

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO SPLENEKTOMII



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 grudnia 2018

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, obliczenia

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie obliczeń analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Oncology

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	16
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy	21
2.7. Efekty zdrowotne	21
2.8. Koszty	23
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	24
2.10. Dyskontowanie	24
2.11. Korekta połowy cyklu	24
2.12. Próg opłacalności	25
2.13. Analiza wrażliwości	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	28
3.1. Charakterystyka populacji	28
3.2. Efektywność interwencji	29
3.2.1. Odpowiedź na leczenie	29
3.2.2. Występowanie działań niepożądanych	34
3.3. Częstość występowania krwawień	35
3.4. Prawdopodobieństwo występowania powikłań po krwawieniach	37
3.5. Leczenie ratunkowe	38
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	39

3.6.1.	Proces analityczny	39
3.6.2.	Wartości wykorzystane w analizie	43
3.7.	Koszty	44
3.7.1.	Koszty substancji czynnych	45
3.7.2.	Koszty leczenia ratunkowego	49
3.7.3.	Koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia)	52
3.7.4.	Koszty leczenia powikłań po krwawieniach	54
3.7.5.	Koszty monitorowania leczenia	55
3.8.	Scenariusze analizy wrażliwości	56
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	58
4.1.	Założenia	58
4.2.	Zasada działania	59
4.3.	Macierze przejść pomiędzy stanami w modelu	61
4.4.	Opcje modelu	64
5.	WYNIKI DLA PORÓWNANIA ELT VS BSC	66
5.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	66
5.1.1.	Wyniki analizy podstawowej	66
5.1.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	67
5.1.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	68
5.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	70
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	70
5.2.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
5.2.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	72
6.	WYNIKI DLA PORÓWNANIA ELT VS ROM	74
6.1.	Analiza kosztów konsekwencji	74
6.1.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	74
6.1.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	76
6.2.	Analiza minimalizacji kosztów	78
6.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	78
6.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	79
7.	WALIDACJA	82
7.1.	Walidacja wewnętrzna	82
7.2.	Walidacja konwergencji	82
7.3.	Walidacja zewnętrzna	82
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	84

8.1. Wyniki kliniczne	84
8.2. Wyniki ekonomiczne	84
8.3. Wnioski.....	85
9. OGRANICZENIA.....	88
10. Dyskusja	91
11. Bibliografia	94
12. Spis tabel, wykresów i rysunków	100
13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	103
ANEKS A.....	106
A.1. Strategie wyszukiwania.....	106
A.1.1. Analizy ekonomiczne	106
A.1.2. Użyteczności.....	108
A.2. Badania ankietowe wykorzystane w analizie	110
A.3. Częstość występowania krwawień – obliczenia dodatkowe	110
A.3.1. Obliczenia w oparciu o wyniki badań RAISE i EXTEND	110
A.3.2. Obliczenia na podstawie analizy Cohen 2000.....	111
A.4. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z leczeniem powikłań ITP (krwawień)	113
A.4.1. Leczenie ambulatoryjne	113
A.4.2. Leczenie szpitalne.....	113
A.4.3. Przetoczenie płytek krwi.....	116
A.4.4. Leczenie farmakologiczne.....	117
A.5. Parametry modelu	121
A.5.1. Zestawienie parametrów używanych w modelu	121
A.5.2. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu	122
A.6. Odnalezione analizy ekonomiczne	125

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
ELT	Eltrombopag
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
IVIg	Immunoglobuliny podawane dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
ROM	Romiplostym
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SPL	Splenektomia
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny (<i>Thrombopoietin Receptor Agonists</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności eltrombopagu (Revolade®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

■ Metodyka

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z ITP wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne, z przeciwwskazaniami do SPL.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia dla horyzontu 24-tygodniowego (horyzont badań RCT dla ELT i ROM).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) dostosowano model Markowa opracowany w ramach analizy ekonomicznej dla pacjentów po SPL [1]. Wskaźniki użyteczności oraz efektywności uzyskano z opublikowanych doniesień naukowych. Koszty substancji czynnych i świadczeń uwzględnionych w analizie określono zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [2] oraz zarządzeniami NFZ [3–8], koszt preparatu Nplate® zaczerpnięto z portalu *Medycyna Praktyczna*.

