób stosujących daną terapię rozłożono proporcjonalnie pomiędzy pozostałe interwencje).

13.8. Koszty leczenia

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z uwzględnionymi terapiami (hospitalizacje, substancje czynne z katalogu chemioterapii) ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ [9–13]. Ceny leków refundowanych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 25 kwietnia 2012 roku [16]. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych świadczeń i leków zestawiono w Tabela 38.

Na podstawie informatora o zawartych umowach (umowy zakontraktowane w roku 2012) ustalono cenę jednego punktu rozliczeniowego NFZ dla świadczeń szpitalnych i leków. Przyjęte w analizie wartości to odpowiednio 52,00 zł i 10,00 zł. Również cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń udzielanych w trybie ambulatoryjnym ustalono w oparciu o Informator o umowach zawartych przez Wojewódzkie Oddziały NFZ, zamieszczony na stronie internetowej NFZ [69] (uwzględniono kontrakty zawarte na udzielanie świadczeń w zakresie hematologii w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej). Średnia cena punktu dla świadczeń przedmiotowych wyniosła w 2012 roku 10,05 zł.

Tabela 38.
Źródła danych kosztowych

Kategoria kosztowa	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 [9–12, 14]
Preparaty z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii	Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z późniejszymi zmianami [13, 15]
Świadczenia w ramach programu lekowego	Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne z późniejszymi zmianami Projekty programów leczenia eltrombopagiem uzyskane od Zamawiającego [3, 19]
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 z późniejszymi zmianami [26, 27]
Leczenie farmakologiczne	
Leki refundowane	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [16]
Revolade® (eltrombopag)	Zamawiający
Nplate® (romiplostim)	[REDAKOWANA]

13.8.1. Metyloprednizolon

Schemat terapii

Założony schemat dawkowania leku oparty został o algorytm postępowania leczniczego zamieszczony w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29]. Dawka leku modyfikowana jest w trakcie terapii – początkowo podaje się pacjentom metyloprednizolon dożylnie w dawce 30 mg/kg m.c., następnie stopniowo obniża się dawkę, aż do jej ustabilizowania na poziomie 1mg/kg m.c., przy czym zmiana dawki ma miejsce co trzy dni. Opisany w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29] schemat podawania metyloprednizolonu nie został uszczegółowiony w zakresie wielkości poszczególnych dawek i długości okresu, w którym dawkowanie jest modyfikowane. Niezależnie od tego, w lecznictwie otwartym nie są dostępne preparaty, które umożliwiałyby podanie pacjentowi tak dużych dawek leku. W związku z powyższym założono, że początkowa dożylna dawka metyloprednizolonu podawana jest pacjentowi w warunkach szpitalnych. Przyjęto, że do rozliczenia takiej hospitalizacji zastosowana jest grupa S05 – „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni”. Przyjęto, że pacjenci są leczeni w szpitalu przez 11 dni (najczęstsza długość hospitalizacji w ramach tej grupy JGP). Przez pozostałą część roku założono, że pacjenci są leczeni metyloprednizolonem w formie doustnej i w dawce 4 mg 2 razy dziennie (w charakterystyce produktu leczniczego zakres dla przeciętnej dawki podtrzymującej określono na 4-8 mg dziennie).

Koszt terapii

Zgodnie z przyjętymi założeniami przez pierwsze 11 dni pacjent przyjmuje lek dożylnie w szpitalu.

Tabela 39
Hospitalizacja w ramach terapii metyloprednizolonem

Kategoria	Liczba punktów	Cena punktu	Wycena świadczenia
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	65	52 zł	3 380 zł

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci stosują preparat Metypred w dawce 4 mg (nieznacznie tańszy od niego preparat Meprelon refundowany jest dopiero od marca 2012 roku).

Tabela 40.
Metyloprednizolon – terapia podtrzymująca

Preparat	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Cena detaliczna	Koszt NFZ za opakowanie	Koszt terapii – NFZ	Koszt terapii – NFZ + pacjent
Metypred	Tabletki	4 mg	30 tabl.	9,38 zł	3,76 zł	117,29 zł	221,37 zł

Koszt terapii metyloprednizolonem został obliczony, jako suma kosztów terapii w ramach hospitalizacji (założono jedną hospitalizację w ciągu roku) i kosztów terapii podtrzymującej po wyjściu ze szpitala.

