



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
decyzji o finansowaniu stosowania produktu Revolade®
(eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą
małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w
ramach programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.3

Kraków, wrzesień 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	14
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	14
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	16
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	18
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	23
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	25
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	26
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	27
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	30
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	30
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	30
3.3. WARIANT MINIMALNY	33
3.4. WARIANT MAKSYMALNY	36
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	39
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	47
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	47
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	48
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	49
8. OGRANICZENIA ANALIZY	50
9. DYSKUSJA	51
10. WNIOSKI KOŃCOWE	51
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	52
12. BIBLIOGRAFIA	54
13. SPIS TABEL	59

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
cITP	ang. <i>Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura</i> ; Przewlekła małopłytkowość immunologiczna
ELT	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PETIT	Akronim badania klinicznego uwzględniającego pacjentów pediatrycznych z przewlekającą 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
Płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych
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

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- II. Przeprowadzono ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade®. Liczba pacjentów mogących zostać włączonych do proponowanego programu co roku została ustalona [redacted]

- III. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację leku Revolade® wyniosą [redacted]

- IV. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związane będzie ze wzrostem całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie:
 - 1. [redacted]
 - 2. [redacted]
 - 3. [redacted]
 - 4. [redacted]
 - 5. [redacted]
 - 6. [redacted]
 - 7. [redacted]
 - 8. [redacted]
 - 9. [redacted]
 - 10. [redacted]
 - 11. [redacted]
 - 12. [redacted]
 - 13. [redacted]
 - 14. [redacted]
 - 15. [redacted]
 - 16. [redacted]
 - 17. [redacted]
 - 18. [redacted]
 - 19. [redacted]
 - 20. [redacted]
 - 21. [redacted]
 - 22. [redacted]
 - 23. [redacted]
 - 24. [redacted]
 - 25. [redacted]
 - 26. [redacted]
 - 27. [redacted]
 - 28. [redacted]
 - 29. [redacted]
 - 30. [redacted]
 - 31. [redacted]
 - 32. [redacted]
 - 33. [redacted]
 - 34. [redacted]
 - 35. [redacted]
 - 36. [redacted]
 - 37. [redacted]
 - 38. [redacted]
 - 39. [redacted]
 - 40. [redacted]
 - 41. [redacted]
 - 42. [redacted]
 - 43. [redacted]
 - 44. [redacted]
 - 45. [redacted]
 - 46. [redacted]
 - 47. [redacted]
 - 48. [redacted]
 - 49. [redacted]
 - 50. [redacted]
 - 51. [redacted]
 - 52. [redacted]
 - 53. [redacted]
 - 54. [redacted]
 - 55. [redacted]
 - 56. [redacted]
 - 57. [redacted]
 - 58. [redacted]
 - 59. [redacted]
 - 60. [redacted]
 - 61. [redacted]
 - 62. [redacted]
 - 63. [redacted]
 - 64. [redacted]
 - 65. [redacted]
 - 66. [redacted]
 - 67. [redacted]
 - 68. [redacted]
 - 69. [redacted]
 - 70. [redacted]
 - 71. [redacted]
 - 72. [redacted]
 - 73. [redacted]
 - 74. [redacted]
 - 75. [redacted]
 - 76. [redacted]
 - 77. [redacted]
 - 78. [redacted]
 - 79. [redacted]
 - 80. [redacted]
 - 81. [redacted]
 - 82. [redacted]
 - 83. [redacted]
 - 84. [redacted]
 - 85. [redacted]
 - 86. [redacted]
 - 87. [redacted]
 - 88. [redacted]
 - 89. [redacted]
 - 90. [redacted]
 - 91. [redacted]
 - 92. [redacted]
 - 93. [redacted]
 - 94. [redacted]
 - 95. [redacted]
 - 96. [redacted]
 - 97. [redacted]
 - 98. [redacted]
 - 99. [redacted]
 - 100. [redacted]

- VI. Ustalono, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pozwoli uniknąć w horyzoncie 3 lat: [redacted]

- VII. Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Revolade® przemawiają aspekty zdrowotne, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne, w tym przede wszystkim 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 wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii 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 (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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**);
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie samej standardowej opieki (schemat placebo) (**C**);
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu; na podstawie wartości parametrów, założeń i wyników analizy opisaną w [96] określono średnie roczne zużycie zasobów medycznych, uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; 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) (**O**),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na trzy pierwsze lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,

części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego [37], [39] („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Revolade® na wielkość populacji pacjentów stosujących opcjonalne technologie lekowe.