Rodzaj przeprowadzonego porównania warunkowany był dostępnością wiarygodnych danych klinicznych. Tylko dla porównania ELT vs BSC możliwe było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (w oparciu o badania randomizowane porównujące ELT vs PLC). Porównanie ELT i ROM przeprowadzone zostało jako analiza kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono wyniki kliniczne i ekonomiczne obu terapii wyznaczone w oparciu o dostępne dane o efektywności każdego ze schematów, nie wyznaczano jednak wyników inkrementalnych (ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego ilościowego porównania bezpośredniego i pośredniego tych terapii). Dodatkowo, w oparciu o wyniki analizy jakościowej dla porównania ELT i ROM, w której wskazuje się na zbliżoną efektywność tych terapii, przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.



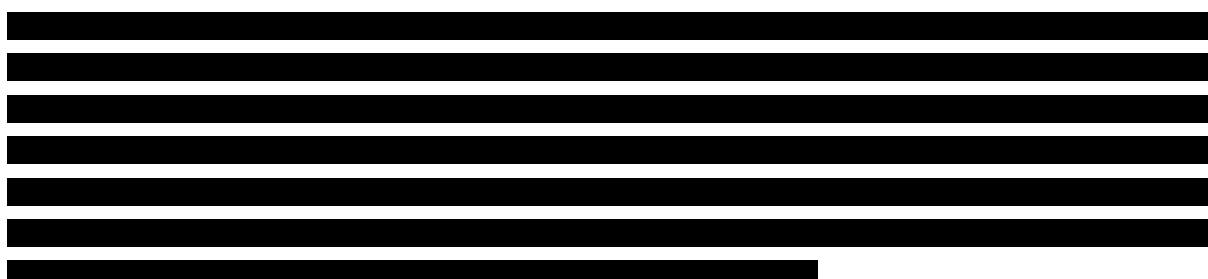
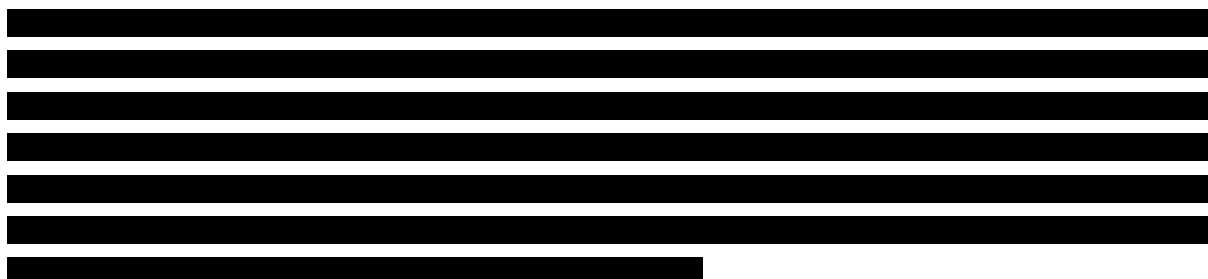
■ Wyniki

Wyniki kliniczne

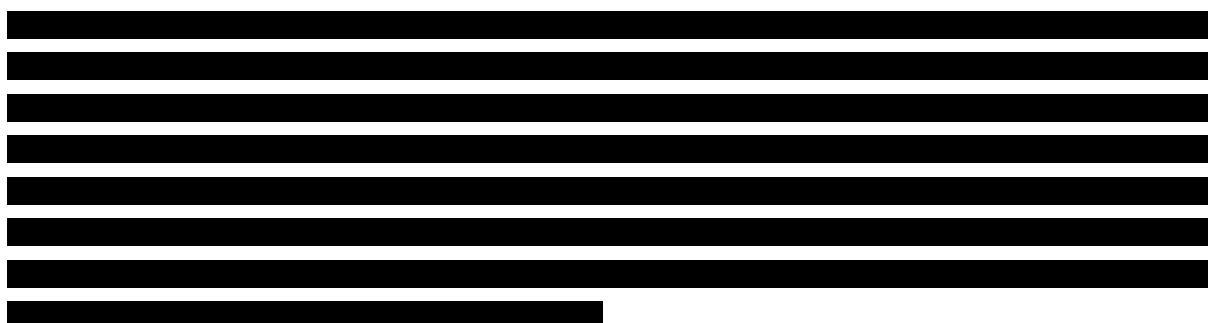
Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie 10,48 QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na 9,52 QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala więc na uzyskanie dodatkowo 0,95 QALY. Wyznaczona w analizie kosztów-konsekwencji wartość QALY dla romiplostymu to 10,49 QALY.