Tabela 41
Koszt terapii metyloprednizolonem

Kategoria	Koszty NFZ	Koszty: NFZ + pacjent
Hospitalizacja	3 380,00 zł	3 380,00 zł
Leczenie podtrzymujące	117,29 zł	221,37 zł
Razem	3 497,29 zł	3 601,37 zł

13.8.2. Prednizon

Dawkowanie

Na podstawie rozmowy ze specjalistą z dziedziny hematologii [2] oraz informacji z podręcznika pod redakcją prof. Szczeklika [29] przyjęto, że dzienna dawka prednizonu u przewlekle chorych pacjentów leczonych tym lekiem to 10 mg dziennie.

Koszt terapii

Spośród preparatów prednizonu wybrany został najtańszy lek umożliwiający podanie przyjętej dawki dobowej bez konieczności dzielenia tabletek.

Tabela 42.
Prednizon – koszt terapii

Preparat	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Cena detaliczna	Koszt NFZ za opakowanie	Koszt roczny terapii – NFZ	Koszt roczny terapii – NFZ + pacjent
Encorton	Tabletki	5 mg	100 tabl.	18,59 zł	12,38 zł	90,37 zł	135,71 zł

13.8.3. Rytuksymab

Dawkowanie

Dawkowanie rytuksymabu zostało ustalone zgodnie ze schematem przedstawionym w analizie klinicznej [4]. Szczegóły dotyczące dawkowania leku zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Rytuksymab – dawkowanie

Substancja czynna	Średnia dawka na m ² powierzchni ciała [mg]	Powierzchnia ciała pacjenta	Średnia dawka – jednorazowe podanie leku	Liczba podań na cykl terapii	Średnia dawka leku – cykl terapii
Rytuksymab	375	■ ■	■ ■ ■ ■	4	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

*założenie analizy

Koszt terapii

Opracowanie kosztów terapii rytuksymabem zostało oparte o dane zaczerpnięte z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [13, 15]. Na koszt podania rytuksymabu składa się, poza kosztem preparatu, również koszt hospitalizacji, w trakcie której pacjent przyjmuje lek we wlewie dożylnym.

Zestawienie danych w zakresie kosztów hospitalizacji związanej z podaniem leku zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 44), obliczenia kosztu preparatu przedstawia Tabela 45.

Tabela 44.
Rytuksymab – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń na cykl terapii	Koszt świadczeń na cykl terapii
5.08.05.0000001	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	52	676,00 zł	4	2 704,00 zł

Tabela 45.
Rytuksymab – koszt substancji czynnej

Kod	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku	Cena punktu	Liczba jednostek leku na cykl terapii	Koszt leku na cykl terapii
5.08.03.0000412	Rituximabum	Wlew dożylny	mg	1,0595	10 zł	■	■

W oparciu o opracowanie skuteczności rytuksymabu zamieszczone w przeglądzie systematycznym [4] przyjęte zostało, że czas odpowiedzi na terapię rytuksymabem wynosi 13,6 miesięcy. W związku z powyższym obliczone wydatki płatnika związane z jednym cyklem podawania leku zostały przeskalowane w ten sposób, by roczny koszt terapii odpowiadał odpowiedniemu ułamkowi całkowitego kosztu terapii rytuksymabem (rok w terapii stanowi bowiem jedynie część okresu utrzymywania się efektu leku). Koszty terapii rytuksymabem zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 46). Pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy poszerzonej.

Tabela 46.
Rytuksymab – koszt terapii

Kategoria kosztu	Średni koszt całkowity terapii – NFZ*	Średni koszt roczny – NFZ*
Lek	■	-
Hospitalizacja	2 704,00 zł	-
Łącznie	■	■

*koszt z perspektywy poszerzonej identyczny

13.8.4. Danazol

Dawkowanie

Przeciętna dzienna dawka leku została obliczona na podstawie wartości DDD (0,6 g) dla danazolu. Dawka ta jest zbliżona do dawkowania opisanego w przewodniku dla pacjentów zamieszczonym na stronach internetowych The Scripps Research Institute – McMillan 2007 [32] oraz do przeciętnego zużycia wynikającego z algorytmu dawkowania z podręcznika pod redakcją prof. Szczeklika [29].