[REDACTED]

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej i zużycie wnioskowanej technologii zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Na podstawie dostępnych informacji ustalono, że wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3], (liczba pacjentów mogących zostać włączonych do proponowanego programu co roku) wynosi: [REDACTED]

Ustalono, że wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3], [REDACTED]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano założenia i wartości parametrów modelu decyzyjnego, szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [96].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Revolade® przemawiają aspekty zdrowotne, aspekty etyczne oraz aspekty społeczne, w tym przede wszystkim udostępnienie skutecznej opcji terapeutycznej chorym pediatrycznym z chorobą rzadką, dla których nie ma obecnie alternatywnego sposobu leczenia w Polsce.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Revolade[®] (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)” [37], [39].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade[®] stosowanego w obrębie zarejestrowanych wskazań [58].

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [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)**;
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie samej standardowej opieki (schemat placebo) **(C)**;
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu; na podstawie wartości parametrów, założeń i wyników analizy opisanej w [96] określono średnie roczne zużycie zasobów medycznych, uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; 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) **(O)**,

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 3 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji realizacji proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkość populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [96].

W opracowaniu wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z Polski. Badanie zostało opisane w rozdziale 12.1 raportu z analizy ekonomicznej [96]; jego wyniki przedstawiono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania, a wypełnione przez ekspertów ankiety dołączono do bibliografii – pozycja [77].

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

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu Revolade® w ramach programu lekowego. Proponowany sposób refundacji obejmuje realizację 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 Revolade® 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	Kryterium niespełnione : brak leków w Wykazie mających zarejestrowane

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Revolade®
grupie	wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu, podobne działanie terapeutyczne i/lub zbliżony mechanizm działania [37]
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 do leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

Zgodnie z art. 6 ust. 8 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

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].

Średnia, ważona liczbą pacjentów w grupach wiekowych, dawka ELT wyniosła około 1,4 mg na kg masy ciała pacjenta (szczegóły w [96] i arkuszu „Dawkowanie i masa ciała”) [88].

W/w wartość uwzględniono w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy, podczas gdy w ramach wariantów skrajnych uwzględniono średnią dawkę w poszczególnych grupach (1,0 mg/kg m.c. wśród dzieci powyżej 12. roku życia oraz 1,7 mg/kg m.c. wśród dzieci od 1. do 5. roku życia) [88].

Zgodnie z założeniami [96] uwzględniono kontynuację leczenia ELT do momentu wystąpienia następujących zdarzeń:

- braku odpowiedzi na leczenie umożliwiającej jego kontynuację;
- rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych;
- poważnych krwawień wymagających hospitalizacji;
- zgonu pacjenta.

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).

Wśród pacjentów włączanych do programu uwzględniono stosowanie ELT u wszystkich przez pierwsze 4 tygodnie, a tylko u pacjentów z odpowiedzią umożliwiającą kontynuację leczenia w programie przez pozostałą część roku.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią umożliwiającą kontynuację w programie jak i pacjentów z odpowiedzią płytkową określono na podstawie danych wejściowych modelowania [96] – wykorzystano wyniki badania PETIT2 (45,4% kontynuuje leczenie; 39,7% ma odpowiedź płytkową; iloraz tych wartości określa odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową wśród kontynuujących leczenie, tj. 87,4%).

Wśród pacjentów kontynuujących leczenie (od 2. roku w programie) uwzględniono zużycie ELT przez cały rok.

