



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.3

Kraków, wrzesień 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	12
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	15
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	16
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	25
3.3. HORYZONT CZASOWY	25
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	27
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	28
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	40
3.7. OCENA KOSZTÓW	62
3.8. DYSKONTOWANIE	72
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	72
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO ..	75
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	81
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	81
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	85
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	107
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	107
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	107
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	108
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	117
7. DYSKUSJA	118
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	119
9. BIBLIOGRAFIA	121
10. SPIS TABEL	127
11. SPIS RYSUNKÓW	129
12. ANEKS	130
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	130

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
cITP	ang. <i>Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura</i> ; Przewlekła małopłytkowość immunologiczna
ELT	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®)
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LYs	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PETIT	Akronim badania klinicznego uwzględniającego pacjentów pediatrycznych z przewlekłą i przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (okres trwania ITP ≥ 6 miesięcy) [87]
PETIT2	Akronim badania klinicznego uwzględniającego pacjentów z analizowanej populacji (okres trwania ITP ≥ 12 miesięcy) [88]
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALYs	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> Porozumienie podziału ryzyka
SoC	ang. <i>Standard-of-Care</i> Standardowa terapia
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Wnioskowaną technologię, stosowaną w skojarzeniu ze standardową opieką, porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki.

❖ [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

- ❖ Ustalono, że w horyzoncie do ukończenia 18. roku życia dołączenie wnioskowanej technologii do standardowej opieki będzie wiązało się z [Redacted text]

[Redacted text block]

■ [Redacted text block]

- ❖ Ustalono, że za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają przede wszystkim następujące aspekty: brak alternatywnego sposobu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce oraz charakter rozważanego problemu decyzyjnego (pacjenci pediatryczni z rzadką chorobą).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)” [39].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura, cITP*), w wieku poniżej 18. roku życia, spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag; ELT) w połączeniu ze standardową opieką (ang. *Standard-of-Care, SoC*) u pacjentów z analizowanej populacji **(I)**;
- wnioskowaną technologią porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (schemat placebo) **(C)**;
- w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie umożliwiające kontynuację leczenia w programie (co najmniej jeden pomiar wskazujący na liczbę płytek ≥ 50 mld/l), prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi na leczenie interpretowane jako trwała odpowiedź płytkowa (liczba płytek ≥ 50 mld/l), ryzyko rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych, ryzyko utraty odpowiedzi (tylko w analizie wrażliwości); na podstawie dostępnych danych w opracowaniu skorelowano odpowiedź płytkową z ryzykiem wystąpienia krwawień wymagających i niewymagających hospitalizacji oraz ryzykiem wystąpienia konieczności zastosowania leczenia ratunkowego (np. drastyczna redukcja liczby płytek, skaza krwotoczna); pomimo charakteru analizowanego problemu decyzyjnego obejmującego stosowanie wnioskowanej technologii w chorobie rzadkiej, przeprowadzono pełną analizę dla porównania Revolade® z placebo z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zestawienie kosztów-konsekwencji połączone z analizą inkrementalną) **(O1)**;
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O2)**.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Zidentyfikowano kategorie kosztowe należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy.

Obliczenia przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym okres do ukończenia 18. roku życia przez pacjenta z analizowanej populacji. Horyzont czasowy na poziomie długości trwania badań klinicznych oraz na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, uwzględniający kontynuację leczenia produktem Revolade® po 18 roku życia oraz brak kontynuacji tego leczenia, rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

Skuteczność porównywanych interwencji określono na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, uwzględniając ich punkty końcowe najlepiej obrazujące przebieg leczenia w Polsce; uwzględniono dwa typy odpowiedzi na leczenie: umożliwiającą kontynuację stosowania ELT lub placebo (co najmniej 1 pomiar wskazujący na liczbę płytek ≥ 50 mld/l w okresie 4 tygodni) i trwałą interpretowaną jako stała odpowiedź płytkowa w cyklu (wszystkie pomiary wskazujące na liczbę płytek ≥ 50 mld/l).

Zakładano stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie do momentu: braku odpowiedzi (brak co najmniej jednego pomiaru liczby płytek ≥ 50 mld/l w okresie 4 tygodni), rezygnacji z powodu działań niepożądanych, wystąpienia poważnego krwawienia, osiągnięcia dojrzałości lub zgonu.

Charakter i koszt opieki standardowej został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych.

Wykorzystano model Markowa składający się ze stosowania porównywanych interwencji w analizowanej linii leczenia oraz kolejnych linii leczenia opartych wyłącznie na SoC, której przypisano skuteczność placebo (dwukrotne naliczanie odpowiedzi w horyzoncie analizy). W ramach modelowania uwzględniono zależne od odpowiedzi płytkowej prawdopodobieństwa występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych, tj.:

- krwawień wymagających hospitalizacji (dane z populacji skandynawskich dzieci z cITP i ITP trwającą między 6 a 12 miesiącami);
- krwawień niewymagających hospitalizacji (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP);
- konieczności zastosowania terapii ratunkowych (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP);
- zgonu z powodu krwawień wymagających hospitalizacji (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP).

Uwzględniono wpływ wystąpienia odpowiedzi płytkowej, krwawienia i leczenia ratunkowego na jakość życia, wykorzystując opublikowane informacje.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

Próg opłacalności przyjęto na poziomie 125 955 PLN za dodatkowy QALY.

WYNIKI

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

OGRANICZENIA I WALIDACJA

Do najważniejszych ograniczeń analizy zakwalifikowano:

- brak źródeł informacji na temat przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji i możliwości przełożenia wyników badań klinicznych na koszty, długość życia i/lub wagi użyteczności. Aspekt ten wymusił wykorzystanie źródeł informacji odnoszących się do populacji chorych tylko o zbliżonej charakterystyce do ocenianej (dorosłych chorych, chorych z innej populacji niż polska i/lub chorych również z przewlekającą ITP);
- wykorzystanie wyłącznie opublikowanych informacji przy ocenie parametrów skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, czego rezultatem było przyjęcie pewnych założeń faworyzujących interwencje o niższej skuteczności.

Ustalono, że ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z charakteru rozważanego problemu decyzyjnego, który uwzględnia stosowanie leku stanowiącego jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów pediatrycznych cierpiących na rzadką chorobę.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji z wykorzystaniem opublikowanych modeli dla dorosłych chorych oraz walidację zewnętrzną z pozytywnym rezultatem.

WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają przede wszystkim następujące aspekty: brak alternatywnego sposobu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce oraz charakter rozważanego problemu decyzyjnego (pacjenci pediatryczni z rzadką chorobą).

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego: „*Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)*” [39].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura, cITP*), w wieku poniżej 18. roku życia, spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag; ELT) w połączeniu ze standardową opieką (ang. *Standard-of-Care, SoC*) u pacjentów z analizowanej populacji **(I)**;
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (schemat placebo) **(C)**;
- w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie umożliwiające kontynuację leczenia w programie (co najmniej jeden pomiar wskazujący na liczbę płytek ≥ 50 mld/l), prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi na leczenie interpretowane jako trwała odpowiedź płytkowa (liczba płytek ≥ 50 mld/l), ryzyko rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych, ryzyko utraty odpowiedzi (tylko w analizie wrażliwości); na podstawie dostępnych danych w opracowaniu skorelowano odpowiedź płytkową z ryzykiem wystąpienia krwawień wymagających i niewymagających hospitalizacji oraz ryzykiem wystąpienia konieczności zastosowania leczenia ratunkowego (np. drastyczna redukcja liczby płytek, skaza krwotoczna); pomimo charakteru analizowanego problemu decyzyjnego obejmującego stosowanie wnioskowanej technologii w chorobie rzadkiej, przeprowadzono pełną analizę dla porównania Revolade® z placebo z kalkulacją inkrementalnych

współczynników kosztów-efektywności (zestawienie kosztów-konsekwencji połączone z analizą inkrementalną); **(O1)**;

- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O2)**.

W opracowaniu wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z Polski. Badanie zostało opisane w rozdziale 12.1.; jego wyniki przedstawiono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania, a wypełnione przez ekspertów ankiety dołączono do bibliografii – pozycja [77].

Ilekoć w tekście będzie znajdowało się odwołanie do „opinii ekspertów” lub „wyników badania kwestionariuszowego” dotyczyć będzie ono wyników w/w badania kwestionariuszowego.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu Revolade® w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)” [39].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Revolade®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione : brak leków w Wykazie mających zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu, podobne działanie terapeutyczne i/lub zbliżony mechanizm działania [37]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione : brak leków w Wykazie mających zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu, podobne działanie terapeutyczne i/lub zbliżony mechanizm działania [37]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione : brak leków w Wykazie mających zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu, podobne działanie terapeutyczne i/lub zbliżony mechanizm działania [37]

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Revolade®
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	nie dotyczy – brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii [37] w myśl Ustawy o refundacji [30];
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione : brak leków w Wykazie mających zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu, czy podobny dodatkowy efekt [37]

Przedstawione aspekty świadczą, iż kwalifikacja wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej wynika przede wszystkim z następujących aspektów:

- charakteru problemu decyzyjnego obejmującego chorobę rzadką;
- braku refundowanych w Wykazie opcjonalnych technologii lekowych, które mogą być wykorzystane w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [96].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Revolade® w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku od 1. do końca 17. roku życia, w ramach programu lekowego: „*Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)*” [39].

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu (ELT) wynosi: 50 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Dawkę modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta; celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać poziom płytek ≥ 50 mld/l. Nie należy przekraczać dawki 75 mg/d [39], [58].

Mając na uwadze brak danych dotyczących wysokości dawkowania wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej, a także konieczność zachowania korelacji pomiędzy dawką leku a jego efektem, w ramach niniejszego opracowania wykorzystano informacje na temat dawkowania pochodzące z tego samego źródła, co informacje dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii – wykorzystano dane pochodzące z badania o akronimie PETIT2 [88].

W całym badaniu PETIT2 średnia dobową dawką ELT wynosiła:

- 1,0 mg na kg masy ciała (m.c.) wśród chorych w wieku 12 – 17 lat;

- 1,6 mg/kg m.c. wśród chorych w wieku 6 – 11 lat;
- 1,7 mg/kg m.c. wśród chorych w wieku 1 – 5 lat [88].

Średnia, ważona liczbą pacjentów w grupach wiekowych, dawka ELT wyniosła około 1,4032 mg na kg masy ciała pacjenta, co przy średniej masie ciała uczestników badania PETIT2 na poziomie 41,0 kg pozwala oszacować średnią dawkę dobową na poziomie 57,53 mg [88].

Obliczenia i dostępne dane dotyczące dawkowania ELT w badaniu PETIT2 przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Dawkowanie i masa ciała” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 2. Dawkowanie ELT w badaniu PETIT2.

	12-17 lat	6-11 lat	1-5 lat	Wszyscy*
Liczba pacjentów	23	26	14	63
Średnia dawka (mg) na kg m.c., na dobę	1,0	1,6	1,7	1,4032
Mediana maksymalnej dawki u pacjenta na kg m.c. na dobę	1,2	1,9	2,1	-
Mediana dla średniej dawki u pacjenta, w mg/d	69	50,7	26,7	-
Maksymalna wartość średniej dawki u pacjenta, w mg/d	71	71	46	71

* obliczenia własne

W analizie umożliwiono wykorzystanie dwóch wariantów oceny dawkowania ELT:

- wariant uwzględniający średnią dawkę w całym horyzoncie badania na poziomie 57,53 mg/d;
- wariant uwzględniający zależną od wieku i masy ciała dawkę wykorzystującą średnie dawki na kg masy ciała raportowane dla poszczególnych grup wieku oraz osobno określoną, zależną od wieku i płci, średnią masę ciała (por. rozdział 2.4.).

Mając na uwadze, iż wyniki badania PETIT2 prezentowane przez Grainger JD i wsp. [88] nie pozwalają na ocenę korelacji pomiędzy wiekiem, masą ciała a wysokością dawki, a uwzględnienie wariantu drugiego oceny dawkowania skutkuje osiągnięciem średniej dobowej dawki ELT na poziomie maksymalnej dawki po kilku cyklach analizy, co nie odzwierciedla wyników badania PETIT2 (maksymalna dawka na poziomie 71 mg/d) i następnie drastyczny spadek dawki przy przekroczeniu progu wieku danej grupy, w ramach analizy podstawowej uwzględniono wariant pierwszy dawkowania uwzględniający stałą dawkę ELT na poziomie 57,4 mg/d.

Potwierdzeniem zasadności wykorzystania w/w wariantu jest fakt, iż w badaniu PETIT2 uczestniczyli pacjenci ze wszystkich grup wieku. Co więcej, autorzy publikacji [88] stwierdzili, że dawkowanie ELT u dzieci nie odbiega od dawkowania wśród dorosłych, a wyniki analizy w warunkach australijskich świadczą, że średnia dawka ELT wśród dorosłych pacjentów w praktyce klinicznej wynosi: 54 – 55 mg/d (mediana 50 mg/d) wśród kontynuujących leczenie oraz około 45 mg/d (mediana 50 mg/d) wśród pacjentów rozpoczynających leczenie ELT [89].

Wysoce nieprawdopodobne jest zdarzenie, że średnie dobowe zużycie ELT będzie wyższe w populacji pediatrycznej niż w populacji pacjentów dorosłych. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ założeń dotyczących dawkowania na wnioski: w scenariuszu SA14 uwzględniono wariant drugi dawkowania, a w scenariuszach SA15 i SA16 uwzględniono dawkę odpowiednio: minimalną ($1 \text{ mg/kg m.c./d} \times 35,5 \text{ kg m.c.} = 35,5 \text{ mg/d}$) i maksymalną ($1,7 \text{ mg/kg m.c./d} \times 46,4 \text{ kg m.c.} = 78,9 \text{ mg/d} \rightarrow 75 \text{ mg/d}$), skalkulowaną na podstawie wyników badania PETIT2 [88].

Uwzględniono stosowanie ELT w skojarzeniu ze standardową opieką (ang. *Standard-of-Care*, SoC) na którą składają się:

- leczenie wdrażane w sytuacji wystąpienia krwawień wymagających lub niewymagających hospitalizacji (przetaczanie płytek/koncentratów krwi, podawanie immunoglobulin dożylnie, podawanie sterydów dożylnie, kontynuacja leczenia sterydami po wyjściu ze szpitala);
- leczenie ratunkowe wdrażane w sytuacjach klinicznych wymagających natychmiastowej interwencji (podawanie immunoglobulin dożylnych, podawanie sterydów dożylnych).

Udział poszczególnych schematów leczenia oraz ich dawkowanie zostało ustalone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1., arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]) oraz standardowego dawkowania opisanego w Internie Szczeklika [90].

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono długotrwałej farmakoterapii jako składnika opieki standardowej, gdyż w opinii ekspertów takie schematy są stosowane rzadko, co zostało również potwierdzone w ramach schematów SoC stosowanych w badaniu PETIT2 [88].

Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA17) uwzględniono podawanie cyklosporyny w dawce $2,5 \text{ mg na kg m.c.}$ [90], zgodnie z założeniami analiz dla ELT stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z cITP (cyklosporyna najdłużej stosowana w ramach SoC wg ekspertów ankietowanych przez autorów) [38].

Zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego [39], w niniejszym opracowaniu uwzględniono kontynuację stosowania ELT wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia następujących zdarzeń:

- braku odpowiedzi na leczenie umożliwiającej jego kontynuację;
- rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych,
- zgonu pacjenta.



Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w praktyce klinicznej zmiana schematu u części pacjentów może mieć charakter przejściowy i/lub dotyczyć modyfikacji wysokości dawki ELT. Niemniej jednak, analogicznie jak w przypadku analiz dla ELT stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z cITP [38], w analizie podstawowej uwzględniono to kryterium dyskontynuacji leczenia.

W analizie wrażliwości rozpatrywano następujące scenariusze:

- SA18: kontynuacja ELT u wszystkich pacjentów (leczenie pomimo: braku odpowiedzi, poważnych krwawień, działań niepożądanych), analogicznie jak w badaniu PETIT2;
- SA19: brak kontynuacji ELT z powodu konieczności zastosowania terapii ratunkowej;
- SA20: brak wykluczenia po krwawieniu wymagającym hospitalizacji.

Dodatkowo oceniono możliwość kontynuacji leczenia ELT wśród dorosłych osób. W ramach scenariuszy SA01 i SA02 testowano wpływ tego założenia przy uwzględnieniu horyzontu czasowego ustalonego na poziomie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (do 110. roku życia). W scenariuszu SA21 wykazano brak wpływu tego założenia na wyniki w horyzoncie analizy podstawowej.

W opracowaniu założono, że dodatkowy efekt kliniczny stosowania ELT pojawia się dopiero po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia (założono brak odpowiedzi przez pierwsze 4 tygodnie stosowania ELT). Jest to założenie konserwatywne, gdyż u niektórych pacjentów efekty terapii obserwowane były w badaniu PETIT2 już po 1. tygodniu leczenia (odpowiedź płytkowa u około 16%, 24%, 32% i 37% po odpowiednio 1., 2., 3. i 4. tygodniu leczenia) [88].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

do grona opcjonalnych technologii lekowych zaliczono samą standardową terapię (SoC) na którą mogą składać się, dozwolone również w badaniu PETIT2, schematy leczenia uwzględniające: immunoglobuliny podawane dożylnie, kortykosteroidy podawane dożylnie i/lub ogólnie, cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu.

W/w interwencja będzie w praktyce klinicznej zastępowana przez wnioskowaną technologię podawaną łącznie ze standardową opieką.

Została przyjęta taka sama definicja SoC we wszystkich porównywanych grupach pacjentów (por. rozdział 2.2.), przy czym należy zwrócić uwagę, iż wyższa skuteczność ELT w odniesieniu do braku dodatkowej interwencji (placebo) przekłada się na zakres wykorzystania poszczególnych składników SoC. Mając na uwadze, iż jest to efekt stosowanej terapii, a nie wybór lekarza prowadzącego tą terapię uznano, że poszczególne składniki SoC nie stanowią bezpośredniego komparatora dla wnioskowanej technologii, co zostało potwierdzone również na podstawie analizy dostępnych informacji na temat wytycznych praktyki klinicznej [40].

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Revolade® [58].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego leku obejmują leczenie:

- pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w wieku od 1. roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwość kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie;
- dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych [58].

W opracowaniu uwzględniono proponowane zawężenie w/w wskazania do leczenia cITP wśród pacjentów w wieku od 1. do zakończenia 17. roku życia [39]. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości przyjęto potencjalną możliwość kontynuacji leczenia ELT po ukończeniu 18 roku życia, na co zezwalają również zapisy projektu programu lekowego [39].

Charakterystyka analizowanej populacji została określona na podstawie:

- wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1., arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]) w zakresie: średniej zmiany masy ciała pacjenta z analizowanej populacji względem masy ciała osoby z populacji generalnej, średniego wieku pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia ELT w Polsce, odsetka dziewczynek wśród pacjentów z populacji docelowej i średniej masy ciała,
- przeanalizowanych informacji z wykresu 45. [79] na temat zależnej od wieku i płci średniej masy ciała osób z populacji generalnej w wieku do 15. roku życia,
- informacji na temat zależnej od wieku i płci masy ciała dorosłych Polaków [80],
- charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do badania klinicznego PETIT2 (średni wiek, odsetek dziewczynek, średnia masa ciała) [88].