W opracowaniu McMillan 2007 [32] przyjmuje się, że standardowa dawka danazolu to 0,6-0,8 g leku dziennie. W podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29] przedstawiony został natomiast algorytm dynamicznego dopasowania dawki leku w trakcie terapii.

Koszt terapii

Żaden spośród dostępnych preparatów danazolu nie jest obecnie refundowany w terapii małopłytkowości [16]. W okresie, gdy przeprowadzana była ankieta dotycząca stosowania leków w terapii małopłytkowości, terapia danazolem była finansowana przez NFZ, możliwe jest jednak, że ze względu na brak refundacji w aktualnym systemie finansowania leków, obecnie odsetek pacjentów

leczonych z wykorzystaniem danazolu jest niższy. Ze względu na fakt, że w wariancie podstawowym obliczeń terapię danazolem w związku z ITP stosuje przeciętnie [redacted] każdego roku w obliczeniach przyjęto, że pomimo braku refundacji korzystają one z tej terapii (koszt terapii dla pacjenta to ok. 100 zł miesięcznie). Dodatkowym uzasadnieniem dla zachowania odsetków stosowania poszczególnych terapii zgodnych z wynikami przeprowadzonej ankiety (pomimo braku refundacji dla danazolu) jest możliwość uzupełnienia zakresu wskazań dla tej terapii w analizowanym okresie – w najnowszym obwieszczeniu Ministra Zdrowia rozszerzono zakres refundacji cyklofosfamidu tak, by obejmował on małopłytkowość samoistną [16] i być może proces ten będzie kontynuowany.

Spośród preparatów danazolu wybrany został najtańszy lek (najniższy koszt za jednostkę DDD). Koszt preparatu oraz łączny roczny koszt terapii danazolem przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Danazol – koszt preparatu

Nazwa preparatu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Cena detaliczna	Dopłata NFZ za opakowanie	Koszt za NFZ za terapię	Koszt NFZ i pacjenta za terapię
Danazol Polfarmex	tabletki	200 mg	100 tabletek	123,77 zł	0,0 zł	0,00 zł	1 355,28 zł

13.8.5. Danazol + GKS

W przypadku terapii danazol + GKS przyjęto założenie, że średni roczny koszt leczenia jest równy sumie średnich rocznych kosztów leczenia danazolem i prednizonem stosowanymi w monoterapii. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego

Terapia	Średni roczny koszt – NFZ	Średni roczny koszt – NFZ + pacjent
Danazol	0,00 zł	1 355,28 zł
Prednizon	90,37 zł	135,71 zł
Danazol + GKS	90,37 zł	1 490,99 zł

13.8.6. Leki immunosupresyjne

Dawkowanie

W analizie uwzględnione zostały trzy różne leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklosporyna i cyklofosfamid.

Dawkowanie azatiopryny ustalone zostało na poziomie DDD tj. 150 mg dziennie. Wyznaczona w ten sposób dawka jest zbliżona do wartości wynikających z algorytmów przedstawionych w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29] i jednocześnie dostępne w sprzedaży opakowania azatiopryny pozwalają na podanie pacjentowi założonej masy substancji czynnej (dostępne są tabletki a 25 mg i 50 mg).

Założono, że przeciętna dzienna dawka cyklosporyny wynosi 200 mg, co stanowi wartość możliwie zbliżona do przeciętnego dawkowania opisanego w badaniach Choudhary 2008 [33] i Emilia 2008 [34] (3 mg na kg masy ciała, co odpowiada [REDACTED] mg dziennie dla pacjenta o masie ciała [REDACTED] i jednocześnie dostępne na rynku preparaty umożliwiają podanie takiej właśnie ilości substancji czynnej (tabletki a 25 mg, 50 mg, 100 mg) [REDACTED]

Przeciętną dzienną dawkę cyklofosfamidu ustalono na poziomie 200 mg, co jest wartością zbliżoną do przeciętnych dawek opisanych w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29] i w charakterystyce substancji chemicznej z bazy PubChem [71] i jednocześnie dostępne na rynku dawki leku (drażetki a 50 mg) umożliwiają podanie pacjentowi określonej masy substancji czynnej.