Na podstawie wyników modelowania [96] ustalono, że po 1. roku od włączenia do programu stosowanie ELT kontynuuje [REDACTED]

Na tej podstawie określono, że roczne przeżycie na terapii ELT wśród pacjentów kontynuujących leczenie w programie wynosi [REDACTED]. Wartość ta posłużyła do oceny liczby pacjentów wykluczanych z programu od 2. roku leczenia ELT.

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. raportu z analizy ekonomicznej [96], arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]) oraz standardowego dawkowania opisanego w Internie Szczeklika [90]. Wszystkie założenia w zakresie SoC opisano w [96].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Revolade® w ramach części B. „*Leki dostępne w ramach programu lekowego*” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek [30]. Wyniki analizy ekonomicznej [96] świadczą o niewielkim udziale kosztów różniących z perspektywy świadczeniobiorcy wśród wszystkich kosztów z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (<0,5% zarówno w kosztach całkowitych jak i kosztach inkrementalnych).

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co

najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Revolade® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Revolade® stosowanego w analizowanym wskazaniu). Założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod koniec 2016 roku (wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia umieszczającego wnioskowaną technologię w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz modyfikacja odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ wprowadzająca proponowany program lekowy) i pierwsze wykorzystanie wnioskowanej technologii w 2017 roku. Założono, że pierwszy rok analizy będzie obejmował cały 2017 rok.

Ustalono, że ze względu na charakter schorzenia i sposób refundacji moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić bardzo szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 3 lat jego realizacji. Wysoki stopień indywidualizacji leczenia pacjentów z analizowanej populacji oraz wynikająca z tego aspektu zmienna długość stosowania wnioskowanej technologii u standardowego pacjenta uniemożliwia jednoznaczne potwierdzenie momentu stabilizacji analizowanego rynku. [REDACTED]

[REDACTED] oraz 1,5 lat wśród dorosłych pacjentów z Australii [89], co potwierdza słuszność przyjętego horyzontu czasowego (średnia długość terapii krótsza od 3 lat, niezależnie od źródła informacji; konsekwencje finansowe stosowania wnioskowanej technologii manifestują się przede wszystkim w okresie jej stosowania [96]).

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 3 lat. Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Revolade® stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Revolade® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 3 pierwszych lat realizacji proponowanego programu lekowego w ramach nowego scenariusza, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)” [37], [39] („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.).

W opracowaniu uwzględniono opcjonalne technologie możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce, o czym świadczą dostępne informacje.

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1. raportu z analizy ekonomicznej [96], arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]) ustalono, że w chwili obecnej wśród pacjentów z analizowanej populacji stosowane są:

[REDACTED]

Mając na uwadze, iż płatnik publiczny nie ponosi kosztu badań klinicznych, w ramach niniejszej analizy pominięto ten aspekt. Konserwatywnie przyjęto, że pacjenci w trakcie badań klinicznych w horyzoncie analizy poddawani będą standardowej opiece. [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami. Z uwagi na brak jakichkolwiek informacji na temat wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono modelowanie analogiczne do opisanych wyżej prognoz.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmują:

- leczenie pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w wieku od 1. roku życia, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie;
- leczenie 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 pierwszego wskazania do chorych w wieku poniżej 18. roku życia [39].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach

horyzontu czasowego. Pominięto tym samym koszty wśród pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego w całym horyzoncie analizy.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy. W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku (liczbę pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących profilaktykę każdego roku) i następnie na podstawie sumarycznej średniej w roku liczby pacjentów włączanych do proponowanego programu lekowego (na podstawie danych dotyczących zapadalności) określono udział pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich horyzontu czasowego i następnie wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu analizy ekonomicznej [96].

Z grona charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji jako bezpośrednie dane wejściowe modelu analizy wpływu na budżet uwzględniono tylko średnią masę ciała. W analizie podstawowej uwzględniono masę ciała pacjentów włączonych do grupy ELT badania PETIT2 (41,0 kg w wariancie najbardziej prawdopodobnym, dolną i górną granicę zakresu raportowanego w badaniu, tj. 35,5 kg i 46,4 kg w ramach wariantów skrajnych).