W opracowaniu uwzględniono istotny aspekt zmiany masy i powierzchni ciała w horyzoncie analizy, charakterystyczny dla populacji pediatrycznej. Dysponując informacjami na temat dawkowania niektórych interwencji w przeliczeniu na masę ciała (np. immunoglobuliny, sterydy), w opracowaniu uwzględniono informacje na temat zależnej od wieku i płci średniej masy ciała pacjentów z populacji generalnej Polski [79], [80]. Wartości te zostały następnie powiększone o względną zmianę masy ciała pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do populacji generalnej, ustaloną na podstawie opinii ekspertów ██████████

Wykorzystane informacje na temat zależnej od wieku i płci średniej masy ciała osoby z populacji generalnej Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zależna od wieku i płci średnia masa ciała Polaka.































Dolna granica interwału wieku	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
0	7,48	7,08	wykres 45. [79]
1	12,18	11,78	wykres 45. [79]
2	14,72	13,76	wykres 45. [79]
3	17,03	16,63	wykres 45. [79]
4	18,79	18,22	wykres 45. [79]
5	21,41	21,03	wykres 45. [79]
6	24,51	23,64	wykres 45. [79]
7	27,14	26,35	wykres 45. [79]
8	31,91	28,41	wykres 45. [79]
9	34,78	33,51	wykres 45. [79]
10	37,40	37,01	wykres 45. [79]
11	41,86	40,59	wykres 45. [79]
12	47,82	45,12	wykres 45. [79]
13	52,13	50,46	wykres 45. [79]
14	58,57	53,49	wykres 45. [79]

Dolna granica interwału wieku	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
15	67,33	55,65	Założenie*
18	76,10	57,82	[80]
31	79,72	64,23	[80]
41	83,10	65,51	[80]
51	80,52	69,78	[80]
61	79,40	67,62	[80]

* średnia pomiędzy wynikami dla osób w wieku od 14. do 15. roku życia i osób w wieku od 18. do 31. roku życia.

Ustalono, że charakterystyka analizowanej populacji w Polsce zbliżona jest z charakterystyką pacjentów włączonych do badania klinicznego PETIT2, którego wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania (tabela poniżej).

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji, w zależności od źródła danych.

Źródło danych	Średnia	95% CI		Zakres	
Średni wiek, w latach					
PETIT2	9,4	8,2	10,5	-	-
Eksperci*					
Odsetek dziewczynek					
PETIT2	47,6%	35,5%	59,9%	-	-
Eksperci*					
Średnia masa ciała, w kg					
PETIT2	41,0	35,5	46,4	-	-
Eksperci*					
Dane polskie [79], [80] + eksperci (wiek z PETIT2) **					
Dane polskie [79], [80] + eksperci (wiek od ekspertów) **					
Średnia względna zmiana masy ciała względem populacji generalnej					
Eksperci*					

* por. rozdział 12.1., arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77];

** zależna od wieku i płci średnia masa ciała pacjentów z populacji generalnej Polski [79], [80] powiększona o względną zmianę masy ciała pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do populacji generalnej, ustaloną na podstawie opinii ekspertów (wartości w ujęciu populacyjnym, ważone udziałem osób w poszczególnym wieku).

Przy ocenie średniego wieku oraz odsetka dziewczynek w populacji, w analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z badania klinicznego PETIT2. W scenariuszu SA09 analizy wrażliwości uwzględniono opinie ekspertów przy ocenie w/w parametrów; w ramach scenariuszy SA10 – SA13 uwzględniono dolną i górną granicę przedziału ufności tych parametrów.

Zmiana masy ciała względem populacji ogólnej została przetestowana w zakresie 95% CI w ramach scenariuszy SA07 i SA08 deterministycznej analizy wrażliwości.

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [96].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce placebo wiąże się z wyższą skutecznością przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Wnioskowanie dla w/w porównania oparto przede wszystkim na wynikach badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii w analizowanej populacji chorych – wynikach badania PETIT2.

W opracowaniu uwzględniono wykazany dodatkowy efekt kliniczny wynikający z dołączenia ELT do standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji.

Ponieważ modelowanie zostało przeprowadzone w celu odzwierciedlenia przebiegu leczenia w ramach proponowanego programu lekowego [39], zdefiniowało to zakres punktów końcowych badań klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

Analogicznie jak w przypadku modeli decyzyjnych dla stosowania ELT w populacji dorosłych chorych (m.in. [66]), modelowanie opierało się na prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie, które to następnie określało możliwość kontynuacji leczenia ELT i determinowało ryzyko wystąpienia niepożądanych efektów klinicznych (krwawienia, leczenie ratunkowe, obniżona jakość życia).

Mając na uwadze, iż dostępne są jedynie źródła informacji pozwalające skorelować niepożądane efekty kliniczne z odpowiedzią płytkową (liczba płytek ≥ 50 mld/l), a pacjent, u którego wystąpią wahania liczby płytek (np. w następstwie infekcji lub w okresie przed ustaleniem skutecznej dawki ELT) również będzie miał możliwość kontynuacji leczenia w programie [39], uwzględniono dwie definicje odpowiedzi na leczenie. Pierwsza definicja określa uzyskanie co najmniej jednego pomiaru wskazującego na liczbę płytek ≥ 50 mld/l w trakcie 4-tygodniowego okresu, podczas gdy druga – określa prawdopodobieństwo uzyskania stałej w cyklu odpowiedzi płytkowej (wszystkie pomiary wskazujące na liczbę płytek ≥ 50 mld/l w trakcie 4-tygodniowego okresu).

Iloraz w/w odpowiedzi pozwala uzyskać odsetek pacjentów ze stałą odpowiedzią płytkową w analizowanym okresie 4-tygodniowym wśród pacjentów kontynuujących leczenie ELT w proponowanym programie.

Przy braku informacji na temat efektów klinicznych ELT w praktyce klinicznej, optymalnie polskiej, wykorzystano informacje uzyskane w ramach randomizowanego, wielośrodkowego i

wielonarodowego badania klinicznego PETIT2 (do oceny dodatkowego efektu wnioskowanej technologii względem placebo wykorzystano źródło danych, którego wyniki cechują się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną).

Mając na uwadze brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania PETIT2, w opracowaniu uwzględniono zagregowane informacje przy ocenie w/w punktów końcowych. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie umożliwiające kontynuację leczenia określono na podstawie interpolacji wyników badania PETIT2 (prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi płytkowej przy co najmniej jednym pomiarze) do pierwszych 4-tygodni okresu obserwacji. Przy ocenie prawdopodobieństwa trwałej odpowiedzi płytkowej przyjęto, że pierwszorzędowy punkt końcowy badania klinicznego (liczba płytek co najmniej 50 mld/l i brak leczenia ratunkowego przez co najmniej 6 tygodni w fazie podwójnie zamaskowanej badania, między tygodniami 5. a 12.) [88] odzwierciedla tę definicję, tj. tylko w przypadku odsetka chorych z odpowiedzią zgodną z w/w definicją będzie obserwowana stała odpowiedź płytkowa (szczegóły w rozdziale 3.6.1.).

Uwzględnienie dwóch parametrów definiujących odpowiedź na leczenie pozwoliło zniwelować ograniczenie analiz dla leków stosowanych w cITP polegające na przyjęciu założenia, że wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie cechują się odpowiedzią płytkową [66].

Wykorzystane źródło informacji na temat skuteczności wnioskowanej technologii dotyczy populacji pacjentów o bardzo zbliżonej charakterystyce do populacji, która zgodnie z proponowanym kształtem programu lekowego, będzie stosowała ELT w Polsce [39], [88]. Jedyna różnica może dotyczyć poziomu płytek krwi w momencie inicjacji terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii – w badaniu PETIT2 wymagano, aby pacjent przed rozpoczęciem terapii miał liczbę płytek poniżej 30 mld/l. W projekcie programu [39] bezpośrednio nie uwzględniono tego kryterium, ale jako kryterium włączenia przedstawiono „brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie”, które zgodnie z aktualnymi wytycznymi definiowane jest jako „liczba płytek < 30 mld/l lub poniżej dwukrotnego wzrostu liczby płytek przed leczeniem lub występowanie krwawienia” [88].

W opracowaniu wykorzystano także punkty końcowe badań klinicznych odnoszące się do zapisów programu lekowego – odpowiedź na leczenie umożliwiającą kontynuację leczenia w programie została zdefiniowana jako co najmniej jeden pomiar wskazujący na zadowalającą liczbę płytek (przyjęto na poziomie co najmniej 50 mld/l zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i wynikami raportowanymi w badaniu PETIT2); trwała odpowiedź na leczenie – jako utrzymującą się odpowiedź płytkową.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano sytuację w której standardowy pacjent po ukończeniu 18 roku życia kontynuuje leczenie z wykorzystaniem ELT. W ramach tego scenariusza pośrednio założono, że skuteczność wnioskowanej technologii jest taka sama niezależnie od wieku leczonego chorego. To założenie analizy wrażliwości należy traktować jako konserwatywne gdyż wyniki badań w populacji dorosłych pacjentów wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi niż w populacji pediatrycznej (na podstawie zestawienia wyników badań przedstawionych w [38] i [41]).

W opracowaniu uwzględniono ryzyko rezygnacji z leczenia ELT w wyniku wystąpienia działań niepożądanych określone na podstawie wyników badania PETIT2 oraz jego fazy przedłużonej (szczegóły w rozdziale 3.6.1.).

Jak wspomniano wcześniej, w ramach analizy skorelowano odpowiedź płytkową z prawdopodobieństwem wystąpienia niekorzystnych efektów klinicznych. Skorelowano także prawdopodobieństwo zgonu z powodu cITP z prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych krwawień, analogicznie jak w przypadku modeli ekonomicznych dla pacjentów dorosłych [38], [66].

Na podstawie zidentyfikowanych źródeł informacji w opracowaniu uwzględniono również wpływ odpowiedzi na leczenie i występowania niekorzystnych efektów klinicznych na jakość życia (por. rozdział 3.6.2.).

Przy ocenie korelacji odpowiedzi płytkowej z częstotliwością występowania niekorzystnych efektów klinicznych (poważnych krwawień wymagających hospitalizacji, krwawień niewymagających hospitalizacji i konieczności zastosowania leczenia ratunkowego) uwzględniono dane pochodzące z badań klinicznych, do których włączono pacjentów z populacji o podobnej charakterystyce do ocenianej:

- uczestników prospektywnego badania obserwacyjnego [54] (pacjenci z ITP trwającym ≥ 6 miesięcy, tj. również z formą przewlekającą ITP);
- uczestników badań klinicznych dla ELT, których wyniki raportowano w raporcie [66] (dorośli pacjenci spełniający pozostałe kryteria włączenia do ocenianej populacji);
- uczestników badań klinicznych dla romiplostymu, których wyniki raportowano w raporcie [66] (dorośli pacjenci spełniający pozostałe kryteria włączenia do ocenianej populacji).

Wykorzystano tym samym definicje punktów końcowych jak w w/w źródłach, w tym uwzględniono krwawienia wymagające hospitalizacji (dane raportowane w [54] i [66]), krwawienia niewymagające hospitalizowania pacjenta (dane raportowane tylko w [66]) i konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (dane raportowane tylko w [66]).

Na podstawie opinii ekspertów z Polski, ustalono odsetek krwawień wymagających hospitalizacji w poszczególnych stopniach ich zaawansowania wg klasyfikacji WHO (raportowanych w badaniu PETIT2). Wyniki przedstawiono poniżej.



Na podstawie wyników przeglądu systematycznego [59] ustalono, że uwzględnienie danych dotyczących częstotliwości krwawień, określonych na podstawie wyników badań dla populacji dorosłych pacjentów, jest podejściem konserwatywnym.

We wspomnianym przeglądzie ustalono, że rozpowszechnienie krwawień wewnątrzczaszkowych jest podobne wśród pacjentów z cITP niezależnie od wieku (1,3%; 95% CI: 0,3% do 2,7% u dzieci vs. 1,8%; 95% CI: 0,9% do 2,8% u dorosłych), niemniej jednak rozpowszechnienie innych poważnych krwawień jest istotnie wyższe w populacji pediatrycznej (20,2%; 95% CI: 10,0% do 32,9% u dzieci vs. 9,6%; 95% CI: 4,1% do 17,1% u dorosłych).

Analogiczne wnioski można wyciągnąć ze scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego kalibrację uwzględnionych parametrów tak żeby odzwierciedlały wyniki badania PETIT2 (scenariusz SA46 analizy wrażliwości opisany w rozdziale 3.5.) – w celu uzyskania wyników modelu w horyzoncie 12 tygodni odzwierciedlających wyniki badania PETIT2, raportowane w [88], uwzględnione w opracowaniu częstotliwości występowania krwawień należałoby pomnożyć przez wartość wynoszącą co najmniej 2,6. W analizie podstawowej uwzględniono jednak dane oryginalne, gdyż odmienne klasyfikacje krwawień w porównywanych badaniach i brak dokładnych danych na temat liczby krwawień w całym okresie badania PETIT2 (tylko dane dotyczące liczby pacjentów z krwawieniami w danym punkcie czasowym) uniemożliwiają przeprowadzenie w pełni wiarygodnej kalibracji modelu decyzyjnego.

Mając na uwadze:

- charakter analizowanej populacji chorych, uwzględniający osoby w wieku od 1. do 18. roku życia, u których splenektomia jest rozważana w ostateczności i zazwyczaj nie jest przeprowadzana z uwagi na niekorzystne efekty długofalowe i często również rezygnację opiekunów chorego (por.

wytyczne opisane w [40]; opinie ekspertów przedstawione w [77] i [81]; dane dotyczące polskiej praktyki klinicznej przedstawione w [81], [83]; wyniki badania PETIT2 [88]);

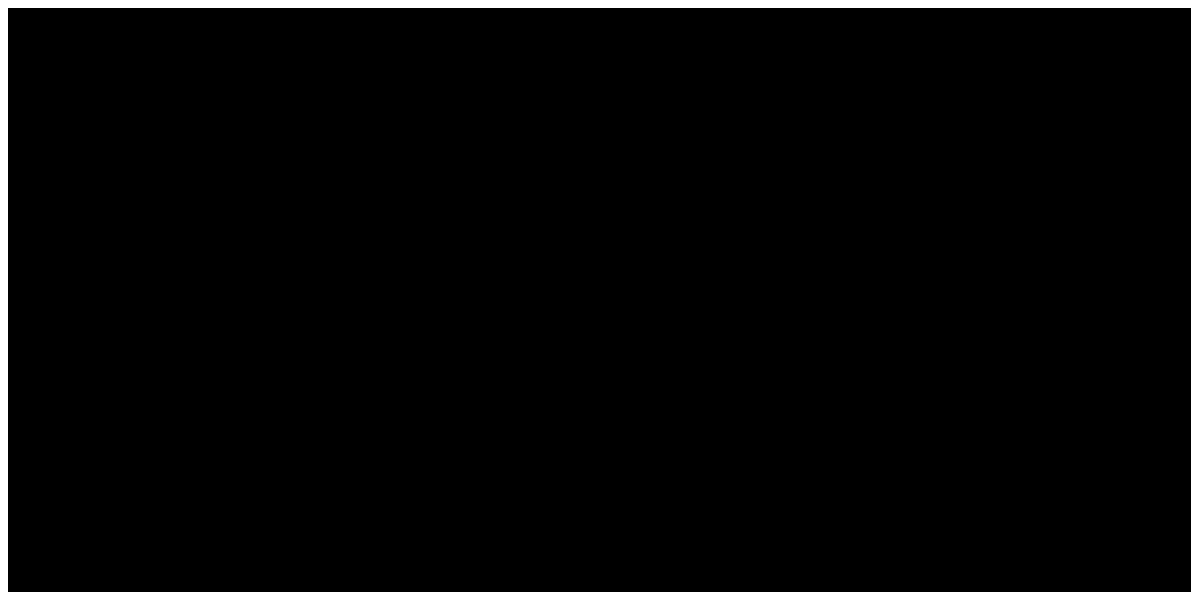
- brak istotnej statystycznie różnicy w częstotliwości przeprowadzania splenektomii w grupach chorych dzieci z populacji nordyckiej różniących się liczbą płytek krwi [54] (szczegóły w arkuszu „Badanie Rosthøj et al” modelu),

w analizie pominięto splenektomię jako efekt nieskutecznego leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Eksperti uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym oraz spotkaniu [81] wskazywali na praktyczny brak wykonywania tego zabiegu w populacji pediatrycznej. Ten aspekt potwierdzają również wytyczne praktyki klinicznej opisane w analizie problemu decyzyjnego [40].

Przedstawione założenie stanowi konserwatywne podejście, które nieznacznie faworyzuje interwencje o niskiej skuteczności. Niemniej jednak nie są dostępne informacje pozwalające ocenić, jakie jest prawdopodobieństwo przeprowadzenia splenektomii wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich i nie jest również możliwa korelacja tego prawdopodobieństwa z odpowiedzią na leczenie.

W ramach opracowania pominięto działania niepożądane porównywanych interwencji ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między ELT a placebo w zakresie wszystkich punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji [41].

Podsumowanie przedstawionych aspektów związanych z przeprowadzonym modelowaniem przedstawiono poniżej na diagramie wpływu leczenia na efekty kliniczne.



3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględni wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [55].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż zależne od stanu klinicznego kategorie kosztów pośrednich leczenia cITP w warunkach polskich są niemożliwe do określenia (brak odpowiednich badań).

Teoretycznie wyższa skuteczność i niższe ryzyko krwawień może przełożyć się na wzrost produktywności w przypadku płatnej i nieodpłatnej pracy opiekunów pacjentów z analizowanej populacji, a być może również niektórych starszych pacjentów; niewątpliwie może również wiązać się z niższym kosztem opieki nieformalnej lub wyższą jakością życia opiekunów. Jednakże nie jest możliwa kalkulacja tych efektów w warunkach polskich. Podjęta próba odnalezienia informacji na temat jakości życia opiekunów i oceny wpływu opieki nieformalnej na ten punkt końcowy zakończyła się niepowodzeniem (por. rozdział 3.6.2.).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego oceniana interwencja będzie stosowana w analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi, rezygnacji z powodu działań niepożądanych, zgonu lub do momentu osiągnięcia pełnoletniości przez pacjenta (u większości pacjentów) [39]. U większości pacjentów maksymalny horyzont czasowy analizy wynosi więc 18 lat. Niemniej jednak projekt programu dopuszcza kontynuację leczenia ELT u pacjentów po osiągnięciu dorosłości.

Z drugiej strony pośredni wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko zgonu (zmniejszenie częstotliwości zdarzeń związanych z wyższym ryzykiem zgonu, tj. poważnych krwawień wymagających leczenia szpitalnego) przemawia za przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego. Niemniej jednak przyjęcie takiego horyzontu czasowego wymagałoby przyjęcia pewnych założeń w zakresie efektu leczenia po zakończeniu stosowania ELT (w ramach analizy wrażliwości założono brak efektu po zakończeniu leczenia ELT) lub efektu leczenia ELT u dorosłych pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w wieku dziecięcym. Co więcej, uwzględnienie tak długiego horyzontu czasowego (np. 90.-letniego) związane byłoby z obniżoną funkcjonalnością modelu ekonomicznego (co najmniej 1000 cykli).

Realizując konserwatywne podejście do ocenianego problemu decyzyjnego (im dłuższy horyzont czasowy tym bardziej korzystne wyniki dla interwencji związanej z najniższym ryzykiem zgonu) i mając na uwadze brak badań wykazujących wpływ stosowania ELT na prawdopodobieństwo zgonu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono horyzont czasowy ustalony na poziomie ██████████

Uwzględniony horyzont czasowy zbliżony jest do horyzontu czasowego przyjmowanego w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzanej w warunkach polskich dla stosowania ELT wśród dorosłych pacjentów z cITP (10 lat) [38].