Tabela 49.
Azatiopryna – dawkowanie

Substancja czynna	Założona dawka dzienna
Azatiopryna	150 mg
Cyklosporyna	[REDACTED]
Cyklofosfamid	200 mg

*założenie analizy

Koszt terapii

Koszt terapii obliczono wyznaczając dla każdej substancji konkretny preparat umożliwiający podanie leku w ustalonej dawce. Koszt azatiopryny obliczono w oparciu o najtańszy preparat zawierający tę substancję(najniższy koszt na DDD z perspektywy poszerzonej). Koszt cyklosporyny ustalono w oparciu o najtańszy preparat na jednostkę leku z pominięciem preparatów wprowadzonych dopiero w maju 2012 roku (minimalna różnica w cenie). Koszt cyklofosfamidu ustalono w oparciu o jedyny refundowany preparat tej substancji. Koszty preparatów oraz łączne roczny koszty terapii poszczególnymi substancjami przedstawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 50, Tabela 51). [REDACTED]

Tabela 50.
Leki immunosupresyjne – koszty preparatów

Substancja	Nazwa preparatu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Cena detaliczna	Dopłata NFZ	Koszt dawki dobowej - NFZ	Koszt dawki dobowej – NFZ + pacjent
Azatiopryna	Azathioprine VIS	Tabletki	50 mg	50 tabl.	30,41 zł	27,21 zł	1,63 zł	1,82 zł
Cyklosporyna	Equoral	Kapsułki elastyczne	50 mg	50 kaps.	145,97	142,77	11,42 zł	11,68 zł
Cyklofosfamid	Endoxan	Drażetki	50 mg	50 draż.	53,72	50,52	4,04 zł	4,30 zł

Tabela 51.
Leki immunosupresyjne – koszty terapii

Substancja	Średni koszt roczny – NFZ	Średni koszt roczny – NFZ + pacjent*
Azatiopryna	████████	████████
Cyklosporyna	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████
████████	████████	████████

13.8.7. Immunoglobuliny

Dawkowanie

Założony schemat dawkowania immunoglobulin oparty został o brytyjskie wytyczne leczenia ITP [30], rozmowę ze specjalistą z dziedziny hematologii [2] i informacje zawarte w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [29]. Na bazie danych przedstawionych w wymienionych źródłach przyjęto, że średnia dawka immunoglobulin to 2 mg na kg m.c. pacjenta. Dawka ta podawana jest w trakcie jednego lub kilku wlewów dożylnych podczas jednorazowego pobytu w szpitalu.

Tabela 52.
Immunoglobuliny – dawkowanie

Substancja	Dawka dzienna na kg m.c.	Masa ciała pacjenta	Średnia dawka
Immunoglobuliny	2 g	████████	████████

*założenie analizy

Koszt terapii

Immunoglobuliny refundowane są wyłącznie w ramach hospitalizacji. Odpowiednie świadczenia związane z podaniem preparatu zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 53). Pomimo, iż oczekiwany poziom płytek we krwi po podaniu leku najczęściej utrzymuje się jedynie przez kilka tygodni ([29], wytyczne brytyjskie [30]) w analizie przyjęto założenie, że koszt związany z terapią immunoglobulinami przez okres jednego roku odpowiada kosztowi jednokrotnego jego podania.

Założenie to podyktowane zostało obowiązującym schematem wykorzystywania tej opcji terapeutycznej ([29], wytyczne brytyjskie [30], rozmowa ze specjalistą z dziedziny hematologii [2]) – immunoglobuliny podaje się najczęściej w sytuacjach szczególnych, obejmujących nagłe stany związane z obniżoną liczbą płytek, jak przygotowanie do zabiegu czy ciąży.

Pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy poszerzonej.

Tabela 53.
Immunoglobuliny – koszty terapii

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt całkowity świadczenia – NFZ	Łączny koszt – NFZ***
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6*	52	██████████	██████████
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52	260 zł	██████████

*za 1 g immunoglobulin

**dla założonej dawki ██████████

***koszt z perspektywy poszerzonej identyczny

13.8.8. Winkrystyna

Dawkowanie

Założone dawkowanie winkrystyny odpowiada algorytmowi podawania leku przedstawionemu w badaniu Sikorska 2004 [35]. Na podstawie wymienionej publikacji przyjęto, że lek podawany jest w ramach trzytygodniowego cyklu terapii. Każdorazowe podanie leku wiąże się z hospitalizacją pacjenta. Szczegółowa charakterystyka przyjętego schematu dawkowania winkrystyny zamieszczona została w tabeli poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Winkrystyna – dawkowanie leku