2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- jedyne opublikowane źródła informacji w zakresie epidemiologii cITP w Polsce – badania PLATE [85];
- odnalezionych w ramach przeglądu baz danych[†] informacji dotyczących epidemiologii cITP wieku pediatrycznego z innych krajów – wyników badań [82], [84];
- opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1. raportu z analizy ekonomicznej [96], arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]).

2.5.2.1. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 I 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

[†] Na podstawie systematycznego przeszukania bazy PubMed dla wyrażeń: [REDACTED]

Wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3], tj. populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, określono przy uwzględnieniu wyników badania PLATE [85] w zakresie liczby zdiagnozowanych pacjentów z cITP bez względu na wiek (3228) i odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie standardowe (przyjęto na poziomie 15% wśród wszystkich, tj. sumy odsetka pacjentów nieskutecznie leczonych sterydami po splenektomii i pacjentów nieskutecznie leczonych sterydami przed splenektomią). Na tej podstawie chorobowość dla całego zarejestrowanego wskazania w obrębie cITP została określona na poziomie 484 pacjentów.

Przeprowadzając uproszczone obliczenia ustalono, że około 500 pacjentów w Polsce może się kwalifikować do leczenia produktem Revolade® przy uwzględnieniu pełnego zarejestrowanego wskazania [58].

Nie są dostępne dokładne informacje dotyczące liczby pacjentów z WZW typu C i SAA mających wskazania do stosowania wnioskowanej technologii w Polsce.

Liczebność populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obliczono z wykorzystaniem wszystkich dostępnych źródeł informacji.

Chorobowość i zapadalność na stan kliniczny wskazany we Wniosku – wyniki badania kwestionariuszowego

[REDACTED]

Chorobowość i zapadalność na stan kliniczny wskazany we Wniosku – wyniki badania PLATE

Wynik badania PLATE [85] wskazują, że w Polsce żyje około 484 pacjentów z cITP wymagających leczenia z wykorzystaniem ELT (pacjenci w każdym wieku). Przyjmując odsetek chorych w wieku od 1. do 17. roku życia na poziomie takim jak obserwowano w badaniu [82] (11,6%[‡]) można ustalić, że na podstawie wyników badania PLATE chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku wynosi **56 pacjentów**.

[‡] (49+265+56+205)/(2995+1948)

W ramach badania PLATE przedstawiono również wskaźnik zapadalności na cITP (3,5 na 100 000 osób) [85], który przy uwzględnieniu wielkości populacji generalnej Polski w wieku od 1. do 18. roku życia (6 558 880 [91]) i odsetka pacjentów nieskutecznie leczonych, raportowanych w badaniu PLATE (15% [85]) pozwala oszacować roczną zapadalność na stan kliniczny wskazany we wniosku na poziomie **34 pacjentów**, co jest zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych.

Chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku – wyniki badań z innych krajów

Zidentyfikowano dwa źródła informacji wskazujące na chorobowość cITP wieku pediatrycznego w innych krajach – badania [82], [84] (dane ze Stanów Zjednoczonych). Uwzględniając wskazane w badaniach współczynniki chorobowości dla poszczególnych grup wieku [82], [84], liczebność polskiej populacji generalnej w danej grupie wieku [91] oraz odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych raportowanych w badaniu PLATE (15% [85]) można określić, że liczebność populacji docelowej wynosi:







- **102 pacjentów** (zakres: **86 do 118**) przy uwzględnieniu danych z [82];
- **68 pacjentów** (zakres: **42 do 103**) przy uwzględnieniu danych z [84].

Szczegóły dotyczące w/w obliczeń zamieszczono w arkuszach „Model BIA” i „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Chorobowość i zapadalność na stan kliniczny wskazany we Wniosku – podsumowanie

Podsumowanie zidentyfikowanych informacji na temat epidemiologii stanu klinicznego wskazanego we wniosku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej.