W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy w zakresie od długości okresu obserwacji badania PETIT2 i jego fazy przedłużonej (48 tygodni) do maksymalnego technicznego horyzontu czasowego ustalonego na 1436 cykli 4-tygodniowych (scenariusze: SA1 - SA3), przy czym należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku horyzontu czasowego, w ramach którego wiek kohorty przekroczy 18 lat, rozpatrywano dwa warianty analizy:

- brak stosowania ELT i brak utrzymania się efektu klinicznego jego stosowania po 18 roku życia lub
- uwzględniono kontynuację tego leczenia po 18 roku życia przy utrzymaniu efektu zdrowotnego analogicznego do tego uzyskiwanego wcześniej.

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Uwzględnione w opracowaniu efekty (por. rozdział 2.5.) wpływają na koszty leczenia, ale mogą wiązać się ze zmianą jakości życia pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów oraz długością życia pacjentów z analizowanej populacji.

W opracowaniu zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności.

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], co poskutkowało brakiem przedstawienia oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Oceniono różnicę w kosztach i efektach stosowania porównywanych interwencji i skalkulowano inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (przeprowadzono pełną analizę inkrementalną).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 125 955 PLN za dodatkowy QALY.

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę ekonomiczną.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności dla porównania wnioskowanej technologii z placebo (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono podstawowe wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) w odniesieniu do komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna w odniesieniu do placebo (ICER poniżej progu).

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy przeprowadzono modelowanie efektów i kosztów stosowania porównywanych interwencji na podstawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie ich skuteczności. Modelowanie pozwoliło określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w zdefiniowanym horyzoncie czasowym (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych (częstotliwość krwawień, częstotliwość odpowiedzi, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego) na wyniki uwzględniające wagi użyteczności poszczególnych stanów klinicznych (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- precyzyjna ocena zużycia leków wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie wyników badań klinicznych uwzględniających kontynuację leczenia ELT wśród większości pacjentów – adaptacja wyników badań klinicznych do przebiegu leczenia definiowanego w proponowanym programie lekowym,
- ocena globalnych różnic w koszcie różniącym i wynikach QALY (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu kalkulacji ICER – spełnienie minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich (typowe dla warunków polskich charakterystyki pacjentów czy uwzględnienie zużycia zasobów medycznych obserwowanych w warunkach polskich) – przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażoną jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z wielośrodkowych badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań dla wnioskowanej technologii) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania. W przypadku braku danych spełniających w/w kryteria uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych. Ogólny opis wykorzystanych źródeł informacji przy ocenie efektów klinicznych porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 2.5.

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonych obliczeń; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt kliniczny porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Stworzono model składający się z trzech głównych zbiorów stanów:

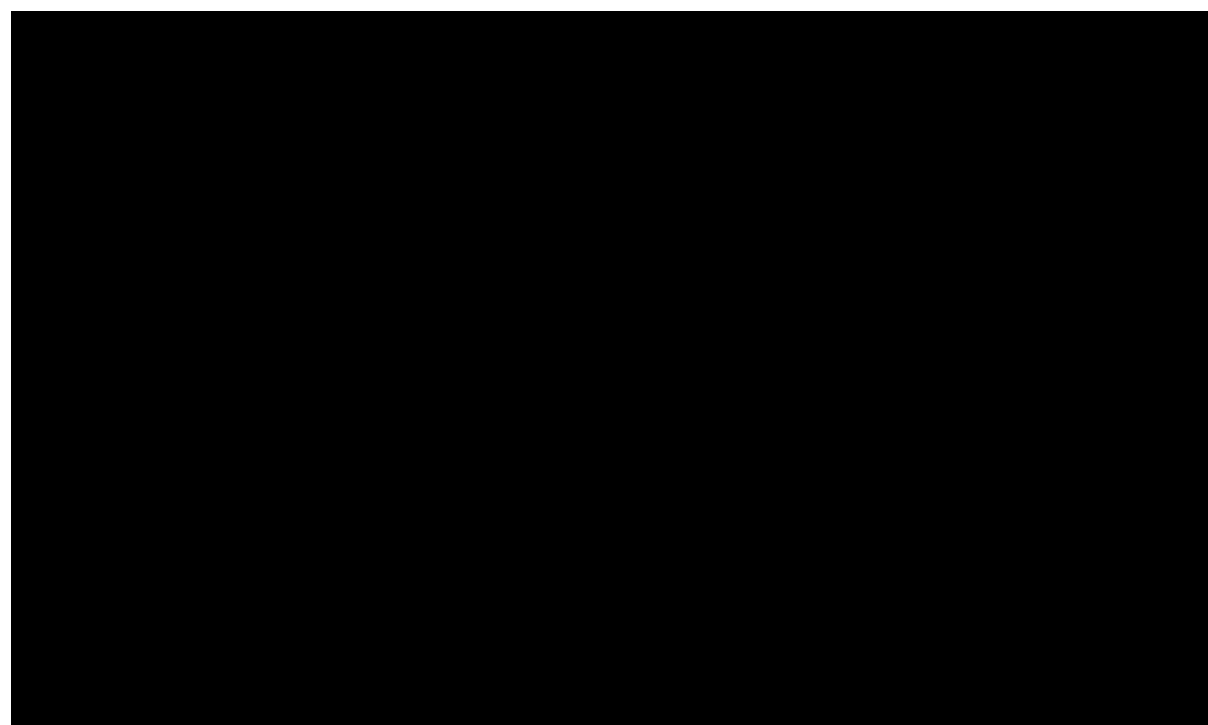
- „Leczenie” uwzględniający stany kliniczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji,
- „Opieka standardowa” uwzględniający stany kliniczne związane z kolejnymi rzutami leczenia, które w związku z brakiem dostępnych opcji terapeutycznych opierają się wyłącznie na standardowej opiece;
- „Zgon” – stan absorpcyjny uwzględniający pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.

Zbiór stanów „Leczenie” podzielono dodatkowo na podzbiory określające obecność dodatkowego efektu porównywanych interwencji. W ramach analizy podstawowej, zakładającej pojawienie się efektu stosowania wszystkich porównywanych interwencji po 1. cyklu (por. rozdziały: 2.2. i 2.3.), podzbiory zostały zdefiniowane jako „1. cykl leczenia” i „Kontynuacja leczenia”.

W zbiorach „Kontynuacja leczenia” i „Opieka standardowa” stany zostały zagregowane w związku z odpowiedzią płytkową na: „R” (odpowiedź płytkowa) i „non-R” (brak odpowiedzi płytkowej). Zbiór „1. cykl leczenia” uwzględniał wyłącznie stany „non-R”.

Wewnątrz stanów „R” i „non-R” pacjent mógł doznać: krwawienia wymagającego hospitalizacji (stany „BH”), krwawienia niewymagającego hospitalizacji („BN”) lub konieczności zastosowania leczenia ratunkowego („RT”). Pacjent mógł również nie doznać żadnego z w/w efektów niepożądanych pozostając w stanie „Brak zdarzeń”.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Wszyscy pacjenci wprowadzani są do modelu poprzez stan „Brak zdarzeń” należący do stanu „non-R” zbioru „1. cykl leczenia”, gdzie otrzymują: ELT, RTX lub placebo w skojarzeniu ze standardową opieką. W kolejnych cyklach pacjenci mogą doznać epizodów krwawienia lub konieczności zastosowania leczenia ratunkowego, przechodząc do stanów „BH”, „BN” lub „RT”; mogą również umrzeć przechodząc do stanu „Zgon” lub zakończyć leczenie z powodu braku odpowiedzi, wystąpienia działań niepożądanych, czy spełnienia innych zdefiniowanych kryteriów dyskontynuacji (np. „BH”), przechodząc do stanu „Opieka standardowa”, któremu przypisana jest skuteczność placebo. Ze stanu „Opieka standardowa” mogą przejść do stanu absorbującego „Zgon”.

Model zakłada 28-dniowe (4-tygodniowe) cykle zgodnie ze schematem podawania porównywanych technologii (produkt Revolade[®] zawiera 28 tabletek); ze względu na krótki cykl model nie uwzględnia korekty połowy cyklu.

Struktura modelu pozwala uchwycić wszystkie potencjalne korzyści kliniczne stosowania porównywanych interwencji, tj. obecności odpowiedzi na leczenie i skorelowanych z nią efektów pod postacią: niższej częstotliwości zdarzeń niepożądanych (krwawienia, zgonu z powodu wystąpienia krwawienia, leczenia ratunkowego) i wyższej jakości życia.

Model rejestruje 4 kluczowe aspekty związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji: przeżycie kohorty chorych, ich jakość życia, koszt opieki nad pacjentami i wysokość zużycia porównywanych interwencji. Wszystkie wspomniane aspekty związane są z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie, a więc efektem stosowania porównywanych technologii. Tym sposobem model pozwala na określenie wyników, które są istotne dla służby zdrowia i decydentów.

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (stopy dyskontowe, horyzont czasowy, próg opłacalności) przedstawione w części 1. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 3.4. i 3.8.);
- 2) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (wiek, masa ciała pacjenta oraz odsetek dziewczynek) przedstawiona w części 2. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisana w rozdziale 2.4.);
- 3) dane dotyczące dawkowania porównywanych interwencji oraz momentu wystąpienia efektów ich stosowania przedstawione w części 3. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2., 2.3. i 3.6.1.);
- 4) dane dotyczące efektu klinicznego zastosowania porównywanych interwencji oraz skorelowane z nimi częstotliwości zdarzeń niepożądanych przedstawione w części 4. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.5.2.1., 3.5.2.2. i 3.6.1.);
- 5) dane dotyczące wag użyteczności przedstawione w części 5. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.5.2.4. i 3.6.2.);
- 6) dane kosztowe przedstawione w części 6. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziale 3.7.);
- 7) dane dotyczące ryzyka zgonu osoby z populacji polskiej przedstawione w części 7. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziale 3.5.2.3.).

W arkuszu „Ustawienia” modelu decyzyjnego przedstawiono bezpośrednie dane wejściowe modelowania; w arkuszu „Dane wejściowe” przedstawiono dokładne informacje na temat bezpośrednich danych wejściowych modelowania, a w arkuszach: „Dawkowanie i masa ciała”, „Trwanie życia”, „Odpowiedź Eltrombopag”, „Odpowiedź Placebo”, „Dyskontynuacja”, „Badanie Rosthøj et al.”, „Badanie kwestionariuszowe” i „Koszty jednostkowe” przedstawiono źródła danych uwzględnionych parametrów, elementy konwersji danych wyekstrahowanych ze źródeł pierwotnych i ich analizę.

3.5.2.1. EFEKTY ZWIĄZANE Z ODPOWIEDZIĄ PŁYTKOWĄ

Zidentyfikowano* tylko jedno źródło informacji pozwalające ilościowo zbadać korelację pomiędzy odpowiedzią na leczenie małopłytkowości immunologicznej wśród pacjentów pediatrycznych a liczbą zdarzeń niepożądanych – badanie Rosthøj i wsp. [54].

Wspomniane badanie prezentowało częstotliwość zdarzeń wymagających hospitalizacji w zależności od kategorii liczby płytek krwi wśród 96 pacjentów, w okresie obserwacji 5 lat.

Na potrzeby niniejszego opracowania prezentowane w [54] kategorie poziomu płytek (<20, 20 – 50 i 50-150 mld/l) zostały zagregowane do dwóch kategorii: <50 i ≥50 mld/l (nie są dostępne informacje na temat liczby pacjentów osiągających inne kategorie liczby płytek w badaniu PETIT2).

Otrzymane wyniki pod postacią liczby obserwowanych zdarzeń oraz średniego okresu obserwacji (osobolata obserwacji) poddano ocenie statystycznej w celu sprawdzenia znamienności obserwowanych różnic. Wyniki porównania surowych współczynników występowania poszczególnych zdarzeń (ang. *rate*) przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły kalkulacji w arkuszu „Badanie Rosthøj et al” modelu dołączonego do opracowania).

Tabela 6. Wyniki badania [54].

	<50 mld/l	≥50 mld/l	test χ^2	test Fisher'a
Osobolata obserwacji	167,8	82,4	-	-
Liczba osobo-cykli obserwacji	2188,89	1074,88	-	-
Liczba hospitalizacji				
1) Krwawienia	61	0	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
stopień 1-2 ("Suche" krwawienia skórne)	33	0	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
stopień 3 ("Mokre" krwawienie z błon śluzowych)	17	0	$p = 0,0039$	$p = 0,0014$
stopień 4 (wymagające natychmiastowej interwencji; tu: krwawienia z nosa i buzi)	10	0	$p = 0,0267$	$p = 0,0367$
stopień 5 (krwawienia zagrażające życiu, tu: wewnątrzczaszkowe)	1	0	$p = 0,4835$	$p > 0,9999$
2) urazy	3	1	$p = 0,7356$	$p > 0,9999$
3) procedury	15	2	$p = 0,0633$	$p = 0,0724$
Planowe splenektomie	9	2	$p = 0,2979$	$p = 0,5218$
Ekstrakcja zęba	4	0	$p = 0,1611$	$p = 0,3099$
Badanie szpiku	2	0	$p = 0,3217$	$p > 0,9999$
4) Inne	15	2	$p = 0,0633$	$p = 0,0724$

* Na podstawie przeszukania referencji przeglądu systematycznego [59] i systematycznego przeszukania bazy PubMed dla wyrażen: 1) (*autoimmune OR idiopathic OR immune OR chronic idiopathic OR primary idiopathic*) AND (*thrombocytopenic purpura OR thrombocytopenia OR thrombocytopaenia OR trombocytopenia*); 2) *bleeding[tiab] OR rescue[tiab] OR morbidity[tiab]*

	<50 mld/l	≥50 mld/l	test χ^2	test Fisher'a
Zakażenia	10	1	p = 0,0925	p = 0,1152
Sepsa	0	1	p = 0,1536	p = 0,3293
Niedokrwistość hemolityczna	5	0	p = 0,1171	p = 0,1790

Tylko w przypadku częstotliwości krwawień zaobserwowano istotny statystycznie wpływ odpowiedzi płytkowej.

Na podstawie zaprezentowanych danych ustalono, że w grupie pacjentów z liczbą płytek poniżej 50 mld/l częstotliwość występowania krwawień wymagających hospitalizacji wynosi 0,028 na cykl (95% CI: 0,022 do 0,036). Względna redukcja częstotliwości krwawień w grupie pacjentów z odpowiedzią płytkową została określona na 0,0 (95% CI: 0,0 do 0,13).

Otrzymane wyniki mieszczą się w zakresie wartości uwzględnionych w modelach dotyczących stosowania ELT lub romiplostymu w populacji dorosłych pacjentów [66] (tabela poniżej).

Tabela 7. Częstotliwość występowania krwawień wymagających hospitalizacji w cyklu w zależności od poziomu płytek krwi.

Wariant	≥50 mld/l	<50 mld/l
1. Badanie Rosthøj i wsp. [54]	0,000	0,028
2. RAISE+EXTEND (badania dla ELT wśród dorosłych) [66]*	0,002	0,007
3. TA221 (badania dla romiplostymu wśród dorosłych) [66]*	0,000	0,043

* szczegóły dotyczące obliczeń zamieszczono w arkuszu „Dane wejściowe”

W analizie podstawowej uwzględniono wariant 1. oceny zależnej od odpowiedzi płytkowej częstotliwości występowania krwawień wymagających hospitalizacji. W scenariuszach SA37 – SA40 analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia źródeł danych dotyczących pacjentów dorosłych (warianty 2. i 3.) oraz dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności dla wyników badania [54].

O zależności ryzyka występowania krwawień (wymagających i niewymagających hospitalizacji) od liczby płytek krwi wśród dzieci z cITP świadczą wyniki badania [56]. Niemniej jednak sposób prezentacji wyników uniemożliwia ich implementację do modelu ekonomicznego.

Nie odnaleziono[†] źródeł informacji pozwalających ilościowo określić zależną od odpowiedzi płytkowej częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji i częstotliwość występowania stanów innych niż poważne krwawienia wymagających leczenia ratunkowego.

W badaniu PETIT2 wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z: istotną statystycznie redukcją konieczności zastosowania terapii ratunkowej w całej fazie podwójnie zamaskowanej (iloraz szans, OR=0,44; p=0,032 [88]) i redukcją odsetka pacjentów z jakimkolwiek krwawieniem w momencie zakończenia fazy podwójnie zamaskowanej [redacted]

Prezentacja wyników badania PETIT2 uniemożliwiła jednakże implementację ich do modelu (kontynuacja leczenia ELT u wszystkich pacjentów; wyniki prezentowane w całej grupie badanej, tj. wśród pacjentów z odpowiedzią i jej brakiem).

Mając powyższe na uwadze w opracowaniu wykorzystano częstotliwości zdarzeń określone na podstawie wyników badań klinicznych dla ELT lub romiplostymu w populacji dorosłych pacjentów z cITP [66] (tabela poniżej).

Tabela 8. Częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji i leczenia ratunkowego w cyklu, w zależności od poziomu płytek krwi.

Wariant	≥50 mld/l	<50 mld/l
Krwawienia niewymagające hospitalizacji		
1. RAISE+EXTEND (badania dla ELT wśród dorosłych) [66]*	0,025	0,197
2. TA221 (badania dla romiplostymu wśród dorosłych) [66]*	0,071	0,455
Leczenie ratunkowe		
1. RAISE+EXTEND (badania dla ELT wśród dorosłych) [66]*	0,013	0,132
2. TA221 (badania dla romiplostymu wśród dorosłych) [66]*	0,000	0,330

* szczegóły dotyczące obliczeń zamieszczono w arkuszu „Dane wejściowe”

W opracowaniu wykorzystano dane dotyczące populacji dorosłych pacjentów przed splenektomią [66], gdyż dotyczy to większości pacjentów z analizowanej populacji.

W analizie podstawowej uwzględniono wariant 1. oceny częstotliwości występowania krwawień niewymagających hospitalizacji i leczenia ratunkowego (dane pochodzące z badań dla ELT u dorosłych). Wykorzystano mniej korzystny wariant dla wnioskowanej technologii, cechujący się niższym wpływem odpowiedzi płytkowej na w/w punkty końcowe.

[†] Na podstawie przeszukania referencji przeglądu systematycznego [59] i systematycznego przeszukania bazy PubMed dla wyrażen: 1) [redacted]

[‡] Obliczenia własne na podstawie zagregowanych danych prezentowanych w 12. tygodniu badania [88]

W scenariuszach SA34 – SA36 i SA41 – SA43 analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródło danych (TA221) oraz dolne i górne granice przedziału ufności dla wyników badania dla ELT wśród dorosłych.

Mając na uwadze wykorzystanie wyników analizy danych pacjentów tylko o zbliżonej charakterystyce do ocenianej populacji (por. rozdział 2.5.) przeprowadzono walidację modelu z wykorzystaniem wyników badania PETIT2 (szczegóły w rozdziale 6.3.). Ustalono, że w celu osiągnięcia takich samych wyników jak w badaniu PETIT2 uwzględnione częstotliwości krwawień wymagających hospitalizacji (stopnie 2-4 wg WHO), krwawień niewymagających hospitalizacji (przyjęto stopień 1. wg WHO) i leczenia ratunkowego muszą zostać przemnożone przez odpowiednio: 2,8, 2,6 i 0,62.

Wspomniane współczynniki kalibracji uwzględniono w ramach scenariusza SA44 analizy wrażliwości, gdyż odmienne klasyfikacje krwawień w porównywanych badaniach i brak dokładnych danych na temat liczby krwawień w całym okresie badania PETIT2 (tylko dane dotyczące liczby pacjentów z krwawieniami w danym punkcie czasowym) uniemożliwiają przeprowadzenie w pełni wiarygodnej kalibracji modelu decyzyjnego z możliwością uwzględnienia jej wyników w analizie podstawowej.