Substancja czynna	Dawka – jednorazowe podanie leku	Liczba podań na cykl terapii	Średnia dawka leku – cykl terapii
Winkrystyna	2 mg	3	6 mg

Koszt terapii

Opracowanie kosztów terapii winkrystyną zostało oparte o dane z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii z późniejszymi zmianami [13, 15]. Na koszt podania winkrystyny składa się, poza kosztem preparatu, również koszt hospitalizacji, w trakcie której pacjent przyjmuje lek we wlewie dożylnym.

Zestawienie danych w zakresie hospitalizacji związanej z podaniem leku zamieszczono w Tabeli 55, obliczenia kosztu preparatu zawarto w Tabeli 56.

Tabela 55.
Winkrystyna – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń na cykl terapii	Koszt świadczeń na cykl terapii
5.08.05.0000001	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	52 zł	676 zł	3	2 028 zł

Tabela 56.
Winkrystyna – koszt substancji czynnej

Kod	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku	Cena punktu [zł]	Liczba jednostek leku na cykl terapii	Koszt leku na cykl terapii
5.08.03.0000423	Vincristinum	Wlew dożylny	mg	2,8759	10	6	172,55 zł

W oparciu o dane o skuteczności winkrystyny zamieszczone w badaniu Sikorska 2004 [35] przyjęte zostało, że czas odpowiedzi na terapię winkrystyną to 8 tygodni. W związku z powyższym w celu wyznaczenia rocznego kosztu terapii winkrystyną, obliczone wydatki płatnika związane z jednym cyklem podania leku zostały przemnożone przez wyznaczoną liczbę cykli terapii przypadających na rok terapii. Przyjęto, że jeden cykl terapii to 11 tygodni (3 tygodnie podawania leku + 8 tygodni utrzymywania się efektu zdrowotnego). Obliczony zgodnie z opisaną metodyką roczny koszt leczenia winkrystyną przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 57). Pacjent (uwzględniając jedynie współpłacenie za leki) nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy poszerzonej płatnika.

Tabela 57.
Winkrystyna – koszt terapii

Kategoria kosztu	Średni koszt całkowity cyklu– NFZ	Liczba cykli terapii w roku	Średni koszt roczny – NFZ*
Lek	172,55	4,73	815,71 zł
Hospitalizacja	2 028,00		9 586,91 zł
Łącznie	2 200,55	-	10 402,62 zł

*koszt z perspektywy poszerzonej identyczny

13.8.9. Koszty diagnostyki i monitorowania skutków leczenia

Charakter i liczba świadczeń realizowanych w związku z prowadzeniem terapii w programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej określone zostały na podstawie projektu programu otrzymanego przekazanego przez AOTM. [3, 19]

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. [3, 19]

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

W przypadku pacjentów stosujących aktualnie dostępne opcje leczenia liczbę wizyt przypadających na miesiąc terapii ustalono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego 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). Zestawienie wyznaczonych częstości wizyt dla poszczególnych opcji leczenia zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 59).

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 58).

Tabela 58.
Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego

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

Tabela 59.
Liczba wizyt diagnostycznych – aktualnie stosowane terapie

Parametr	Na miesiąc	Na rok
Liczba wizyt	1,2	14,8

Roczny koszt monitorowania terapii wypieranych został obliczony jako iloczyn liczby wizyt diagnostycznych w ciągu roku i jednostkowego kosztu porady specjalistycznej (Tabela 60).

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania terapii dla nowych leków (eltrombopagu i romiplostymu) obliczono kompilując ze sobą dane uzyskane z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [38] i dane o monitorowaniu dla schematów stosowanych po niepowodzeniu terapii lekiem innowacyjnym (czyli dla aktualnie refundowanych opcji leczenia). Z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej uzyskano średni koszt świadczeń programu lekowego dla terapii eltrombopagiem i romiplostymem w 3-letnim horyzoncie czasowym. Koszt ten uzupełniony został przez koszty monitorowania w okresie, w którym pacjent stosuje aktualnie refundowane interwencje (dotyczy pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi i zostali wyłączeni z programu). Łączne koszty diagnostyki związanej z włączeniem innowacyjnej terapii małopłytkowości (eltrombopag, romiplostym) w okresie 3 lat zostały następnie podzielone przez 3 a uzyskane w ten sposób wartości implementowano w analizie jako roczny koszt monitorowania odpowiadającego danej terapii (Tabela 60).