	Średnia	Dolna granica	Górna granica
Zapadalność			
1) Opinie ekspertów			
2) Dane epidemiologiczne 1 (wyniki badania PLATE [85])	34	34	34
Chorobowość			
1) Opinie ekspertów			
2) Dane epidemiologiczne 2 (wyniki badania [84])	68	42	103
3) Dane epidemiologiczne 3 (wyniki badania [82])	102	86	118

Mając na uwadze, iż dane uzyskane od ekspertów klinicznych uwzględniają dane epidemiologiczne skorygowane w oparciu o własne doświadczenie (np. w oparciu o liczbę chorych w ośrodkach znanych

Na podstawie dostępnych danych (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.1. oraz powyżej) ustalono, że liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w programie pod koniec danego roku wyniesie: [REDACTED]

2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W

[REDACTED]

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

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W opracowaniu przedstawiono efekty zdrowotne stosowania porównywanych interwencji w ujęciu populacyjnym (liczba krwawień wymagających i niewymagających hospitalizacji, liczba terapii ratunkowych).

Dodatkowo uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji.

Przy ocenie częstotliwości występowania zdarzeń klinicznych w zależności od odpowiedzi płytkowej wykorzystano źródła danych stanowiące podstawowy zestaw analizy ekonomicznej [96], przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych w 4-tygodniowym okresie w zależności od liczby płytek krwi. Na podstawie: wyników badania Rosthøj i wsp. [54] i wyników badania RISE i EXTEND (ELT u dorosłych) [66] (szczegóły w rozdziale 3.5.2.1. analizy ekonomicznej [96]).

Zdarzenie	≥50 mld/l	<50 mld/l
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%

Oszacowano roczną częstotliwość występowania w/w zdarzeń w trakcie stosowania poszczególnych interwencji, z uwzględnieniem informacji dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi płytkowej (por. rozdziały: 2.1. i 2.4.).

Mając na uwadze, iż wśród pacjentów kontynuujących leczenie i wśród pacjentów rozpoczynających leczenie ELT w programie efekty mogą być inne (w pierwszym roku leczenie stosowane przez 4 tygodnie u nieodpowiadających; następnie brak stosowania ELT u tych pacjentów) w przypadku wnioskowanej technologii przeprowadzono dwa warianty obliczeń: wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie (wartość w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie w programie) i wśród pacjentów kontynuujących leczenie w programie (wartość w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego drugi rok stosowania ELT). Tym sposobem uzyskano dane wejściowe odzwierciedlające[§] założenia i wyniki analizy ekonomicznej [96].

Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 6. Roczna częstotliwość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych. W przeliczeniu na 1

[§] w BIA obliczenia dla rocznych okresów vs. modelowanie dla cykli 4-tygodniowych, co może wiązać się z nieznacznymi zmianami w wynikach

2.7. KOSZTY 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. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku analizy ekonomicznej [96]. Podstawowe założenia w zakresie danych kosztowych:

- koszt ELT ustalono na podstawie proponowanych przez Wnioskodawcę cen i sposobu refundacji (program lekowy, osobna grupa limitowa);

- charakter i koszt opieki standardowej został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. raportu z analizy ekonomicznej [96], arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu, ankiety [77]).

Bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego analizy ekonomicznej [96] w zakresie kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 8. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy

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

Podstawowe założenia analizy wpływu na budżet:

- uwzględniono opublikowane i nieopublikowane dane na temat chorobowości i zapadalności na cITP wieku pediatrycznego (do modyfikacji w arkuszu „Ustawienia BIA”);
- uwzględniono wskazywaną przez ekspertów wyższą liczbę pacjentów włączanych w 1. roku realizacji programu niż w kolejnych latach (odsetek kontynuujących leczenie w programie określono na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej);
- założono stałą chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku w horyzoncie analizy;
- uwzględniono zużycie ELT wśród nieodpowiadających;
- uwzględniono SoC w ramach istniejącej praktyki;