W ramach modelu ekonomicznego przedkładanego NICE (ELT w leczeniu cITP u dorosłych) [66] arbitralnie przyjęto założenie, że wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wszystkie linie leczenia, ryzyko występowania krwawień będzie dwukrotnie wyższe niż na wcześniejszych etapach leczenia. Tym samym w ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA47) uwzględniono w/w założenie, testując jego wpływ na wyniki (wzrost ryzyka krwawień przypisano stanom „non-R” zbioru „Opieka standardowa”).

3.5.2.2. RYZYKO ZGONU Z POWODU cITP

Nie zidentyfikowano[§] wiarygodnych źródeł informacji pozwalających w sposób ilościowy określić zależną od odpowiedzi płytkowej śmiertelność dzieci chorych na cITP.

Dostępne informacje wskazują na wyższe ryzyko zgonu względem populacji generalnej u pacjentów z cITP w wieku 15 lat i starszych, u których występują:

- poważna trombocytopenia przy diagnozie (względne ryzyko, RR = 1,5; 95% CI: 1,0 do 2,2),
- krwotoczne objawy przy diagnozie (RR = 1,5; 95% CI: 1,1 do 2,2),
- brak odpowiedzi na leczenie definiowanej jako liczba płytek <30 mld/l (RR = 4,2; 95% CI: 1,7 do 10,0) [57].

[§] Na podstawie systematycznego przeszukania bazy PubMed dla wyrażenia: [REDACTED]

Modele ekonomiczne oceniające efekty stosowania ELT w leczeniu cITP z reguły uwzględniają ryzyko zgonu przypisane specyficznym stanom klinicznym występującym w ramach naturalnego przebiegu choroby (poważne krwawienia lub krwawienia wymagające hospitalizacji) [38], [66].

W ramach analizy podstawowej, z braku alternatywnego źródła informacji, wykorzystano dodatkowe, addytywne ryzyko zgonu wynikające z wystąpienia krwawień wymagających hospitalizacji, raportowane w [66].

Na podstawie dostępnych informacji na temat typu krwawień i przypisanemu im ryzyku zgonu, autorzy modelu przedkładanego NICE określili, że współczynnik śmiertelności (ang. *Case Fatality Ratio*, CFR) dla krwawienia wymagającego hospitalizacji wynosi 2,5% i 4,4% wśród pacjentów odpowiednio z odpowiedzią płytkową i jej brakiem [66].

Raportowane różnice w CFR-ach w zależności od poziomu płytek wynikają z obserwowanej w badaniach dla ELT stosowanego u dorosłych pacjentów odmiennej dystrybucji poszczególnych krwawień, przede wszystkim wyższej częstotliwości występowania krwawień wewnątrzczaszkowych u pacjentów bez odpowiedzi płytkowej, ale wyższego udziału pozostałych krwawień, w tym z przewodu pokarmowego, u pacjentów z odpowiedzią płytkową [66].

Przedstawione wartości zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej jako jedyny aspekt związany ze specyficzną dla cITP śmiertelnością pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach scenariusza SA45 analizy wrażliwości uwzględniono wyniki badania [57], przy czym RR zgonu (ang. *Standardized Mortality Ratio*, SMR) równy 4,2 został przypisany wyłącznie pacjentom z liczbą płytek poniżej 20 mld/l (w [57] dotyczy pacjentów z liczbą płytek <30 mld/l). Udział pacjentów z liczbą płytek <20 mld/l wśród wszystkich bez odpowiedzi płytkowej określono na podstawie wyników badania [54].

W scenariuszu SA46 analizy wrażliwości uwzględniono dane oryginalne [57] przypisując je wszystkim pacjentom bez odpowiedzi płytkowej (RR=4,2 dla wszystkich stanów „non-R”).

Podsumowanie wykorzystanych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Śmiertelność z powodu cITP w zależności od poziomu płytek krwi.

	≥50 mld/l	<50 mld/l
1. CFR dla krwawień wymagających hospitalizacji (analiza podstawowa) [66]*	2,5%	4,4%
2 RR dla zgonu (SMR) względem populacji generalnej (scenariusz SA47) [66]*	1	3,23
3. RR dla zgonu (SMR) względem populacji generalnej (scenariusz SA48) [66]	1	4,20

* szczegóły dotyczące obliczeń zamieszczono w arkuszu „Dane wejściowe”

3.5.2.3. RYZYKO ZGONU Z POZOSTAŁYCH POWODÓW

W opracowaniu uwzględniono ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski do oceny śmiertelności analizowanych pacjentów z przyczyn innych niż cITP.

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski, w zależności od wieku i płci [78].

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,440%	0,362%
1	0,031%	0,027%
2	0,021%	0,017%
3	0,013%	0,010%
4	0,010%	0,007%
5	0,009%	0,007%
6	0,009%	0,008%
7	0,009%	0,009%
8	0,009%	0,009%
9	0,010%	0,009%
10	0,012%	0,009%
11	0,014%	0,009%
12	0,016%	0,011%
13	0,018%	0,013%
14	0,021%	0,016%
15	0,027%	0,017%
16	0,038%	0,019%
17	0,053%	0,020%
18	0,069%	0,022%
19	0,084%	0,024%
20	0,092%	0,024%
21	0,095%	0,024%
22	0,095%	0,024%
23	0,094%	0,023%
24	0,096%	0,021%
25	0,100%	0,021%
26	0,103%	0,021%
27	0,106%	0,022%
28	0,108%	0,025%
29	0,111%	0,027%
30	0,117%	0,030%
31	0,124%	0,032%
32	0,132%	0,036%
33	0,141%	0,039%
34	0,152%	0,043%
35	0,163%	0,048%
36	0,177%	0,054%
37	0,192%	0,060%
38	0,209%	0,067%
39	0,228%	0,075%
40	0,250%	0,084%
41	0,276%	0,094%
42	0,305%	0,106%
43	0,337%	0,119%
44	0,374%	0,133%
45	0,415%	0,150%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Wiek	Mężczyzna	Kobieta
46	0,459%	0,168%
47	0,509%	0,187%
48	0,563%	0,209%
49	0,622%	0,232%
50	0,686%	0,258%
51	0,757%	0,286%
52	0,833%	0,318%
53	0,915%	0,352%
54	1,005%	0,390%
55	1,101%	0,432%
56	1,204%	0,477%
57	1,315%	0,527%
58	1,434%	0,581%
59	1,560%	0,639%
60	1,694%	0,700%
61	1,835%	0,765%
62	1,983%	0,834%
63	2,137%	0,907%
64	2,297%	0,983%
65	2,463%	1,063%
66	2,636%	1,149%
67	2,816%	1,240%
68	3,006%	1,337%
69	3,207%	1,444%
70	3,424%	1,563%
71	3,662%	1,698%
72	3,925%	1,854%
73	4,219%	2,037%
74	4,550%	2,254%
75	4,923%	2,512%
76	5,343%	2,817%
77	5,814%	3,175%
78	6,336%	3,592%
79	6,911%	4,070%
80	7,538%	4,612%
81	8,215%	5,218%
82	8,940%	5,889%
83	9,713%	6,624%
84	10,533%	7,425%
85	11,401%	8,291%
86	12,322%	9,227%
87	13,297%	10,234%
88	14,335%	11,318%
89	15,442%	12,486%
90	16,612%	13,734%
91	17,882%	15,089%
92	19,224%	16,534%
93	20,640%	18,072%
94	22,128%	19,702%
95	23,690%	21,423%
96	25,324%	23,236%
97	27,029%	25,137%
98	28,804%	27,126%
99	30,646%	29,197%
100	32,552%	31,348%

3.5.2.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI CHORYCH

W opracowaniu wykorzystano wagi użyteczności zdywersyfikowane względem obecności: odpowiedzi płytkowej przy braku zdarzeń niepożądanych, krwawienia wymagającego hospitalizacji, krwawienia niewymagającego hospitalizacji wśród pacjentów z odpowiedzią płytkową, krwawienia niewymagającego hospitalizacji wśród pacjentów bez odpowiedzi płytkowej i konieczności zastosowania leczenia ratunkowego.

Mnogość rozpatrywanych stanów klinicznych umożliwiła wykorzystanie wyłącznie dwóch źródeł informacji na temat wag użyteczności, ale dotyczących pacjentów z populacji innej niż polska (por. rozdział 3.6.2.).

Przy kalkulacji QALY wykorzystano iloczyn wagi użyteczności danego stanu i okresu przebywania pacjenta w tym stanie wyrażony w latach. Tak otrzymane wyniki dla poszczególnych cykli poddane zostały dyskontowaniu do 1. cyklu analizy i następnie zsumowane dla całego horyzontu czasowego.

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONYCH OBLICZEŃ

Przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzono w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Przeprowadzono obliczenia cechujące się:

- brakiem stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brakiem statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacją (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłością (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brakiem liniowości oraz rozpatrywaniem losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej

populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz informacje uzyskane od ekspertów klinicznych (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*). Funkcjonowanie modelu może nie być poprawne we wcześniejszych wersjach programu. Model spełnia warunki zgodności z następującymi wersjami pakietu MS Office: 2007 i 2013, niemniej jednak część rozwiązań technicznych może nieprawidłowo działać we wcześniejszych wersjach programu Excel® (np. ograniczenia wartości komórek określone na podstawie odnośników do innych arkuszy).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji.

W rozdziale 3.6.2. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

3.6.1. EFEKTY KLINICZNE PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przedstawiono w przeglądzie [41]. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględnione w analizie.

Jak opisano w rozdziale 2.5., w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych:

- prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie interpretowanej jako odpowiedź płytkowa w całym 4-tygodniowym okresie,
- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie umożliwiające kontynuację leczenia – co najmniej jeden pomiar wskazujący na liczbę płytek ≥ 50 mld/l w trakcie 4 tygodni leczenia;
- ryzyko rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych.

Z uwagi na brak odpowiednich danych raportowanych w badaniu PETIT2, do oceny prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej po zastosowaniu ELT w miejsce placebo uwzględniono pierwszorzędowy punkt końcowy wspomnianego badania.

Przy ocenie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przeprowadzono interpolację dostępnych wyników badania PETIT2.

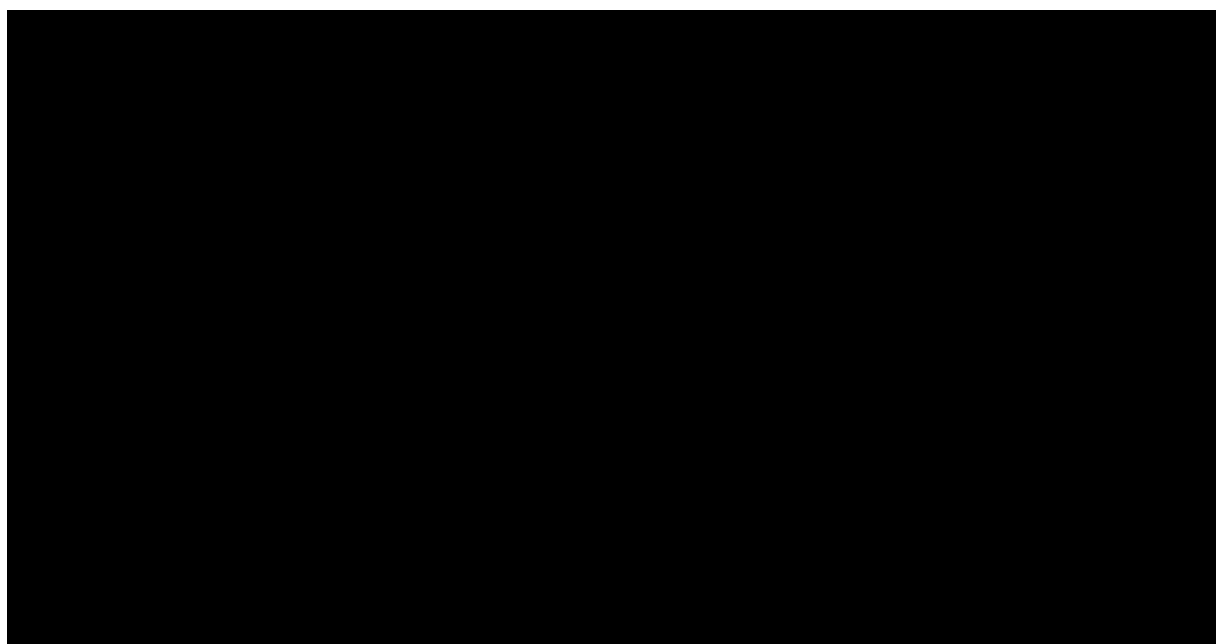
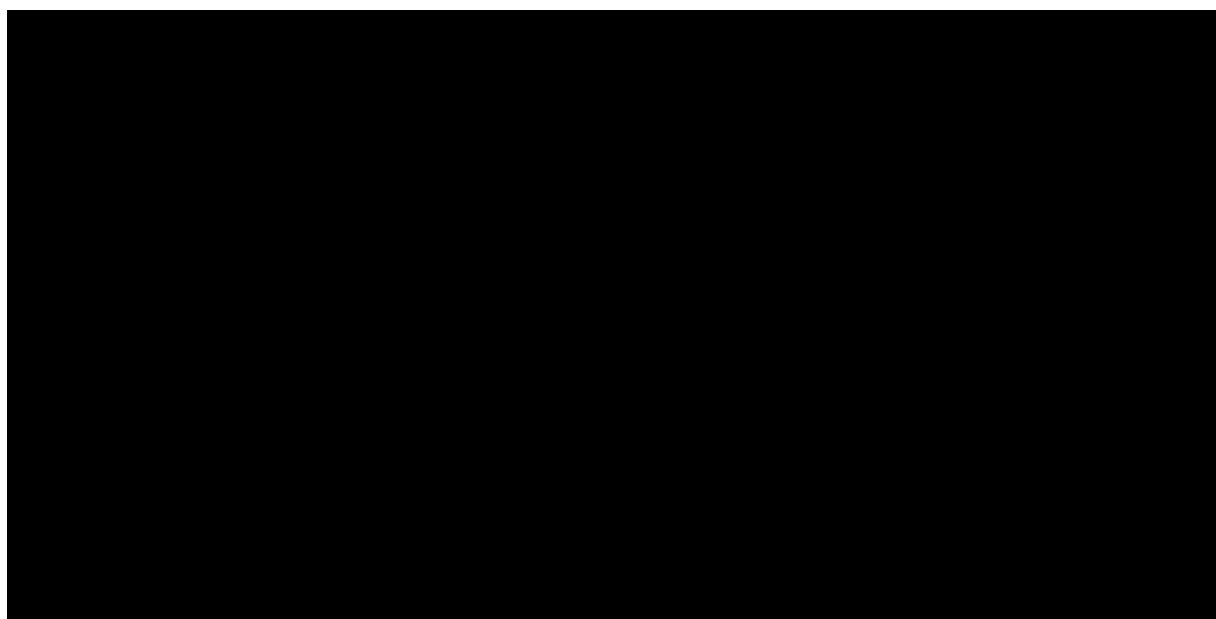
Wyniki badania PETIT2 raportowane w publikacji [88] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki badania PETIT2.

	ELT (N=63)	Placebo (N=29)
Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi zgodnej z pierwszorzędowym punktem końcowym badania	39,7%	3,4%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi w tygodniach 1.-6. (liczba płytek ≥ 50 mld/l co najmniej przy 1 pomiarze)	61,9%	17,2%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi w tygodniach 1.-12. (liczba płytek ≥ 50 mld/l co najmniej przy 1 pomiarze)	74,6%	20,7%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 1. tygodniu	16%	0,0%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 2. tygodniu	24%	3,4%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 3. tygodniu	32%	0,0%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 4. tygodniu	37%	6,9%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 5. tygodniu	48%	6,9%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 6. tygodniu	38%	6,9%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 7. tygodniu	44%	10,3%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 8. tygodniu	44%	3,4%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 9. tygodniu	43%	3,4%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 10. tygodniu	52%	3,4%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 11. tygodniu	49%	6,9%
Prawdopodobieństwo odpowiedzi (liczba płytek ≥ 50 mld/l) w 12. tygodniu	59%	3,4%

Na podstawie przedstawionych wyników określono oczekiwane prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie w kolejnych tygodniach okresu obserwacji badania PETIT2.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszach „Odpowiedź Eltrombopag” i „Odpowiedź Placebo” modelu dołączonego do opracowania; ich wyniki – na wykresach poniżej.



Skumulowany odsetek pacjentów z przynajmniej jedną odpowiedzią płytkową rośnie praktycznie liniowo do 6. tygodnia terapii (wykresy poniżej).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]. Te wartości zostały wykorzystane w ramach analizy

podstawowej do oceny prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji. W scenariuszach SA22 – SA23 i SA25 – SA26 analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia dolnych i górnych granic 95% przedziału ufności dla w/w wartości. Natomiast w scenariuszu SA24 analizy wrażliwości założono, że tylko pacjenci z trwałą odpowiedzią na leczenie będą mogli kontynuować stosowanie porównywanych interwencji (prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie umożliwiające jego kontynuację na poziomie prawdopodobieństwa trwałej odpowiedzi).

Granice 95% przedziału ufności dla tych wartości zostały uwzględnione w scenariuszach SA27 – SA30 analizy wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że w kolejnej linii leczenia (zbiór stanów „Opieka standardowa”) przyjęto skuteczność terapii na poziomie placebo, co może faworyzować interwencje cechujące się niską skutecznością (pacjent nieodpowiadający na leczenie SoC przechodzi do stanów „Opieka standardowa”, Niemniej jednak, z braku danych dotyczących skuteczności schematów standardowej opieki po zastosowaniu porównywanych interwencji, przyjęto konserwatywne założenie jak wyżej.

W opracowaniu uwzględniono ryzyko dyskontynuacji leczenia ELT z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu PETIT2 dwóch pacjentów (z 63) z grupy ELT zrezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych w fazie randomizacji; w fazie przedłużonej badania dodatkowo 4 pacjentów (z 87 przyjmujących ELT) zrezygnowało z tego powodu [88].

Uwzględniając powyższe informacje i zakładając, że rezygnacje pacjenta występują w połowie analizowanych okresów ustalono,

Zbadano również wpływ założenia o momencie występowania rezygnacji z zakresu od początku okresu do jego zakończenia – nie zaobserwowano istotnego wpływu (zmiana średniego prawdopodobieństwa w zakresie

Mając na uwadze stosunkowo niską liczebność populacji badania PETIT2 z uwagi na charakter choroby (rzadka), analogiczne obliczenia przeprowadzono również z uwzględnieniem wyników badania PETIT [87]. Na ich podstawie określono, że prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych w cyklu 4-tygodniowym

Mając na uwadze odmienny charakter populacji pacjentów włączonych do badania PETIT (długość trwania ITP ≥ 6 miesięcy) w opracowaniu wykorzystano wyniki analizy danych z badania PETIT2 –

średnią wartość prawdopodobieństwa rezygnacji w analizie podstawowej oraz dolną i górną granicę 95% przedziału ufności w analizie wrażliwości (scenariusze SA31 i SA32).

Wszystkie obliczenia związane z w/w parametrem przedstawiono w arkuszu „Dyskontynuacja” modelu dołączonego do opracowania.

Nie są dostępne informacje na temat utraty odpowiedzi wśród pacjentów kontynuujących leczenie ELT. W modelu oceniającym efekty i koszty stosowania ELT w populacji dorosłych chorych z cITP pominięto w/w aspekt, testując jego wpływ w analizie wrażliwości przy uwzględnieniu 1% prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi w cyklu.