Wyniki ekonomiczne

Eltrombopag vs BSC



Eltrombopag vs romiplostym



[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności eltrombopagu i BSC wskazuje, że zastosowanie terapii eltrombopagiem przynosi korzyści zdrowotne pacjentom z populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na brak opłacalności stosowania ELT w porównaniu z BSC. Wyniki przeprowadzonej analizy PSA wskazują, że terapia z zastosowaniem ELT dla 100% przeprowadzonych symulacji prowadzi do uzyskania wyższego QALY przy większych kosztach całkowitych terapii. Wyniki przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że w przypadku parametrów niepowiązanych z efektywnością interwencji w analizie przyjmowano założenia konserwatywne, co również wpłynęło na uzyskane wysokie wartości ICUR. Analiza danych z alternatywnych źródeł wskazuje, że rzeczywiste wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności mogą być niższe.

Komentując wyniki niniejszego opracowania, należy odnieść się do aktualnej sytuacji na rynku leków stosowanych w ITP w Polsce. Aktualnie eltrombopag finansowany jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. W przypadku, gdy u pacjenta zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, staje on przed brakiem alternatywnych, skutecznych interwencji. Obecnie u tych pacjentów lekarze zmuszeni są do opracowania indywidualnych schematów postępowania. Ograniczona skuteczność dostępnych opcji leczenia, stosowanych często poza wskazaniami (zwykle więc bez wiarygodnie udokumentowanej efektywności w analizowanym wskazaniu) dodatkowo komplikuje próby przewidzenia działania takiej terapii. Rozszerzenie populacji, w której eltrombopag będzie finansowany ze środków publicznych może odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby chorych, u których aktualnie eltrombopag nie jest finansowany.

Osiągnięcie poziomu opłacalności definiowanej jako 3 x PKB per capita / QALY dla nowego leku stosowanego w chorobie rzadkiej jest bardzo mało prawdopodobne i również w niniejszej analizie w porównaniu eltrombopagu z BSC przyjęty próg opłacalności został wielokrotnie przekroczony. Jednocześnie jednak należy zauważyć, że w przypadku zastosowania leku w niewielkiej populacji analiza opłacalności rozważanej terapii nie powinna przebiegać wyłącznie w oparciu o standardowe kryteria oceny.

Przeprowadzone za pomocą dwóch alternatywnych technik analitycznych - analiza kosztów-konsekwencji i analizy minimalizacji kosztów porównanie terapii eltrombopagiem i romiplostymem pozwala wnioskować o prawdopodobnej przewadze eltrombopagu nad jego komparatorem w zakresie opłacalności terapii.

Pomimo faktu, że nie było możliwe przeprowadzenie pełnego porównania kosztów-użyteczności dla analizowanych interwencji, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że finansowanie terapii eltrombopagiem jest uzasadnione w aspekcie ekonomicznym. Uzyskane w analizie koszty obu innowacyjnych terapii leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wskazują, że nawet w przypadku wyższej skuteczności romiplostymu (której na podstawie aktualnego stanu badań nie można w sposób dostateczny stwierdzić), wydaje się mało prawdopodobne, by potencjalne różnice wyników zdrowotnych były tak znaczne, by uzasadniać zauważalnie wyższy koszt romiplostymu (w porównaniu do eltrombopagu) w terapii małopłytkowości.

W podsumowaniu wniosków z analizy można stwierdzić, że porównywalna efektywność obu innowacyjnych opcji lekowych w opornej postaci ITP z przeciwwskazaniami do SPL w zestawieniu z zauważalnie niższym kosztem terapii eltrombopagiem (wyniki analiz deterministycznych) wskazuje na opłacalność terapii eltrombopagiem w kontekście jej zestawienia z leczeniem romiplostymem.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności eltrombopagu (Revolade®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

Interwencja

Eltrombopag

Komparatory

- Aktywna terapia stosowana w przedmiotowym wskazaniu: romiplostym (Nplate®).
- Terapie odpowiadające standardowej praktyce klinicznej w Polsce: najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem QALY.

1.2. Problem zdrowotny

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z ITP nie wykazujący dostatecznej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, inaczej samoistna plamica małopłytkowa lub choroba Werlhofa (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia / idiopathic thrombocytopenic purpura*, oznaczona kodem ICD-10 D69.3) jest nabytą chorobą immunologiczną, charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością (liczba płytek krwi $<100\ 000/\mu\text{L}$), bez znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi (autoprzeciwciała przeciwplatek). Przeciwciała te rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV) i łączą się z nimi, powodując niszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia ich liczby (trombocytopenia). Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie: wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawień o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet) [9].