Przeciętny roczny koszt diagnostyki i monitorowania terapii dla nowych leków (eltrombopagu i romiplostymu) obliczono na podstawie danych z modelu dla analizy ekonomicznej [38]. Koszt terapii w ramach programu lekowego w okresie pierwszych 3 lat prowadzenia leczenia został podzielony przez 3 i uzyskana w ten sposób wartość przyjęta została jako średnioroczny koszt świadczeń w programie u pacjentów włączonych do analizowanej terapii. Niezależnie od świadczeń w programie lekowym pacjentom, którzy zostali wyłączeni z terapii eltrombopagiem (lub romiplostymem w wariantcie analizy wrażliwości) przypisano koszty monitorowania odpowiadające kosztom dla odpowiednich świadczeń dla aktualnie refundowanych interwencji. (Tabela 60).

Tabela 60.
Roczny koszt monitorowania – podsumowanie

Terapia	Roczny koszt świadczeń [zł]	
	SPL	NSPL
Aktualnie refundowane terapie		
Eltrombopag*		
Romiplostym*		
Terapie po niepowodzeniu ELT*		
Terapie po niepowodzeniu ROM*		

* koszt średnioroczny - obejmuje wszystkich pacjentów – zarówno odpowiadających, jak i nieodpowiadających na leczenie

13.8.10. Koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia)

Koszty związane z występowaniem u pacjentów krwawień uzyskano z analizy ekonomicznej [38]. Źródłem danych o sposobach leczenia pacjentów z krwawieniami wykorzystanym w tej analizie były wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę [REDACTED] (z wyjątkiem hospitalizacji oraz rehabilitacji dla krwawień wewnątrzczaszkowych, koszty, której obliczono w oparciu o dane z Ogólnopolskiego Rejestru Udarów Mózgu) [1]. W ramach analizy ekonomicznej dla eltrombopagu [38] dane z badania ankietowego zostały kompleksowo przeanalizowane w celu obliczenia średniego kosztu, jaki ponosi NFZ oraz pacjent (w przypadku współpłacenia za leki) w związku z wystąpieniem poważnego krwawienia. Przyjęto, że poważne krwawienie to krwawienie w stopniu 3 lub 4 wg skali WHO. Założono, że krwawienia w stopniu 1-2 w skali WHO nie generują kosztów (są to zdarzenia krwotoczne o stosunkowo łagodnym przebiegu i zwykle nie wymagają dodatkowych interwencji medycznych).

Zestawienie obliczonych w ramach analizy ekonomicznej [38] kosztów jednostkowych poszczególnych krwawień raportowanych w badaniu ankietowym [1], częstości występowania poszczególnych rodzajów krwawień w obrębie krwawień danego stopnia na skali WHO oraz średnich kosztów związanych z poważnymi krwawieniami zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień

Rodzaj krwawienia	WHO 3		WHO 4	
	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Średni koszt krwawienia				

13.9. Częstości występowania powikłań ITP (krwawienia)

Częstości występowania u pacjentów z ITP krwawień uzyskano na podstawie modelu dla analizy ekonomicznej [38]. W ramach niniejszej analizy – analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej - rozważane są jedynie częstotliwości krwawień w stopniu 3 i 4 wg skali WHO.

Uzyskane wyniki przedstawiające średnią liczbę krwawień w roku rozdzielonych ze względu na typ terapii oraz subpopulacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Średnie roczne liczby krwawień wg skali WHO

Typ krwawienia	Eltrombopag		Terapie po eltrombopagu		Romiplostym		Terapie po romiplostymie		SOC
	SPL	NSPL	SPL	NSPL	SPL	NSPL	SPL	NSPL	
WHO3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
WHO4	■	■	■	■	■	■	■	■	■

13.10. Strategia wyszukiwania - epidemiologia

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania dot. epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (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

Przeszukanie uzupełniające przeprowadzone 25 lipca 2011 dla identycznej strategii z zawężeniem do okresu publikacji od początku listopada 2009 dało rezultaty w postaci 120 abstraktów.