Tym samym w ramach scenariusza SA33 analizy wrażliwości uwzględniono w/w wartość prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi umożliwiającej kontynuację leczenia ELT – na uwagę zasługuje, że nie są dostępne żadne dowody potwierdzające w/w wartość. Po kilku tygodniach trwania badania PETIT2 zaobserwowano stosunkowo stabilny odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową, co może sugerować, że ewentualna utrata odpowiedzi na leczenie dotyczyć może wyłącznie tymczasowej utraty odpowiedzi płytkowej, która jeżeli nie będzie trwała dłużej niż 4 tygodnie umożliwi kontynuację leczenia w programie. Aspekt związany z tymczasową utratą odpowiedzi płytkowej został uwzględniony w opracowaniu poprzez symulację kontynuacji leczenia zarówno u pacjentów z odpowiedzią płytkową jak i wśród pacjentów u których jeden, dwa lub trzy pomiary na 4 przeprowadzone w cyklu wskazały na odpowiedź płytkową.

Podsumowanie wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania porównywanych opcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wartości parametrów oceny skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa.

Parametr	ELT	Placebo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD;

www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMIIT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, a także wpływu aspektów związanych z naturalnym przebiegiem choroby (odpowiedź na leczenie, liczba płytek krwi, krwawienia, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, splenektomia) na wysokość wag wśród chorych lub ich opiekunów.

Mając na uwadze różnorodność dostępnych źródeł informacji dotyczących oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat wag użyteczności raportowanych w odniesieniu do pacjentów z populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce do populacji wnioskowanej (przewlekła ITP, wiek poniżej 18 lat, po niepowodzeniu standardowego leczenia farmakologicznego ITP lub w przypadku przeciwwskazań do standardowego leczenia farmakologicznego).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanych powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności lub badania zawierające kwestionariusze oceny jakości życia, dla których nie ma dostępnych metod konwersji do wag użyteczności na podstawie zagregowanych wyników (np. *Kids ITP Tools [KIT]*, *PedsQL*),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia

do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),

- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub pacjentów z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu schorzenia na jakość życia bez oceny innych czynników w obrębie grupy chorych),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich, informacji niepublikowanych w badaniach pierwotnych, czy własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji i dostępności źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP. Wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [61] (opublikowane tłumaczenie pierwotnego, pełnego filtru NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

Ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline; por. rozdział 6.2.) [62], [63].

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy Medline (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie Medline przeprowadzono poprzez PubMed.

Tabela 13. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

Nr	OIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]	13	('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute*	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi

Nr	OVISP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
	attribute\$ utilit\$.ti,ab.		utilit*[tiab]		attribute\$ utilit\$):ab,ti
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$.ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$.ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$.ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconą prezentacją stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 14. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 24.08.2016).

	Kwerendy	Wynik		
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com	GBL
#1	<p>Grupa chorych <i>Pubmed, EMBASE: (autoimmune OR idiopathic OR immune OR chronic idiopathic OR primary idiopathic) AND (thrombocytopenic purpura OR thrombocytopenia OR thrombocytopaenia OR trombocytopenia)</i></p> <p>GBL: i) PBL 1991-2015 (hasło): MAŁOPLYTKOWOŚĆ - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY ii) PBL 1979-1990 (hasło): MAŁOPLYTKOWOŚĆ iii) prePBL (dowolne słowa opisu): MAŁOPLYTKOWOŚĆ</p>	15 631	15 467	485, 72, 0
#2	<p>Filtr badań jakości życia</p> <p>PubMED: ("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR</p>	527 498	557 393	4 738, 41, 2

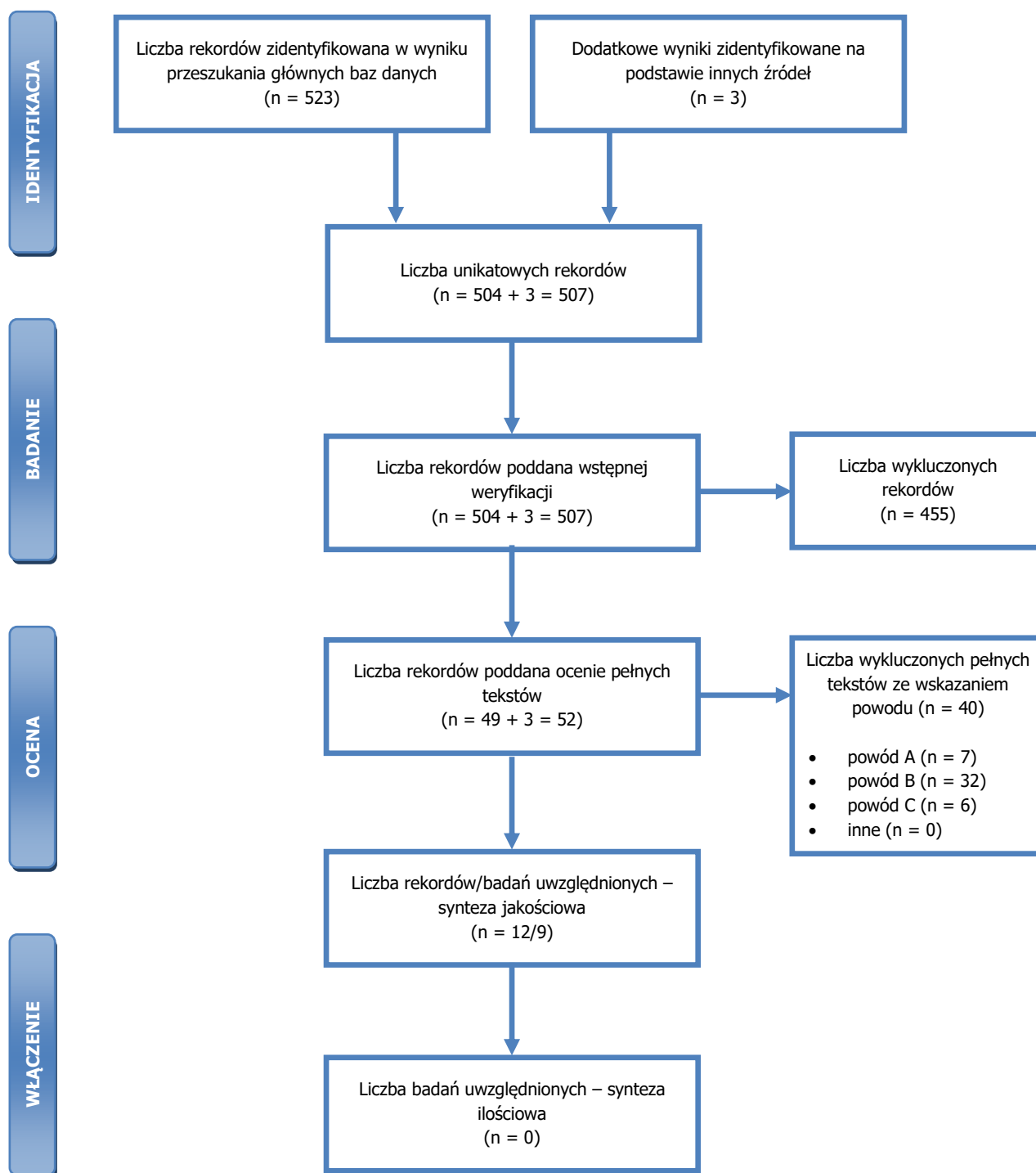
	Kwerendy	Wynik	
	<p><i>"Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]) OR (well year*[tiab]) OR (multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utility* scale*[tiab]) OR (qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab]) OR (willingness to pay[tiab]) OR (hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab]) OR (life table*[tiab]) OR (health state*[tiab]) OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]) OR</i></p>		

	Kwerendy	Wynik	
	<p><i>(6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))</i></p> <p>EMBASE: <i>('life table'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti OR ('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti OR ('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti OR 'well year\$':ab,ti OR ('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR 'health utilit\$ scale\$':ab,ti OR (qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti OR (qaly or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti OR 'life year\$ gain\$':ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti OR (hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti OR 'theory utilit\$':ab,ti OR 'life table\$':ab,ti OR 'health state\$':ab,ti OR (sf36 or 'sf 36'):ab,ti OR ('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti OR (6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti) NOT</i></p>		

Kwerendy		Wynik		
	<p><i>(letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))</i></p> <p>GBL: i) PBL 1991-2015 (hasło): JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY ii) PBL 1979-1990 (hasło): JAKOŚĆ ŻYCIA iii) prePBL (dowolne słowa opisu): JAKOŚĆ ŻYCIA</p>			
#3	<p>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE (tylko unikatowe rekordy embase.com): #1 AND #2 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</p> <p>GBL: i) PBL 1991-2015 (hasła): MAŁOPLYTKOWOŚĆ - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY AND JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY ii) PBL 1979-1990 (hasła): MAŁOPLYTKOWOŚĆ AND JAKOŚĆ ŻYCIA iii) prePBL (dowolne słowa opisu): MAŁOPLYTKOWOŚĆ AND JAKOŚĆ ŻYCIA</p>	340	181	2, 0, 0
Suma rekordów		340 + 181 + 2 + 0 + 0 = 523		
Liczba unikatowych rekordów:		504		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:		504		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia), w tym liczba abstraktów konferencyjnych poddana ocenie (próba odnalezienia plakatu, pełnego opisu badania):		49		
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA, portalu		3 wtórne źródła (analizy ekonomiczne, w tym niepublikowane w periodykach naukowych – raporty z oceny leków)		

Kwerendy		Wynik
AOTMiT i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu lub przeglądu bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		
Łączna liczba rekordów poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty:		52
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	40
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	7 (PMID: 14719177, 10847256, 18261217, 19804691, 19874985, 19539109, 23857462)
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo braku możliwości ich ekstrakcji lub kalkulacji na podstawie dostępnych danych (powód B):	32 (PMID/DOI/link: 27037553, http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3478 , http://www.bloodjournal.org/content/124/21/4843 , http://www.bloodjournal.org/content/124/21/5017 , 10.1016/j.jval.2014.03.1332 , http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71696325 , 17722072, 17697914, 17452226, 17419740, 17355359, 17316442, 16933268, 16933256, 16933239, 14517509, 12544774, 10847256, 11878779, http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70247522 , 19492316, 18954401, http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70770472 , http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71698620 , 22096556, 21533818, 20981675, http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70962056 , 23956257, 23891349, 24175579, 26979950, 27351715)
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (np. tylko faza ostra ITP; powód C):	6 (PMID: 17355359, 14719177, 14517509, 20981675, 27252807, 27351715)
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>12 (9)</u>

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zaobserwowano, że nie są dostępne w pełni wiarygodne informacje na temat wag użyteczności wśród dzieci z analizowanej populacji. W badaniach zakwalifikowanych do oceny pełnych tekstów, jakość życia analizowanych pacjentów oceniana była przede wszystkim z wykorzystaniem dwóch kwestionariuszy: Kids ITP Tools (KIT) i PedsQL. Dla obydwu kwestionariuszy nie istnieją wiarygodne metody konwersji do wag użyteczności na podstawie wyników zagregowanych**.

Wyłącznie w przypadku PedsQL dostępne są modele mapujące odpowiedź poszczególnych dzieci w wieku od 11. do 15. roku życia do wyników pod postacią indeksu EQ-5D określonego z wykorzystaniem norm brytyjskich [76]. Niemniej dostępny algorytm mapowania wymaga indywidualnych odpowiedzi pacjentów oraz dotyczy populacji osób istotnie różnych od analizowanej.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 12 rekordów opisujących 9 badań dotyczących pacjentów o zbliżonej charakterystyce do ocenianej, na podstawie których można określić wagi użyteczności. Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Ograniczenia						
[64], [74]	Przedstawione w raporcie ERG dla NICE wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D dokonanej w ramach 2 badań III fazy dla romiplostymu stosowanego w analizowanym wskazaniu ale wśród dorosłych pacjentów (str. 91; 143 pomiarów dla liczby płytek poniżej 50 mld/l i 257 pomiarów dla liczby płytek powyżej 50 mld/l) oraz pełno tekstowa publikacja oceniająca zmiany	<p>Podstawowe wyniki badania dotyczące zagadnień z niniejszego opracowania [64]:</p> <table border="1" data-bbox="862 962 1686 1058"> <thead> <tr> <th data-bbox="862 962 1272 994">Liczba płytek</th> <th data-bbox="1274 962 1686 994">Średni indeks EQ-5D (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="862 995 1272 1027"><50 mld/l</td> <td data-bbox="1274 995 1686 1027">0,762 (0,217)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="862 1029 1272 1058">>50 mld/l</td> <td data-bbox="1274 1029 1686 1058">0,794 (0,194)</td> </tr> </tbody> </table> <p>W ramach [73] ustalono, że romiplostym powoduje wzrost wagi użyteczności mierzonej EQ-5D; zaobserwowano różnice między wagami dla pacjentów bez krwawienia w okresie badania.</p>	Liczba płytek	Średni indeks EQ-5D (SD)	<50 mld/l	0,762 (0,217)	>50 mld/l	0,794 (0,194)	Dotyczy tylko dorosłych pacjentów
Liczba płytek	Średni indeks EQ-5D (SD)								
<50 mld/l	0,762 (0,217)								
>50 mld/l	0,794 (0,194)								

** Na podstawie przeglądu stron internetowych poszczególnych kwestionariuszy, przeglądu bazy HERC (<http://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies>) oraz przeglądu systematycznego bazy PubMed dla wyrażeń określających nazwę kwestionariusza ((*PedsQL* OR "*Pediatric Quality of Life Inventory*") lub (*kit* OR *Kids ITP Tool**)) połączonych z wyrażeniami: (*predict\$[tiab]* OR *maps[tiab]* OR *mapping[tiab]*) AND (*utilit** OR *eq-5d* OR *euroqol* OR *hui* OR *tto* OR *sf 6d* OR *trade off* OR *tradeoff*)

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności	Ograniczenia																		
	EQ-5D																				
[65]	Analiza ekonomiczna poprzedzona przeglądem systematycznym badań dotyczących jakości życia, na podstawie którego zidentyfikowano badanie [69], które zdaniem autorów najlepiej odzwierciedla przebieg ITP wśród dzieci i dorosłych; autorzy analizy poczynili założenia o takim samym wpływie analizowanych zdarzeń na wagi użyteczności dorosłych i dzieci z ITP	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności (SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chroniczne ITP po splenektomii</td> <td>0,69 (0,02)</td> </tr> <tr> <td>Chroniczne ITP bez splenektomii</td> <td>0,68 (0,02)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wagi użyteczności zostały dostosowane do tajlandzkich norm.</p>	Stan	Waga użyteczności (SE)	Chroniczne ITP po splenektomii	0,69 (0,02)	Chroniczne ITP bez splenektomii	0,68 (0,02)	Dotyczy tylko dorosłych pacjentów; wtórne źródło z założeniami dotyczącymi wag użyteczności wśród dzieci z ITP												
Stan	Waga użyteczności (SE)																				
Chroniczne ITP po splenektomii	0,69 (0,02)																				
Chroniczne ITP bez splenektomii	0,68 (0,02)																				
[66], [75]	Przedstawione w raporcie ERG dla NICE wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem SF-36 (wagi SF-6D) dokonanej w ramach badań RAISE i EXTEND dla eltrompagu stosowanego w analizowanym wskazaniu ale wśród dorosłych pacjentów (str. 87) oraz pełnotekstowa publikacja oceniająca wyniki SF-36 w w/w badaniach	<p>Informacje przedstawione w [66]:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Średni indeks SF-6D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom płytek <50 mld/l</td> <td>0,712</td> </tr> <tr> <td>Poziom płytek >50 mld/l</td> <td>0,737</td> </tr> <tr> <td>Zmiana SF-6D dla krwawień</td> <td>-0,044 i -0,046</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu [75] potwierdzono korelację pomiędzy wystąpieniem krwawienia a redukcją jakości życia ocenianą SF-36.</p>	Stan	Średni indeks SF-6D	Poziom płytek <50 mld/l	0,712	Poziom płytek >50 mld/l	0,737	Zmiana SF-6D dla krwawień	-0,044 i -0,046	Dotyczy tylko dorosłych pacjentów; niepublikowane wyniki badań klinicznych										
Stan	Średni indeks SF-6D																				
Poziom płytek <50 mld/l	0,712																				
Poziom płytek >50 mld/l	0,737																				
Zmiana SF-6D dla krwawień	-0,044 i -0,046																				
[67]	Analiza ekonomiczna poprzedzona przeglądem systematycznym badań dotyczących jakości życia i syntezą wyników zidentyfikowanych badań	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności (własne obliczenia)</th> <th>Rozkład z parametrami</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stabilna cITP</td> <td>0,84</td> <td>Beta(14,19910056; 2,72574664)</td> </tr> <tr> <td>Krwawienie stopnia 2 (umiarkowane krwawienie)</td> <td>0,82</td> <td>((2* 3.krwawienie)+(12* stabilna))/14</td> </tr> <tr> <td>Krwawienie stopnia 3 (ciężkie krwawienie)</td> <td>0,68</td> <td>Beta(8,387827682; 3,86995807)</td> </tr> <tr> <td>Krwawienie stopnia 4 (zagrożające życiu ciężkie krwawienie)</td> <td>0,53</td> <td>Beta(9,490169494; 8,27217983)</td> </tr> <tr> <td>Po krwawieniu stopnia 4</td> <td>0,65</td> <td>Beta(2,799650078; 1,50750389)</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności (własne obliczenia)	Rozkład z parametrami	Stabilna cITP	0,84	Beta(14,19910056; 2,72574664)	Krwawienie stopnia 2 (umiarkowane krwawienie)	0,82	((2* 3.krwawienie)+(12* stabilna))/14	Krwawienie stopnia 3 (ciężkie krwawienie)	0,68	Beta(8,387827682; 3,86995807)	Krwawienie stopnia 4 (zagrożające życiu ciężkie krwawienie)	0,53	Beta(9,490169494; 8,27217983)	Po krwawieniu stopnia 4	0,65	Beta(2,799650078; 1,50750389)	Uwzględniono badania pierwotne dotyczące nie tylko pacjentów z ITP.; uwzględniono opinie ekspertów przy ocenie wagi użyteczności dla krwawienia stopnia 2.
Stan	Waga użyteczności (własne obliczenia)	Rozkład z parametrami																			
Stabilna cITP	0,84	Beta(14,19910056; 2,72574664)																			
Krwawienie stopnia 2 (umiarkowane krwawienie)	0,82	((2* 3.krwawienie)+(12* stabilna))/14																			
Krwawienie stopnia 3 (ciężkie krwawienie)	0,68	Beta(8,387827682; 3,86995807)																			
Krwawienie stopnia 4 (zagrożające życiu ciężkie krwawienie)	0,53	Beta(9,490169494; 8,27217983)																			
Po krwawieniu stopnia 4	0,65	Beta(2,799650078; 1,50750389)																			
[68],	Badanie metodą TTO preferencji osób z populacji		Badano preferencje tylko																		