- uwzględniono redukcję liczby krwawień i liczby terapii ratunkowych wynikającą z realizacji proponowanego programu lekowego. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
SA1	Wyniki analizy podstawowej
SA2	Chorobowość: wyniki badania PLATE [85]; zapadalność: wyniki badania PLATE [85] (por. rozdział 2.5.2.1.)
SA3	SA3. Chorobowość: wyniki badania Segal i wsp. [84]; zapadalność: wyniki badania PLATE [85] (por. rozdział 2.5.2.1.)
SA4	SA4. Chorobowość: wyniki badania Segal i wsp. [84]; zapadalność: opinie ekspertów (por. rozdział 2.5.2.1.)
SA5	SA5. Chorobowość: wyniki badania Feudjo-Tepie i wsp. [82]; zapadalność: wyniki badania PLATE [85] (por. rozdział 2.5.2.1.)
SA6	SA6. Chorobowość: wyniki badania Feudjo-Tepie i wsp. [82]; zapadalność: opinie ekspertów (por. rozdział 2.5.2.1.)
SA7	SA7. Charakterystyka pacjentów na podstawie opinii ekspertów (por. rozdział 2.5.1.)
SA8	SA8. Kontynuacja leczenia ELT pomimo wystąpienia poważnego krwawienia (por. rozdział 2.2. analizy ekonomicznej [96])
SA09	SA9. Zaprzeszanie leczenia ELT wśród pacjentów wymagających terapii ratunkowej (por. rozdział 2.2. analizy ekonomicznej [96])
SA10	SA10. Maksymalna dawka ELT (75 mg/d) u wszystkich
SA11	SA11. Zależna od odpowiedzi częstotliwość krwawień i terapii ratunkowej na podstawie TA221 [66] (por. rozdział 3.5.2.1. analizy ekonomicznej [96])
SA12	SA12. Zależna od odpowiedzi częstotliwość krwawień i terapii ratunkowej na podstawie RAISE+EXTEND [66] (por. rozdział 3.5.2.1. analizy ekonomicznej [96])

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego.



	[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]

3.3. WARIANT MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant minimalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabelach 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]

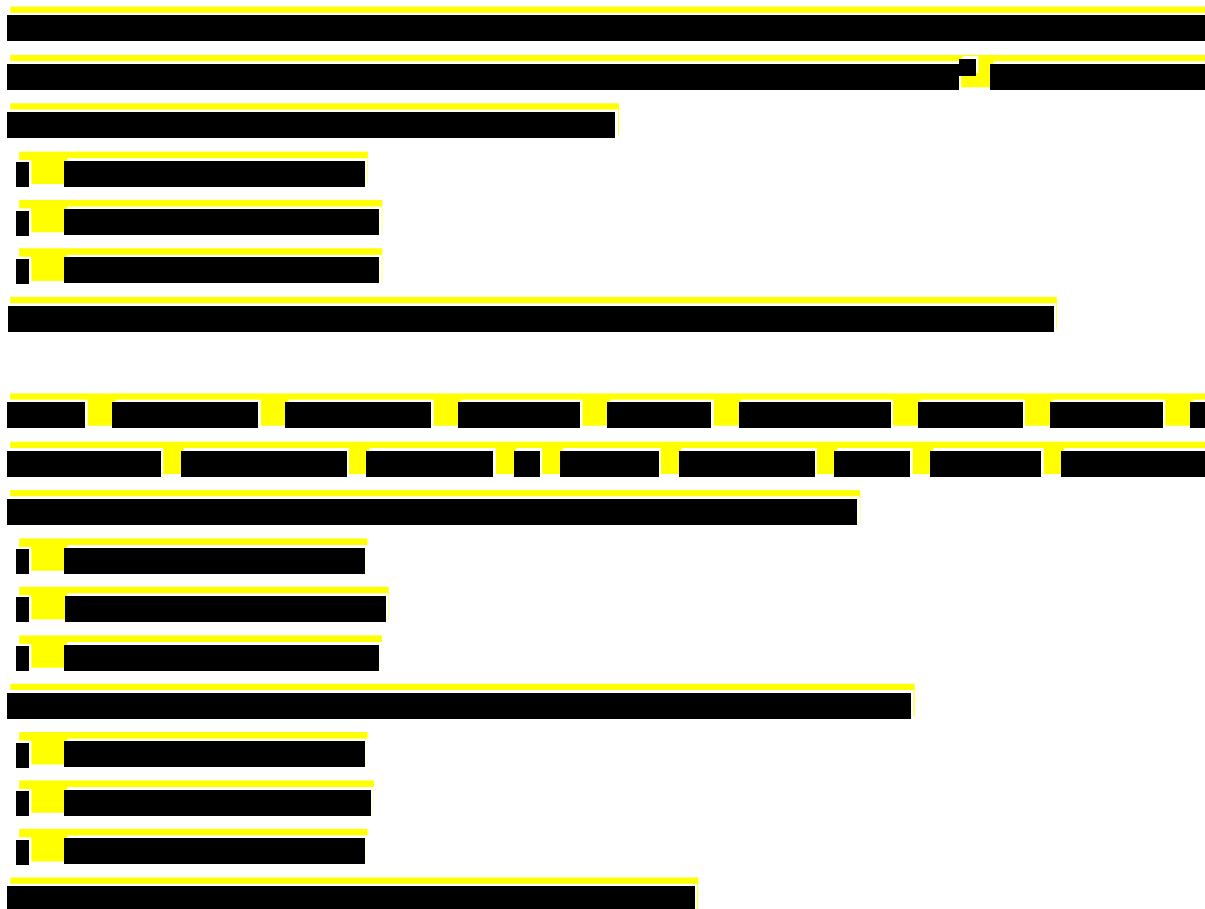
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego.