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności		Ograniczenia
[71]	generalnej Kanady (821 dorosłych) w zakresie wag użyteczności stanów klinicznych związanych z ITP	Stan	Średnia waga użyteczności (SD; N)	osób z Kanady; opis stanów uwzględnił iniekcję co tygodniową romiplostymu
		Odpowiedź na romiplostym bez krwawień lub łagodne krwawienia	0,633 (0,282; 265)	
		Odpowiedź na obserwację bez krwawień lub łagodne krwawienia	0,623 (0,274; 266)	
		Odpowiedź na romiplostym lub obserwację z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami	0,620 (0,269; 263)	
		Odpowiedź na romiplostym z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami	0,592 (0,272; 263)	
		Odpowiedź na obserwację z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami	0,628 (0,276; 267)	
		Brak odpowiedzi na romiplostym lub obserwację bez krwawień lub łagodne krwawienia	0,588 (0,276; 268)	
		Brak odpowiedzi na romiplostym bez krwawień lub łagodne krwawienia	0,605 (0,267; 269)	
		Brak odpowiedzi na obserwację bez krwawień lub łagodne krwawienia	0,579 (0,275; 259)	
		Brak odpowiedzi na romiplostym lub obserwację z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami	0,545 (0,279; 273)	
		Brak odpowiedzi na romiplostym z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami	0,549 (0,280; 264)	
		Brak odpowiedzi na obserwację z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami	0,517 (0,289; 266)	
		Poważne krwawienia	0,476 (0,271; 267)	
[69]	Porównanie jakości życia 1009 pacjentów z ITP z jakością życia osób z populacji generalnej kwestionariuszem SF-36 w wersji 1. i EQ-5D (normy amerykańskie)	Stan	Średni indeks EQ-5D (SE; N)	Tylko dorośli pacjenci;; zbadano wyłącznie wpływ aspektów bez adiustacji względem czynników zakłócających (potencjalnie inna
		Po splenektomii	0,76 (0,02; 372)	
		Bez splenektomii	0,77 (0,02; 630)	
		Liczba płytek ≤10 mld/l	0,75 (n/a; 25)	
		Liczba płytek 10 – 29 mld/l	0,83 (n/a; 75)	

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności		Ograniczenia										
		<table border="1"> <tr> <td>Liczba płytek 30 – 49 mld/l</td> <td>0,82 (n/a; 109)</td> </tr> <tr> <td>Liczba płytek 50 – 99 mld/l</td> <td>0,82 (n/a; 210)</td> </tr> <tr> <td>Liczba płytek 100 – 149 mld/l</td> <td>0,79 (n/a; 139)</td> </tr> <tr> <td>Liczba płytek ≥150 mld/l</td> <td>0,82 (n/a; 444)</td> </tr> </table>	Liczba płytek 30 – 49 mld/l	0,82 (n/a; 109)	Liczba płytek 50 – 99 mld/l	0,82 (n/a; 210)	Liczba płytek 100 – 149 mld/l	0,79 (n/a; 139)	Liczba płytek ≥150 mld/l	0,82 (n/a; 444)		charakterystyka z uwzględnionymi zmiennymi)		
Liczba płytek 30 – 49 mld/l	0,82 (n/a; 109)													
Liczba płytek 50 – 99 mld/l	0,82 (n/a; 210)													
Liczba płytek 100 – 149 mld/l	0,79 (n/a; 139)													
Liczba płytek ≥150 mld/l	0,82 (n/a; 444)													
[70]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca wagi użyteczności wśród dzieci z ITP określone na podstawie bazy <i>Health and Activity Limitation Index (HALI)</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stabilna ITP</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>Zmiana wagi użyteczności w trakcie hospitalizacji</td> <td>-0,2</td> </tr> <tr> <td>Zmiana wagi użyteczności w związku z działaniami niepożądanymi</td> <td>-0,1</td> </tr> <tr> <td>Zmiana wagi użyteczności w związku z krwotokiem wewnątrzczaszkowym</td> <td>-0,32</td> </tr> </tbody> </table> <p>Brak istotnej zależności pomiędzy poziomem płytek a indeksem EQ-5D</p>		Stan	Waga użyteczności	Stabilna ITP	0,9	Zmiana wagi użyteczności w trakcie hospitalizacji	-0,2	Zmiana wagi użyteczności w związku z działaniami niepożądanymi	-0,1	Zmiana wagi użyteczności w związku z krwotokiem wewnątrzczaszkowym	-0,32	Brak informacji na temat identyfikacji przedstawionych wag użyteczności (założenia ekspertów, autorów lub przypisanie wag z HALI do objawów pacjentów w ośrodku)
Stan	Waga użyteczności													
Stabilna ITP	0,9													
Zmiana wagi użyteczności w trakcie hospitalizacji	-0,2													
Zmiana wagi użyteczności w związku z działaniami niepożądanymi	-0,1													
Zmiana wagi użyteczności w związku z krwotokiem wewnątrzczaszkowym	-0,32													
[72]	Badanie jakości życia 73 pacjentów z cITP kwestionariuszem SF-36	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>MCS i PCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wymagający leczenia farmakologicznego</td> <td>43,91 i 37,44</td> </tr> <tr> <td>Niewymagający leczenia farmakologicznego</td> <td>42,69 i 50,04</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyższa jakość życia wśród chorych na cITP niewymagających leczenia farmakologicznego.</p>		Stan	MCS i PCS	Wymagający leczenia farmakologicznego	43,91 i 37,44	Niewymagający leczenia farmakologicznego	42,69 i 50,04	Tylko dorośli pacjenci; wymaga niezależnego algorytmu konwersji do wag użyteczności na podstawie zagregowanych danych; zbadano wyłącznie wpływ stosowania leków bez adiacji względem czynników zakłócających (potencjalnie inna charakterystyka pacjentów leczonych i nieleczonych farmakologicznie)				
Stan	MCS i PCS													
Wymagający leczenia farmakologicznego	43,91 i 37,44													
Niewymagający leczenia farmakologicznego	42,69 i 50,04													
[73]	Badanie metodą TTO preferencji osób z populacji			Badano preferencje tylko										

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności		Ograniczenia
	generalnej Wielkiej Brytanii (359 dorosłych) w zakresie wag użyteczności stanów klinicznych związanych z ITP	Stan	Srednia waga użyteczności (SD), n=	osób z Wielkiej Brytanii
		Brak krwawień, wystarczająca liczba płytek	0.863 (0.15)	
		Krwawienia, wystarczająca liczba płytek	0.734 (0.19)	
		Brak krwawień, niska liczba płytek	0.841 (0.19)	
		Krwawienia, niska liczba płytek	0.732 (0.19)	
		Z krwotokiem wewnątrzczaszkowym (2-6 miesięcy)	0.038 (0.46)	
		Działania niepożądane leczenia sterydami	0.758 (0.20)	

Z uwagi na wysoką złożoność modelu decyzyjnego uwzględniającego szereg stanów klinicznych, wyłącznie dwa źródła informacji na temat wag użyteczności można było wykorzystać w analizie: badanie Iskedjian M i wsp. [68], [71] i badanie Szende A i wsp. [73].

Wykorzystanie pozostałych źródeł informacji nie jest możliwe – konieczne byłoby uwzględnienie odrębnych źródeł do oceny wag użyteczności różnych stanów klinicznych.

Poczyniono kilka założeń przypisując wagi użyteczności do stanów klinicznych uwzględnionych w modelu – szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przyjęte założenia w zakresie przypisanych stanom klinicznym wag użyteczności.

Stan kliniczny	Uwzględnione stany z badania Iskedjian M i wsp. [68], [71]	Uwzględnione stany z badania Szende A i wsp. [73]
Odpowiedź płytkowa, brak krwawień	„ Odpowiedź na romiplostym bez krwawień lub łagodne krwawienia”	„Brak krwawień, wystarczająca liczba płytek”
Odpowiedź płytkowa, krwawienie niewymagające hospitalizacji	„ Odpowiedź na romiplostym lub obserwację z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami”	„Krwawienia, wystarczająca liczba płytek”
Brak odpowiedzi płytkowej, brak krwawień	„ Brak odpowiedzi na romiplostym lub obserwację bez krwawień lub łagodne krwawienia”	„Brak krwawień, niska liczba płytek”
Brak odpowiedzi płytkowej, krwawienie niewymagające hospitalizacji	„Brak odpowiedzi na romiplostym lub obserwację z łagodnymi lub umiarkowanymi krwawieniami”	„Krwawienia, niska liczba płytek”
Leczenie ratunkowe	„ Brak odpowiedzi na romiplostym lub obserwację bez krwawień lub łagodne krwawienia” *	„Działania niepożądane leczenia sterydami” **
Krwawienia poważne (wymagające hospitalizacji)	„Poważne krwawienia”	i) „Z krwotokiem wewnątrzczaszkowym (2-6 miesięcy)” u 1,64%; ii) „Brak odpowiedzi na leczenie, krwawienie niewymagające hospitalizacji” u pozostałych pacjentów ***

* konserwatywne założenie (obniżenie wypadkowej wagi pacjentów w stanie z odpowiedzią płytkową), zgodnie z założeniami dostępnego modelu ekonomicznego dla pacjentów dorosłych [66] przyjęto założenie, że konieczność stosowania leczenia ratunkowego powoduje redukcję jakości życia (podawanie immunoglobulin lub sterydów w iniekcjach w ramach hospitalizacji);

** konserwatywne założenie, zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego dla pacjentów dorosłych [66];

*** w badaniu Szende A i wsp. [73] przedstawiono wpływ wyłącznie krwawień wewnątrzczaszkowych; na podstawie wyników badania [54] ustalono, że krwotoki wewnątrzczaszkowe stanowią tylko 1,64% wszystkich krwawień wymagających hospitalizacji (1 z 61 epizodów); u pozostałych pacjentów uwzględniono wagę użyteczności taką jak dla stanu „Brak odpowiedzi na leczenie, krwawienie niewymagające hospitalizacji”

Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane z badania Iskedjian M i wsp. [68], [71], gdyż lepiej odzwierciedlają stany kliniczne modelu i dotyczą bezpośrednio populacji pacjentów, u których wskazane jest stosowanie niebiałkowych agonistów receptora trombopoetyny.

W analizie wrażliwości (scenariusz SA48) uwzględniono badanie Szende A i wsp. [73]; w scenariuszach SA49 i SA50 analizy wrażliwości uwzględniono dolne i górne granice przedziału ufności dla wartości parametrów z analizy podstawowej.

Tabela 17. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.

Stan kliniczny	Iskedjian M i wsp. [68], [71]	Szende A i wsp. [73]
Odpowiedź płytkowa, brak krwawień	0,633	0,863
Odpowiedź płytkowa, krwawienie niewymagające hospitalizacji	0,620	0,734
Brak odpowiedzi płytkowej, brak krwawień	0,588	0,841
Brak odpowiedzi płytkowej, krwawienie niewymagające hospitalizacji	0,545	0,732

Stan kliniczny	Iskedjian M i wsp. [68], [71]	Szende A i wsp. [73]
Leczenie ratunkowe	0,588	0,758
Krwawienia poważne (wymagające hospitalizacji)	0,476	0,721

Mając na uwadze charakter poczynionych założeń w zakresie wpływu konieczności zastosowania leczenia ratunkowego na jakość życia, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA51) określono wyniki zakładające brak wpływu leczenia ratunkowego na jakość życia (pacjenci wymagający leczenia ratunkowego z jakością życia pacjentów w stanie „Brak zdarzeń” należących do poszczególnych zbiorów stanów odnoszących się do odpowiedzi płytkowej).

3.7. OCENA KOSZTÓW

Poza oceną konsekwencji zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji, celem analizy jest również porównanie kosztów leczenia pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku od 1. do 17. roku życia w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Revolade® względem placebo (wszystkie interwencje skojarzone ze standardową opieką; por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć przede wszystkim do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej technologii (w opracowaniu brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów należących do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorców.

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2016 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18. roku życia w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania Revolade[®];
- koszt realizacji proponowanego programu lekowego, na który składają się koszty diagnostyki i koszty pobytów pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu;
- koszt opieki uwzględniającej rutynowe konsultacje z lekarzem prowadzącym terapię w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i świadczenia diagnostyczne;
- koszt standardowej opieki uwzględniający leczenie wdrażane w sytuacji występowania niekorzystnych zdarzeń (krwawienia, redukcja liczby płytek krwi, skaza krwotoczna) i uwzględniający koszt pobytu pacjenta w szpitalu (jeżeli wymagany), koszt procedur szpitalnych związanych z podawaniem immunoglobulin (jeżeli stosowane), koszt leczenia farmakologicznego w warunkach ambulatoryjnych i dodatkowych świadczeń opieki specjalistycznej;
- koszt farmakoterapii w ramach standardowej opieki (tylko w analizie wrażliwości).

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ leków przedstawiono w arkuszu „Koszty jednostkowe” modelu decyzyjnego.

W ramach oceny kosztów przyjęto następujące założenia:

- koszt punktu za świadczenia szpitalne przyjęto na poziomie 52 PLN, zgodnie z przeszukaniem Informatora o umowach NFZ [45];

• [Redacted text]

• [Redacted text]

• [Redacted text]

- ustalono, że sterydy podawane doustnie i stosowane zazwyczaj po leczeniu szpitalnym krwawień w ramach opieki standardowej są refundowane wśród pacjentów z analizowanej populacji;
- uwzględniono średnie koszty jednostkowe preparatów obecnych w Wykazie [37], ważone liczbą sprzedanych opakowań w 2015 roku [42]; w przypadku preparatów pełnopłatnych uwzględniono średni arytmetyczny koszt jednostkowy;
- koszt leczenia krwawień i leczenia ratunkowego określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1., arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]) uwzględniając tylko procedury wskazane przez ekspertów klinicznych i przypisując im odpowiedni koszt z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Uwzględnione w opracowaniu koszty jednostkowe świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Uwzględnione w opracowaniu koszty świadczeń.

Świadczenie	Wycena punktowa	Liczba jednostek rozliczanych świadczeniem	Koszt jednostki dla NFZ (PLN)	Źródło
W11	3,5	1	35,00	[52]
W01, 5.30.00.0000001, Świadczenie pohospitalizacyjne	4	1	40,00	[52]
S05, 5.51.01.0016005, Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	65	1	3 380,00	[48]
P19, 5.51.01.0014019, Choroby krwi	35	1	1 820,00	[48]
S06, 5.51.01.0016006,	11	1	572,00	[48]

Świadczenie	Wycena punktowa	Liczba jednostek rozliczanych świadczeniem	Koszt jednostki dla NFZ (PLN)	Źródło
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia				
5.53.01.0001401, Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	1	312,00	za 1 g [50]
5.53.01.0000942, Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	1	1 111,24	[50]
5.53.01.0001373, Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	1	289,12	[50]
5.08.07.0000002, hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10	1	520,00	[46]
5.08.07.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	1	104,00	[46]
5.08.08.0000046 (Diagnostyka w programie leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek)	6	1	79,73	[47]

Koszty jednostkowe leków innych niż ELT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszt jednostkowy leków.

Substancja czynna / produkt leczniczy	Jednostka	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego	Koszt jednostki z perspektywy świadczeniobiorcy
Prednisonum / Encorton®	1 mg	0,0370 PLN	0,0773 PLN
Etamsylate / Cyclonamine®	1 mg	0,0000 PLN	0,0033 PLN
Acidum tranexamicum / Exacyl®	1 mg	0,0008 PLN	0,0008 PLN
Ascorbic acid + rutoside / Rutinoskorbin®	1 tabletką	0,0000 PLN	0,1308 PLN
Ciclosporinum	1 mg	0,0000 PLN	0,0557 PLN

3.7.2. KOSZT REVOLADE®

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji w opracowaniu założono, że produkt leczniczy Revolade® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, produkt leczniczy Revolade® dostępny jest w następujących prezentacjach:

- 28 kapsułek po 50 mg ELT,

- 28 kapsułek po 25 mg ELT.

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kalkulacje ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Revolade® oraz koszt dla płatnika publicznego z podziałem na poszczególne prezentacje leku.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W opracowaniu uwzględniono obydwa warianty obliczeń – z RSS i z jego pominięciem.

3.7.3. KOSZT REALIZACJI PROGRAMU LEKOWEGO

W ramach oceny kosztu realizacji programu lekowego uwzględniono: koszt świadczeń diagnostycznych w programie oraz koszt pobytów pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu (podawanie/wydawanie ELT oraz przeprowadzanie badań).

Wysokość rocznego ryczałtu za diagnostykę w proponowanym programie lekowym ustalono na podstawie analizy badań wskazanych w projekcie [39], [REDACTED]

Koszt podawania/wydawania ELT oraz przeprowadzania badań w ramach proponowanego programu ustalono na podstawie kosztu świadczeń:

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

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA67 i SA68) testowano wpływ uwzględnienie poszczególnych świadczeń na wyniki analizy.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w [39] w opracowaniu założono, że w pierwszym cyklu leczenia (okres oceny odpowiedzi i ustalenia skutecznej dawki) pacjenci z analizowanej populacji odbywać będą 4 pobyty w szpitalu w odstępie tygodniowym, w związku z podaniem/wydaniem leku i/lub przeprowadzaniem badań; w kolejnych cyklach – jeden na 4 tygodnie.

Sumaryczny koszt realizacji programu lekowego został przedstawiony w tabeli poniżej.

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

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA69 i SA70) testowano wpływ zmiany w/w wartości w szerokim zakresie od -100% (brak kosztu realizacji programu) do +100% przyjętych wartości.

3.7.4. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI

3.7.4.1. KOSZT RYTUNOWYCH KONSULTACJI Z LEKARZEM I DIAGNOSTYKI

Koszt konsultacji z lekarzem oraz świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1., arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]).

W odpowiedzi na pytanie 10. ankiety eksperci wskazywali częstotliwość odbywania konsultacji i badań diagnostycznych wraz ze sposobem ich rozliczenia z NFZ.

[REDACTED]

Przedstawione wartości zostały przypisane wszystkim pacjentom, niezależnie od interwencji i stanu klinicznego. Założono tym samym, że realizacja programu lekowego nie wpłynie na wysokość tego kosztu (w praktyce klinicznej co najmniej u części pacjentów stosujących ELT ten koszt nie będzie generowany – rutynowe konsultacje będą rozliczane w ramach świadczeń związanych z programem lekowym).

3.7.4.2. LECZENIE RATUNKOWE

Koszt leczenia ratunkowego został określony przy uwzględnieniu:

[REDACTED]

- standardowego dawkowania w/w interwencji określonego na podstawie Interny Szczeklika 2014 [90] i dawkowania wskazywanego przez ekspertów przy leczeniu krwawień;
- wyników badania kwestionariuszowego w zakresie sposobu refundacji w/w interwencji (dokładne informacje uzyskano od ekspertów 3. i 4.).

[REDACTED]

Mając na uwadze zmienną masę ciała pacjentów z analizowanej populacji, koszt leczenia ratunkowego rozbito na dwie składowe: zależną od masy ciała (sumaryczny koszt składowej obliczany jako iloczyn masy ciała i kosztu jednostkowego) i niezależną od masy ciała (sumaryczny koszt składowej taki sam bez względu na masę ciała).

[REDACTED]

3.7.4.3. LECZENIE KRWAWIENÍ

Koszt leczenia krwawieñ wymagających lub niewymagających hospitalizacji zosta określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1., arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]). Uwzględniono œwiadczenia i dawkowanie leków wskazywane przez ekspertów. Wskazane przez ekspertów dawkowanie zweryfikowano w oparciu o informacje przedstawione w [90].

[Redacted table content]

Mając na uwadze zmienną masę ciała pacjentów z analizowanej populacji koszt leczenia krwawienia wymagającego hospitalizacji rozbito na dwie składowe: zależną od masy ciała (sumaryczny koszt składowej obliczany jako iloczyn masy ciała i kosztu jednostkowego) i niezależną od masy ciała (sumaryczny koszt składowej taki sam bez względu na masę ciała).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.7.4.4. DODATKOWA FARMAKOTERAPIA

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztu długotrwałej farmakoterapii w ramach SoC (por. rozdział 2.2.). W ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA17) uwzględniono podawanie cyklosporyny w dawce 2,5 mg na kg m.c. [90], zgodnie z założeniami analiz dla ELT stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z cITP (cyklosporyna najdłużej stosowana w ramach SoC wg ankietowanych ekspertów) [38].

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3.7.4.5. PODSUMOWANIE

Uwzględnione w ramach analizy podstawowej średnie koszty opieki standardowej przedstawiono w tabeli poniżej.

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

W ramach scenariuszy SA54 – SA65 analizy wrażliwości uwzględniono dolne i górne granice przedziału ufności dla poszczególnych składowych kosztu opieki standardowej.

W ramach scenariusza SA66 analizy wrażliwości przyjęto koszt leczenia ratunkowego na poziomie kosztu podawania sterydów dożylnie (najniższy koszt leczenia ratunkowego).

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości (scenariusze SA04 – SA06) uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].



Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszym cyklu obserwacji.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu lub ich grupy i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na te zmiany.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu, pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu: minimum – maksimum lub 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametr / założenie	Wartość parametru
SA 01	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej	Maksymalny horyzont techniczny, kontynuacja ELT po 18 r.ż.
SA 02		Maksymalny horyzont techniczny, brak kontynuacji ELT po 18 r.ż.
SA 03		PETIT2 (48 tyg.)
SA 04	Stopy dyskontowe:	5% koszty, 5% efekty
SA 05		0% koszty, 0% efekty
SA 06		5% koszty, 0% efekty
SA 07	Zmiana masy ciała względem populacji ogólnej	95% LCI
SA 08		95% UCI
SA 09	Średni wiek, odsetek kobiet na podstawie opinii ekspertów	
SA 10	Średni wiek	95% LCI
SA 11		95% UCI
SA 12	Odsetek kobiet	95% LCI
SA 13		95% UCI
SA 14	Różne dawkowanie ELT w grupach wieku	
SA 15	Dawka dobową ELT	min
SA 16		max
SA 17	Cyklosporyna w ramach SoC	
SA 18	Kontynuacja ELT u wszystkich (brak odpowiedzi, poważne krwawienia, działania niepożądane)	
SA 19	Wykluczenie kontynuacji ELT z powodu konieczności zastosowania terapii ratunkowej	
SA 20	Brak wykluczenia po krwawieniu wymagającym hospitalizacji	
SA 21	Wykluczenie wszystkich pacjentów po osiągnięciu wieku 18 lat	
SA 22	Prawdopodobieństwo kontynuacji ELT	95% LCI
SA 23		95% UCI
SA 24		na poziomie trwałej odpowiedzi
SA 25	Prawdopodobieństwo kontynuacji SoC	95% LCI
SA 26		95% UCI

Nr	Parametr / założenie	Wartość parametru
SA 27	Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi w grupie placebo	95% LCI
SA 28		95% UCI
SA 29	Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi w grupie ELT	95% LCI
SA 30		95% UCI
SA 31	Prawdopodobieństwo rezygnacji z ELT z powodu działań niepożądanych	95% LCI
SA 32		95% UCI
SA 33	Utrata odpowiedzi na ELT na poziomie 1% w cyklu [38]	
SA 34	Częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji	2. TA221 [66]
SA 35		95% LCI
SA 36		95% UCI
SA 37	Częstotliwość występowania krwawień wymagających hospitalizacji	2. RAISE+EXTEND [66]
SA 38		3. TA221 [66]
SA 39		95% LCI
SA 40		95% UCI
SA 41	Częstotliwość występowania konieczności stosowania leczenia ratunkowego	2. TA221 [66]
SA 42		95% LCI
SA 43		95% UCI
SA 44	Częstotliwość krwawień i terapii ratunkowych skalibrowana względem wyników PETIT2	
SA 45	Wpływ ITP na przeżycie na podstawie wyników [57] (względna śmiertelność) w miejsce CFR dla krwawień	
SA 46	Wpływ ITP na przeżycie na podstawie wyników [57] (względna śmiertelność) w miejsce CFR dla krwawień; RR dla pacjentów bez odpowiedzi płytkowej = 4,2	
SA 47	Dwukrotny wzrost ryzyka krwawień wśród pacjentów po niepowodzeniu porównywanymi interwencjami [66]	
SA 48	Wagi użyteczności	2. Szende A i wsp. [73]
SA 49		95% LCI
SA 50		95% UCI
SA 51	Brak wpływu leczenia ratunkowego na jakość życia	
SA 52	Koszt punktu za świadczenia AOS	██████████
SA 53		██████████
SA 54	Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, w cyklu	95% LCI
SA 55		95% UCI
SA 56	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji, element na kg masy ciała	95% LCI
SA 57		95% UCI
SA 58	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji, element niezależny od m.c.	95% LCI
SA 59		95% UCI
SA 60	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji, element na kg masy ciała	95% LCI
SA 61		95% UCI
SA 62	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji, element niezależny od m.c.	95% LCI
SA 63		95% UCI
SA 64	Koszt leczenia ratunkowego, element na kg masy ciała	95% LCI
SA 65		95% UCI
SA 66	Koszt leczenia ratunkowego na poziomie kosztu podawania sterydów IV	
SA 67	Koszt podawania/ wydawania ELT w programie	██████████
SA 68		██████████
SA 69	Koszt realizacji programu	-100%
SA 70		+100%

Opis poszczególnych scenariuszy znajduje się w tekście zasadniczym niniejszego opracowania. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziałach 2.2. – 3.8. zakresu zmienności.

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszu „Dane wejściowe”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA”.

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 2.1.-2.5. i 3.5.-3.7.):

- opierając się na wynikach przeglądu systematycznego wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad placebo [41], przeprowadzono pełną analizę kosztów-efektywności (zestawienie kosztów i konsekwencji, analiza inkrementalna) dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej z SoC z samą SoC (wnioski i ceny progowe na podstawie porównania ICER z progiem opłacalności);
- składniki SoC: leczenie wdrażane w sytuacji wystąpienia krwawień, skazy krwotocznej i/lub spadku liczby płytek (leczenie ratunkowe i leczenie krwawień); w analizie podstawowej nie uwzględniono długotrwałej farmakoterapii w ramach SoC (w analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia cyklosporyny);
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej – od włączenia do programu do ukończenia 18. roku życia XXXXXXXXXX
- dawkowanie ELT ustalono na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych;
- ustalono pojawienie się efektu stosowania porównywanych interwencji po zakończeniu jednego cyklu 4-tygodniowego;

- uwzględniono następujące kryteria zaprzestania leczenia ELT w programie: brak odpowiedzi definiowany jako brak co najmniej jednego pomiaru liczby płytek >50 mld/l w okresie 4 tygodni; rezygnacja z powodu działań niepożądanych; poważne krwawienia wymagające hospitalizacji pacjenta;
- uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia ELT nawet przy braku trwałej odpowiedzi płytkowej, zgodnie z zapisami programu lekowego – określono, że wśród kontynuujących leczenie ELT będą zarówno pacjenci z odpowiedzią płytkową (≥ 50 mld/l) jak i pacjenci u których sporadycznie mogą wystąpić niższe wartości – ważono efekt ELT z uwzględnieniem tego aspektu (konserwatywne podejście niwelujące ograniczenia innych modeli – aspekt na który uwagę zwrócili eksperci z ERG oceniający model dla NICE);
- charakterystykę populacji pacjentów określono na podstawie: charakterystyki pacjentów włączonych do badania PETIT2, danych dotyczących zależnej od wieku i płci masy ciała przeciętnego Polaka oraz wyników badania kwestionariuszowego w zakresie zmiany masy ciała analizowanych pacjentów względem populacji generalnej (wyniki obliczeń pozytywnie zweryfikowano w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania PETIT2);
- skuteczność porównywanych interwencji określono na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, uwzględniając ich punkty końcowe najlepiej obrazujące przebieg leczenia w Polsce;
- uwzględniono dwa typy odpowiedzi na leczenie: umożliwiającą kontynuację stosowania ELT lub placebo (co najmniej 1 pomiar wskazujący na liczbę płytek ≥ 50 mld/l w okresie 4 tygodni) i trwałą interpretowaną jako stała odpowiedź płytkowa w cyklu (wszystkie pomiary wskazujące na liczbę płytek ≥ 50 mld/l);
- uwzględniono zależne od odpowiedzi płytkowej prawdopodobieństwa występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych, modelując wpływ odpowiedzi płytkowej na:
 - liczbę krwawień wymagających hospitalizacji (dane z populacji skandynawskich dzieci z cITP i ITP trwającą między 6 a 12 miesiącami);
 - liczbę krwawień niewymagających hospitalizacji (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP);
 - liczbę terapii ratunkowych (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP);
 - ryzyko zgonu z powodu krwawień wymagających hospitalizacji (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP);
- stworzono model składający się ze stosowania porównywanych interwencji w analizowanej linii leczenia oraz kolejnych linii leczenia opartych wyłącznie na SoC, której przypisano skuteczność placebo (dwukrotne naliczanie odpowiedzi w horyzoncie analizy);
- uwzględniono wpływ wystąpienia odpowiedzi płytkowej, krwawienia i leczenia ratunkowego na jakość życia na podstawie opublikowanych danych;

- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa większości parametrów zmniejszające precyzję oszacowań;
- w opracowaniu nie uwzględniono działań niepożądanych porównywanych interwencji z uwagi na brak istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ELT a placebo;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie;
- koszt ELT ustalono na podstawie proponowanych przez Wnioskodawcę cen; uwzględniono proponowany RSS;
- koszt realizacji proponowanego programu: wysokość rocznego ryczaftu za diagnostykę w proponowanym programie lekowym ustalono na podstawie analizy badań wskazanych w projekcie [39], [redacted]
[redacted]
[redacted] założono, że w pierwszym cyklu leczenia (okres oceny odpowiedzi i ustalenia skutecznej dawki) pacjenci z analizowanej populacji odbywać będą 4 pobyty w szpitalu w odstępie tygodniowym; w kolejnych cyklach – jeden na 4 tygodnie;
- charakter i koszt opieki standardowej został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.

Podstawowe założenia i ich potencjalny wpływ na wyniki został przedstawiony w tabeli poniżej.


Tabela 24. Podstawowe założenia analizy.

Założenia modelu analizy ekonomicznej	Wpływ założenia	Uwagi
Wszystkie zdarzenia zakończone w cyklu (np. dodatkowy koszt leczenia krwawień generowany w okresie nieprzekraczającym 28 dni)	konserwatywne	faworyzuje interwencje o niższej skuteczności (niektóre zdarzenia mogą mieć dłuższe efekty i dłużej generować koszty)
Wszystkie interwencje (leczenie ratunkowe, SoC, leczenie krwawień) pozwalają uzyskać efekty jak w badaniu klinicznym; 100% skuteczność dodatkowych opcji, bez względu na ich typ	konserwatywne	faworyzuje interwencje o niższej skuteczności
Uwzględniono dawkowanie ELT jak w badaniach klinicznych, zachowując korelację dawka-efekt	neutralne / optymistyczne	brak alternatywnego zestawu danych; brak danych pozwalających ocenić wpływ dawki na efekty
Uwzględniono takie samo dawkowanie ELT wśród odpowiadających jak i wśród nieodpowiadających	neutralne / konserwatywne	u odpowiadających może być niższe, na co wskazują eksperci z ERG [66]
Uwzględniono fakt, iż wśród pacjentów kontynuujących leczenie ELT nie przez cały okres utrzymywana będzie odpowiedź płytkowa	konserwatywne	faworyzuje interwencje o niższej skuteczności [66]

Założenia modelu analizy ekonomicznej	Wpływ założenia	Uwagi
W pierwszym cyklu przyjęto brak efektów klinicznych ELT	konserwatywne	u niektórych pacjentów efekty obserwowane już po 1. tygodniu
Założono brak utrzymania się efektów ELT po zakończeniu leczenia	Konserwatywne	u niektórych pacjentów efekt może być obserwowany
Po niepowodzeniu porównywanych interwencji uwzględniono kontynuację samej standardowej opieki do końca horyzontu czasowego lub zgonu pacjenta, przy czym założono taką samą skutecznością SoC jak poprzedniej linii (na poziomie wyników grupy placebo)	konserwatywne	wyniki zdrowotne pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się stosowanie wszystkich dostępnych opcji są gorsze; np. model [66] zakładał dwukrotny wzrost ryzyka krwawień
Na podstawie opinii ekspertów i dostępnych informacji, pominięto możliwość przeprowadzenia splenektomii	neutralne / konserwatywne	może faworyzować interwencje o niższej skuteczności, ale ze względu na bardzo niski odsetek dzieci, u których wykonywana jest ta procedura – nieznacznie wpływa na wyniki analizy
Dane kosztowe zostały określone na podstawie opinii ekspertów	-	Brak alternatywnego źródła informacji

Tabela z wszystkimi parametrami analizy została zamieszczona poniżej.

Tabela 25. Parametry analizy podstawowej.

Parametr	Wartość			Źródło
Horyzont analizy i długość cyklu	112 cykli 4-tygodniowych (do 18. r.ż.)			Opis programu [39]
Roczna stopa dyskontowa dla efektów i kosztów	3,5% i 5%			Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	125 955 PLN			[1], [3], [30]
Względna zmiana masy ciała pacjentów w odniesieniu do populacji generalnej				Badanie kwestionariuszowe
Zależna od wieku i płci masa ciała osób z populacji generalnej Polski	Dolna granica wieku	Mężczyzna	Kobieta	Dane GUS [79], badanie Estymator [80]
	0	7,48 kg	7,08 kg	
	1	12,18 kg	11,78 kg	
	2	14,72 kg	13,76 kg	
	3	17,03 kg	16,63 kg	
	4	18,79 kg	18,22 kg	
	5	21,41 kg	21,03 kg	
	6	24,51 kg	23,64 kg	
	7	27,14 kg	26,35 kg	
	8	31,91 kg	28,41 kg	
	9	34,78 kg	33,51 kg	
	10	37,40 kg	37,01 kg	
	11	41,86 kg	40,59 kg	
	12	47,82 kg	45,12 kg	
	13	52,13 kg	50,46 kg	
	14	58,57 kg	53,49 kg	
15	67,33 kg	55,65 kg		
18	76,10 kg	57,82 kg		
31	79,72 kg	64,23 kg		
41	83,10 kg	65,51 kg		

Parametr	Wartość			Źródło
	51	80,52 kg	69,78 kg	
	61	79,40 kg	67,62 kg	
Średni wiek	9,4 lat			PETIT2
Odsetek kobiet	47,6%			PETIT2
Dawka ELT	57,53 mg/d			PETIT2
Moment uzyskania efektu ELT i placebo	Po 1 cyklu			Założenie; PETIT2
Dodatkowy schemat SoC	[REDACTED]			Badanie kwestionariuszowe, PETIT2; AWA dla Revolade® [38]
Kryteria dyskontynuacji ELT	[REDACTED]			Opis programu [39], wytyczne [86], badanie kwestionariuszowe
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie		ELT	Placebo	PETIT2
	Liczba płytek 50 mld/l przy co najmniej 1 pomiarze w cyklu	45,4%	10,3%	
	Trwała odpowiedź na leczenie	39,7%	3,4%	
Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych	0,86% na cykl			PETIT2
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi	0% na cykl			Założenie, PETIT2
Zależna od odpowiedzi płytkowej częstotliwość występowania niekorzystnych zdarzeń w cyklu	Zdarzenie	≥50 mld/l	<50 mld/l	Badanie Rosthøj et al [54], badania RISE i EXTEND (ELT u dorosłych) [66]
	Krwawienia niewymagające hospitalizacji	0,025	0,197	
	Krwawienia wymagające hospitalizacji	0,000	0,028	
	Leczenie ratunkowe	0,013	0,132	
	CFR zgonu z powodu poważnych krwawień	2,5%	4,4%	
Wagi użyteczności	Stan	Waga		Badanie Iskedjian M i wsp. [68], [71]
	Odpowiedź na leczenie, brak krwawień	0,633		
	Odpowiedź na leczenie, krwawienie niewymagające hospitalizacji	0,620		
	Brak odpowiedzi na leczenie, brak krwawień	0,588		
	Brak odpowiedzi na leczenie, krwawienie niewymagające hospitalizacji	0,545		
	Leczenie ratunkowe	0,588		
	Krwawienia poważne (wymagające hospitalizacji)	0,476		
Cena zbytu netto Revolade® i RSS	[REDACTED]			Wnioskodawca
Pozostałe kategorie	[REDACTED]			Badanie

Parametr	Wartość	Źródło
kosztu	[redacted]	kwestionariuszowe, Interna Szczeklika [90], założenia
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn innych niż cITP	

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość. Przycisk w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwia powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Zresetuj model”).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w tabelach poniżej.

W tabelach poniżej przedstawiono wyłącznie cenę progową prezentacji wnioskowanej technologii zawierającej 28 kapsułek po 50 mg ELT; cena drugiej prezentacji (28 kapsułek po 25 mg ELT) jest o połowę niższa.

Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS) – część 2.



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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

Prawdopodobieństwa rozpatrywanych zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

Zakres zmienności wszystkich punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono w tabelach poniżej.

W tabelach poniżej przedstawiono wyłącznie cenę progową prezentacji wnioskowanej technologii zawierającej 28 kapsułek po 50 mg ELT; cena drugiej prezentacji (28 kapsułek po 25 mg ELT) jest o połowę niższa.

[Redacted Table]

[Redacted Table]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



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

[REDACTED]

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.

Najważniejsze ograniczenia dotyczyły braku źródeł informacji na temat przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji i możliwości przełożenia wyników badań klinicznych na koszty, długość życia i/lub wagi użyteczności. Brak odpowiednich danych wymusił wykorzystanie źródeł informacji odnoszących się do populacji chorych tylko o zbliżonej charakterystyce do ocenianej (dorosłych chorych, chorych z innej populacji niż polska i/lub chorych również z przewlekającą ITP).

Powyższe wynika z charakteru rozważanego problemu decyzyjnego, który uwzględnia stosowanie leku stanowiącego jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów pediatrycznych cierpiących na rzadką chorobę.

Wymagana przy ocenianej jednostce chorobowej indywidualizacja leczenia również powoduje, że jakiegokolwiek modelowanie będzie obciążone dodatkową niepewnością.

Przy ocenie parametrów skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wykorzystano wyłącznie opublikowane informacje, których wykorzystanie ze względu na sposób ich przedstawiania wymusiło przyjęcie pewnych założeń faworyzujących interwencje o niższej skuteczności.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych zdefiniowanych w ramach procedury przeprowadzającej PSA).

6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji (pacjenci w wieku poniżej 18 lat z przewlekłą małopłytkowością autoimmunologiczną),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne nieoceniające wnioskowanej technologii,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały interwencję, populację oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) lub typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące uproszczony filtr uwzględniony w opracowaniu) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 38. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań zaprezentowano w tabeli i na rysunku poniżej.