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



3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabelach 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

■					
■					
■					
■					
■					

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

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade®.

W ramach analizy 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. Analizy ekonomicznej [96] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Revolade® nie jest finansowany ze środków publicznych.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out content]

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne 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/wytuczne_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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (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, Binglefors 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, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (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 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2016 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL 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: 24 sierpnia 2016)
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (sierpień 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 1a 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 r.
- [51] Charakterystyka grup. Załącznik nr 9 do zarządzenia nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 r.
- [52] Katalog grup AOS. Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ, 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, Kluijn-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/ERGReport-08-02-01.pdf.
- [65] Sruamsiri R, Dilokthornsakul P, Pratoomsoot 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/ERGReport-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, Sothothikul 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>.
- [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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2016 roku.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Revolade® do nowej, osobnej grupy limitowej.....	11
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	17
Tabela 3. Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej.....	21
Tabela 4. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.....	23
Tabela 5. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych w 4-tygodniowym okresie w zależności od liczby płytek krwi. Na podstawie: wyników badania Rosthøj i wsp. [54] i wyników badania RISE i EXTEND (ELT u dorosłych) [66] (szczegóły w rozdziale 3.5.2.1. analizy ekonomicznej [96]).	24
Tabela 6. Roczna częstotliwość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych. W przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego lub kontynuującego leczenie na początku roku.....	24
Tabela 7. Wartości parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w opracowaniu.....	26
Tabela 8. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej i wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet. Parametry uwzględnione przy projektowaniu skrajnych scenariuszy.....	27
Tabela 9. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej i wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet. Parametry nieuwzględnione przy projektowaniu skrajnych scenariuszy.....	27
Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.....	29
Tabela 11. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet. Wariant z RSS. Wyniki w PLN.....	31
Tabela 12. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet. Wariant bez RSS. Wyniki w PLN.....	31
Tabela 13. Wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki z RSS. Wyniki w PLN.....	34
Tabela 14. Wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki bez RSS. Wyniki w PLN.....	34
Tabela 15. Wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki z RSS. Wyniki w PLN.....	37
Tabela 16. Wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki bez RSS. Wyniki w PLN.....	37
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant z RSS.....	40
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.....	42
Tabela 19. Oczekiwana liczba zrefundowanych mg ELT w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	47
Tabela 20. Efekty zdrowotne w ujęciu populacyjnym.....	47