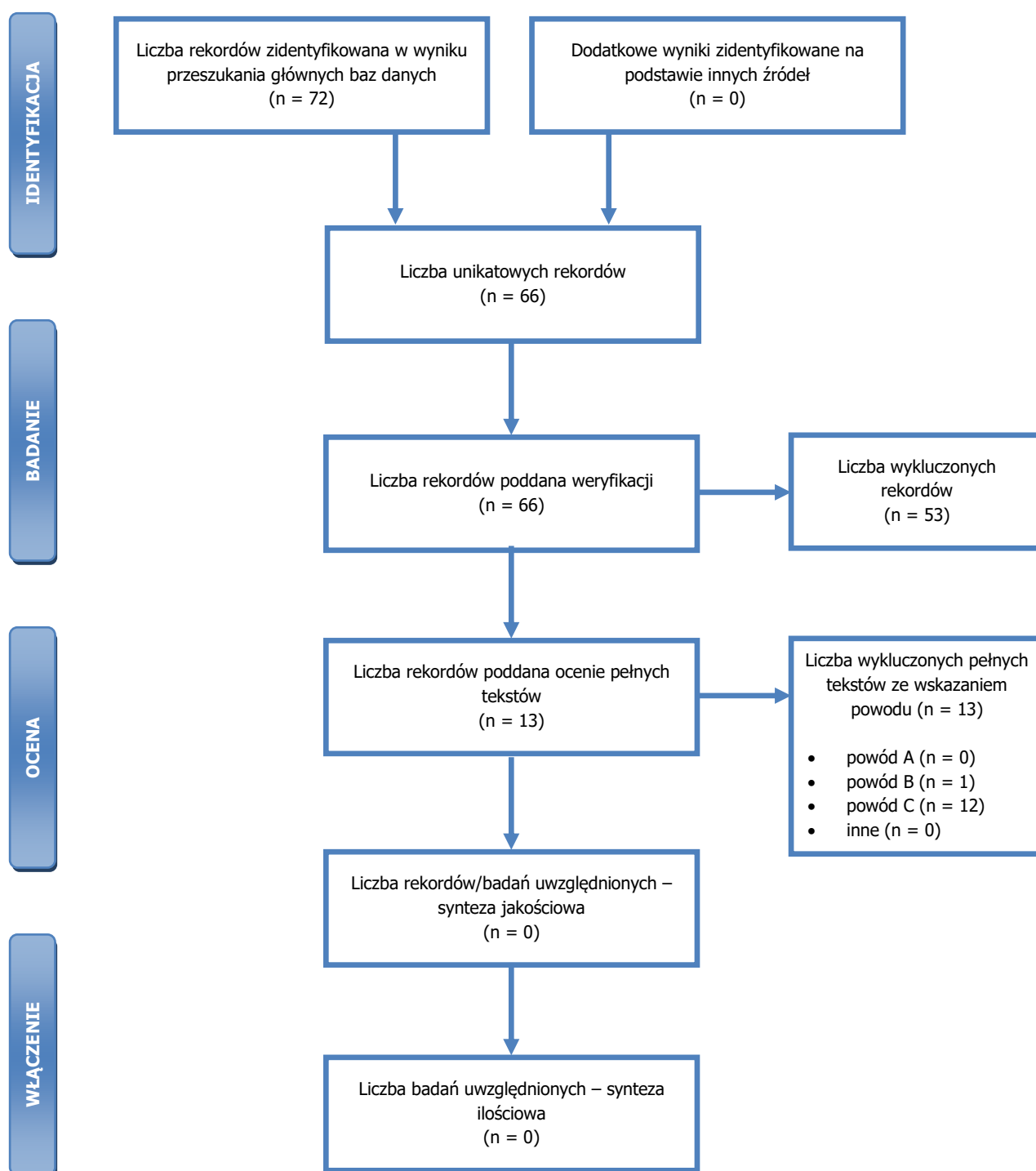
Tabela 39. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 24.08.2016).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE i inne (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>eltrombopag OR revolade OR promacta</i>	10	467	1 324
#2	Wskazanie <i>(autoimmune OR idiopathic OR immune OR chronic idiopathic OR primary idiopathic) AND (thrombocytopenic purpura OR thrombocytopenia OR thrombocytopaenia OR trombocytopenia)</i>	64	15 631	15 467
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	635 836	852 328

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE i inne (PubMed)	Embase.com
	<p><i>expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])]) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: (#1 AND #2) IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	6	17	49
Suma rekordów		6 + 17 + 49 = 72		
Liczba unikatowych rekordów:		66		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		66		
Dodatkowe źródła informacji do oceny „pełnych tekstów”:		0		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia), w tym liczba abstraktów konferencyjnych poddana ocenie (próba odnalezienia plakatu, pełnego tekstu do badania):		13		
Liczba wyników	sumarycznie:			
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód	0		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE i inne (PubMed)	Embase.com
odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	A):			
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	1		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (np. tylko dorośli pacjenci; powód C):	12		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych i bazy ISPOR (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych; *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 66 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny „pełnych tekstów” zakwalifikowano 13 badań. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono wszystkie badania przede wszystkim z powodu odrębnej populacji chorych

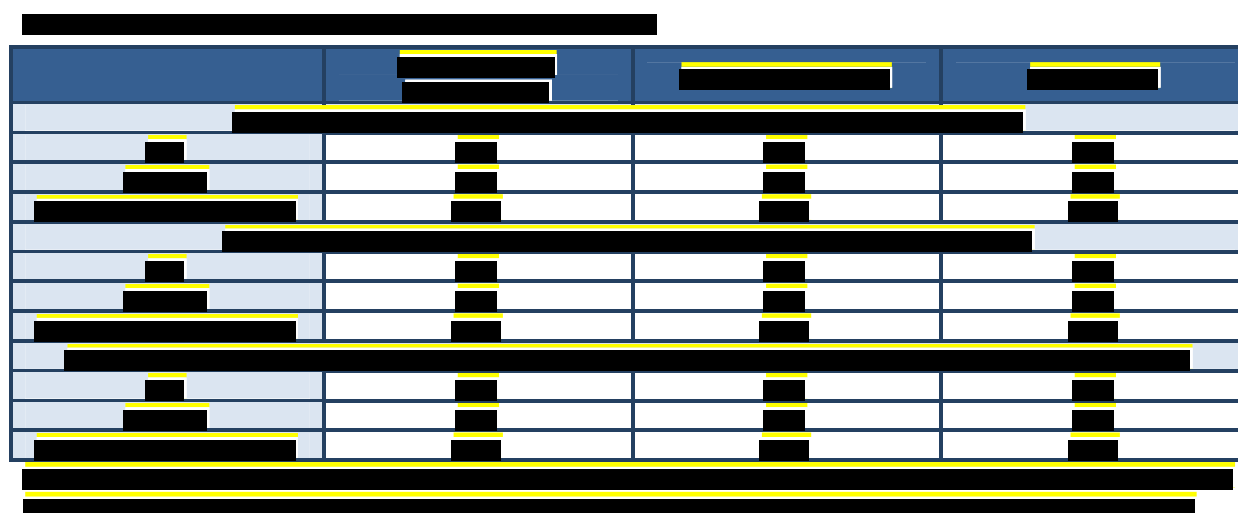
* dane uzyskane od Zamawiającego



6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Walidację zewnętrzną przeprowadzono wyłącznie w oparciu o wyniki badania PETIT2.



W analizie podstawowej uwzględniono dane oryginalne w zakresie częstotliwości krwawień i leczenia ratunkowego; w scenariuszu SA44 analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem skalibrowanych parametrów.

Mając na uwadze, iż wyniki scenariusza SA44 są znacznie korzystniejsze dla wnioskowanej technologii niż wyniki analizy podstawowej należy uznać, że wyniki prezentowane w opracowaniu mają wysoce konserwatywny charakter.

Zidentyfikowano również analizę długości podawania ELT w warunkach praktyki klinicznej w Australii [89]. Analiza ta dotyczy długości podawania leku w populacji dorosłych chorych, niemniej jednak

stwierdzono w niej, że okres podawania ELT w praktyce klinicznej jest wyraźnie krótszy niż szacowano w modelach ekonomicznych.

Porównanie wyników modelu oraz danych z Australii przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Na uwagę zasługuje, że:

- wnioskowana technologia wpływa na poprawę zdrowia pacjentów z analizowanej populacji;

[REDACTED]

[REDACTED]

- wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41];
- wnioskowaną technologią spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego;
- brak alternatywnego sposobu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce;
- rozważany problem decyzyjny dotyczy pacjentów pediatrycznych z chorobą rzadką;

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: sierpień 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lipiec 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79).
- [38] AWA nr AOTM-DS-433-11/2012 dla Revolade® stosowanego w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych.

Dostępne

z:

- http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AWA/074_AWA_DS_433_11_REVOLADE_ITP_2012.09.20.pdf
- [39] Opis proponowanego programu lekowego. Data on file.
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2016 roku
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL z 21-06-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6879.html>
- [43] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: sierpień 2016).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (sie 2016).
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 62/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog grup. Załącznik do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [49] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik 1b do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [50] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik 1c do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [51] Charakterystyka grup. Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [52] Katalog grup AOS. Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [53] Charakterystyka grup AOS. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ z dnia 30 czerwca 2016 r.
- [54] Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, Zeller B, Tedgård U, Henter JI; NOPHO ITP Working Group. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr.* 2012 Jul;101(7):761-6.
- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):683-8.
- [57] Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001 May 1;97(9):2549-54.
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Revolade. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf
- [59] Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015 Mar;13(3):457-64.

- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Mowatt G, Boachie C, Crowther M, Fraser C, Hernandez R, Jia X, Ternent L. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2008. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0005/82517/ERGRReport-08-02-01.pdf.
- [65] Sruamsiri R, Dilokthornsakul P, Pratoomsot C, Chaiyakunapruk N. A cost-effectiveness study of intravenous immunoglobulin in childhood idiopathic thrombocytopenia purpura patients with life-threatening bleeding. *Pharmacoeconomics*. 2014 Aug;32(8):801-13.
- [66] Cummins E, Fielding S, Scott N, Rothnie K, Crowther M, Fraser C, Brazzelli M. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0004/82606/ERGRReport-12-07-01.pdf.
- [67] Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G. Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina. *Farm Hosp*. 2013 May-Jun;37(3):182-91.
- [68] Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. *J Med Econ*. 2012;15(2):313-31..
- [69] Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2008 Oct;24(10):2767-76.
- [70] O'Brien SH, Ritchey AK, Smith KJ. A cost-utility analysis of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):173-80.
- [71] Arnold DM, Tinmouth A, Iskedjian M, i in. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris. 22654.
- [72] McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):150-4.
- [73] Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin*. 2010 Aug;26(8):1893-903.
- [74] Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011 Jan;14(1):90-6.
- [75] Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):79-87.
- [76] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jul;32(7):693-706.
- [77] Ankiety wypełnione przez ekspertów. *Data on file*.

- [78] GUS. Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html>
- [79] Główny urząd statystyczny. Urząd statystyczny w Krakowie. Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. Kraków, 2011. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziwy_w_polsce_2009.pdf
- [80] Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
- [81] Sprawozdanie ze spotkania Panelu Ekspertów. Data on file.
- [82] 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. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):711-2;
- [83] M. Richert-Przygońska, N. Bartoszewicz, Fabian Przygoński, Mariusz Wysocki. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji. *Acta Haematol. Pol.* 2014 ; 45(1): 69-75.
- [84] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006 Nov;4(11):2377-83.
- [85] Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematol. Pol.* 2009 ; 40(4): 843-849.
- [86] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
- [87] Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, Krishnamurti L, Connor P, David M, Boayue KB, Matthews DC, Lambert MP, Marcello LM, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Bailey CK, Bakshi KK. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015 Aug;2(8):e315-25.
- [88] Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, Soothikul D, Drelichman G, Sirachainan N, Holzhauser S, Lebedev V, Lemons R, Pospisilova D, Ramenghi U, Bussel JB, Bakshi KK, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Marcello LM, Bailey CK. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Oct 24;386(10004):1649-58.
- [89] Drug utilisation sub-committee. Romiplostim and eltrombopag for idiopathic thrombocytopenic purpura: predicted versus actual analysis. June 2015. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2015-06-prds/tra-agents-for-itp-dusc-prd-2015-06-final.pdf>
- [90] Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014*
- [91] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r.. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-vi-2015-r-,6,18.html>
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (24 sierpnia 2016).
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
- [94] PharmPro Board Public Relations. The Race to Create a Biosimilar of Rituximab. Posted on Mon, 04/04/2016. <http://www.pharmpro.com/news/2016/04/race-create-biosimilar-rituximab> (24 sierpnia 2016).
- [95] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f
- [96] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2016 roku.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	11
Tabela 2. Dawkowanie ELT w badaniu PETIT2.	13
Tabela 3. Zależna od wieku i płci średnia masa ciała Polaka.	17
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji, w zależności od źródła danych.	18
Tabela 5. Odsetek konieczności hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji z krwawieniem w poszczególnych stopniach klasyfikacji WHO. Wyniki badania kwestionariuszowego.	22
Tabela 6. Wyniki badania [54].	32
Tabela 7. Częstotliwość występowania krwawień wymagających hospitalizacji w cyklu w zależności od poziomu płytek krwi. ...	33
Tabela 8. Częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji i leczenia ratunkowego w cyklu, w zależności od poziomu płytek krwi.	34
Tabela 9. Śmiertelność z powodu cITP w zależności od poziomu płytek krwi.	36
Tabela 10. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski, w zależności od wieku i płci [78].	37
Tabela 11. Wyniki badania PETIT2.	41
Tabela 12. Wartości parametrów oceny skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa.	45
Tabela 13. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.	48
Tabela 14. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 01.07.2016).	50
Tabela 15. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.	56
Tabela 16. Przyjęte założenia w zakresie przypisanych stanom klinicznym wag użyteczności.	61
Tabela 17. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.	61
Tabela 18. Uwzględnione w opracowaniu koszty świadczeń.	64
Tabela 19. Koszt jednostkowy leków.	65
Tabela 20. Kalkulacja kosztu jednostkowego ELT.	66
Tabela 21. Koszt realizacji programu lekowego.	67
Tabela 22. Kategorie kosztu standardowej opieki.	71
Tabela 23. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	73
Tabela 24. Podstawowe założenia analizy.	77
Tabela 25. Parametry analizy podstawowej.	78
Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej. Wariant z RSS.	81
Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej. Wariant bez RSS.	82
Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej. Ceny progowe wnioskowanej technologii.	82
Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS) – część 1.	86
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS) – część 2.	88
Tabela 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS) – część 3.	91
Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS) – część 1.	94
Tabela 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS) – część 2.	96
Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS) – część 3.	99
Tabela 35. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.	104
Tabela 36. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości (wariant bez RSS).	105
Tabela 37. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości (wariant z RSS).	105
Tabela 38. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	110

Tabela 39. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 01.07.2016).	111
Tabela 40. Wyniki walidacji konwergencji – efekty kliniczne.	115
Tabela 41. Wyniki walidacji konwergencji – koszty.....	116
Tabela 42. Wyniki walidacji zewnętrznej – badanie PETIT2.	117
Tabela 43. Wyniki walidacji zewnętrznej – średnia długość terapii.	118
Tabela 44. Respondenci badania kwestionariuszowego.	130
Tabela 45. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.....	131

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat wpływu zastosowanego leczenia. Przerwanymi liniami zaznaczono efekty nieuwzględnione w opracowaniu ze względu na brak dowodów i/lub brak możliwości oceny korelacji.....	24
Rysunek 2. Uproszczona struktura modelu Markowa.....	30
Rysunek 3. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na ELT.....	42
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na placebo.....	42
Rysunek 5. Zależność skumulowanego odsetka pacjentów z co najmniej jedną odpowiedzią płytkową od czasu leczenia z wykorzystaniem ELT.....	43
Rysunek 6. Zależność skumulowanego odsetka pacjentów z co najmniej jedną odpowiedzią płytkową od czasu stosowania placebo.....	43
Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	55
Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	114

12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 5 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej. Ankiety dołączone zostały do bibliografii do niniejszej analizy [77].

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu. Odpowiedzi ekspertów oraz ich podsumowanie zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania.

	[REDACTED]																												
■	[REDACTED]	■																											
■	[REDACTED]	[REDACTED]																											
	[REDACTED]																												
■	[REDACTED]																												
■	[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1131 598 1680 638">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1680 598 2027 638">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 638 1680 686"></td> <td data-bbox="1680 638 2027 686"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 686 1680 734"></td> <td data-bbox="1680 686 2027 734"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 734 1680 782"></td> <td data-bbox="1680 734 2027 782"></td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]																									
[REDACTED]	[REDACTED]																												
■	[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1131 877 1467 917">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1467 877 1769 917">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1769 877 2038 917">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 917 1467 965">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1467 917 1769 965"></td> <td data-bbox="1769 917 2038 965"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 965 1467 1013">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1467 965 1769 1013"></td> <td data-bbox="1769 965 2038 1013"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1013 1467 1061">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1467 1013 1769 1061"></td> <td data-bbox="1769 1013 2038 1061"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1061 1467 1109"></td> <td data-bbox="1467 1061 1769 1109"></td> <td data-bbox="1769 1061 2038 1109"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1109 1467 1157"></td> <td data-bbox="1467 1109 1769 1157"></td> <td data-bbox="1769 1109 2038 1157"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1157 1467 1204"></td> <td data-bbox="1467 1157 1769 1204"></td> <td data-bbox="1769 1157 2038 1204"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1204 1467 1252"></td> <td data-bbox="1467 1204 1769 1252">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1769 1204 2038 1252">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1252 1467 1300"></td> <td data-bbox="1467 1252 1769 1300"></td> <td data-bbox="1769 1252 2038 1300"></td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]													[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																											
[REDACTED]																													
[REDACTED]																													
[REDACTED]																													
	[REDACTED]	[REDACTED]																											
■	[REDACTED]																												

<p>[Redacted text]</p>	<table border="1"><tr><td>[Redacted]</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	[Redacted]											
[Redacted]													
<p>[Redacted text]</p>	<table border="1"><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr></table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]												
[Redacted]													
[Redacted]													
[Redacted]													
[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]												
<p>[Redacted text]</p>	<table border="1"><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]												
[Redacted]													
[Redacted]													

		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1137 258 1552 344"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td colspan="3" data-bbox="1552 258 2045 344"></td> </tr> </table>				<p>[REDACTED]</p>																							
<p>[REDACTED]</p>																													
	<p>[REDACTED]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1115 422 1447 509"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td colspan="3" data-bbox="1447 422 2045 509"> <p>[REDACTED]</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 509 1447 560"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td colspan="3" data-bbox="1447 509 2045 560"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 560 1447 826"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td colspan="3" data-bbox="1447 560 2045 826"></td> </tr> </table>				<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			<p>[REDACTED]</p>				<p>[REDACTED]</p>															
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>																												
<p>[REDACTED]</p>																													
<p>[REDACTED]</p>																													
	<p>[REDACTED]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1115 901 1402 962"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td data-bbox="1402 901 1664 962"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td data-bbox="1664 901 1843 962"> <p>[REDACTED]</p> </td> <td data-bbox="1843 901 2045 962"> <p>[REDACTED]</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>																				
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>																										
	<p>[REDACTED]</p>																												

	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>																									
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1137 659 1310 715">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1310 659 1574 715">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1574 659 1758 715">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1758 659 1901 715">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1901 659 2045 715">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1137 715 1310 818">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1310 715 1574 818"></td> <td data-bbox="1574 715 1758 818"></td> <td data-bbox="1758 715 1901 818"></td> <td data-bbox="1901 715 2045 818"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1137 818 1310 922">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1310 818 1574 922"></td> <td data-bbox="1574 818 1758 922"></td> <td data-bbox="1758 818 1901 922"></td> <td data-bbox="1901 818 2045 922"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1137 922 1310 1026">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1310 922 1574 1026"></td> <td data-bbox="1574 922 1758 1026"></td> <td data-bbox="1758 922 1901 1026"></td> <td data-bbox="1901 922 2045 1026"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1137 1026 1310 1137">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1310 1026 1574 1137"></td> <td data-bbox="1574 1026 1758 1137"></td> <td data-bbox="1758 1026 1901 1137"></td> <td data-bbox="1901 1026 2045 1137"></td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]					[REDACTED]					[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																									
[REDACTED]																													
[REDACTED]																													
[REDACTED]																													
[REDACTED]																													
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>																									