W zależności od czasu trwania choroby wyróżnia się następujące fazy ITP:

- nowo rozpoznana ITP – czas trwania do 3 mies. od diagnozy,
- przetrwała ITP – trwająca od 3 do 12 mies. u pacjentów, którzy nie osiągnęli spontanicznej remisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie,
- przewlekła ITP – trwająca powyżej 12 mies. [9].

ITP jest jednym z rzadziej występujących schorzeń autoimmunologicznych. Dane odnośnie do zachorowalności oraz częstości występowania tej choroby są ograniczone. Współczynnik chorobowości na ITP w populacji dorosłych oscyluje w szerokich granicach, w zależności od badania. Dane na temat epidemiologii w Polsce są ograniczone. Pochodzą z badania ankietowego PLATE [10], którego celem była m.in. ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania przewlekłej ITP w Polsce. Badanie przeprowadzono w 42 ośrodkach, do których w okresie od października 2007 do września 2008 roku zgłosiło się 1331 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano, że roczny wskaźnik zapadalności na ITP w Polsce wynosi 3,5/100 tys., a zatem jest zbliżony do wyników uzyskanych w populacji Wielkiej Brytanii oraz ogółem dla Europy. Zgodnie z badaniem PLATE z 2009 roku w 42 analizowanych ośrodkach było zarejestrowanych łącznie 3228 chorych na ITP [9].

Leczenie ITP jest dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta i uzależnione jest od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. **Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.** W leczeniu przewlekłej ITP wykorzystuje się zarówno

metody farmakologiczne, jak również inwazyjne (m.in. splenektomia). Ponadto w stanach nagłych, tj. w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z masywnym krwawieniem, stosowane jest leczenie ratunkowe [9].



Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [9].

1.3. Interwencja oceniana

Eltrombopag (Revolade®) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę) [9].

Wskazania do stosowania ELT obejmują leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz ciężkiej postaci nabytej niedokrwistości aplastycznej [11].

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku [11].

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu [11].

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia [11].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [9].

1.4. Komparatory

Decyzja o wyborze komparatorów została podjęta na poziomie analizy problemu decyzyjnego [9]. Zgodnie z tą analizą właściwymi komparatorami dla eltrombopagu są:

- aktywna terapia stosowana w przedmiotowym wskazaniu:
 - romiplostym (Nplate®), stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 1 µg/kg mc na tydzień, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 10 µg/kg mc na tydzień) [12],
- terapię odpowiadającą standardowej praktyce klinicznej w Polsce:
 - najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*).

Nplate® jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Romiplostym (produkt leczniczy Nplate®, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V.) otrzymał w dniu 4 lutego 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 grudnia 2013 roku [13]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, romiplostym nie jest refundowany w Polsce [2].

Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w Polsce ustalono na podstawie wyników badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w 42 ośrodkach hematologicznych w Polsce w okresie październik 2007 – wrzesień 2008 [10]. W ramach II linii leczenia stosowano danazol, leki immunosupresyjne (azatioprynę i mykofenolan mofetylu), IVIg, alkaloidy vinca (winkrystynę), rytuksymab oraz surowicę anti-D. Surowica anti-D stosowana była jedynie w ramach badań klinicznych, w związku z czym nie została uwzględniona w analizie jako składowa BSC [9]. W ramach wykazu otwartego we wskazaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego w Polsce refundowana jest azatiopryna, natomiast do leków finansowanych zgodnie z wskazaniami pozarejestracyjnymi należy danazol. Winkrystyna we wskazaniu ITP (ICD-10: D69.3) refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii [2]. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin refundowane jest w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego [3]. Brak jest jednoznacznych danych o refundacji RTX, jednak dnia 11 września 2018 roku [14] RTX uzyskał pozytywną opinię AOTM dotyczącą zasadności finansowania w ITP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejszą analizę poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [9] oraz analizą kliniczną [15] dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii.

W analizie klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne pozwalające na bezpośrednie porównanie ELT i BSC. Dla tego porównania wykazano, że ELT charakteryzuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, występowania krwawień i częstości stosowania leczenia ratunkowego. W związku z tym porównanie ELT z BSC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Nie odnaleziono badań klinicznych, w których porównano efektywność ELT i ROM. Odnalezione badania porównujące ELT z BSC i ROM z BSC nie pozwoliły również na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na brak spójnych definicji charakteryzujących odpowiedź na leczenie oraz istotne różnice w charakterystyce populacji w badaniach. Tym samym dla porównania ELT z ROM przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności nie jest uzasadnione. W związku z powyższym analizę przeprowadzono w formie zestawienia kosztów i konsekwencji. W obliczeniach uwzględniono odrębne dane o efektywności każdego z leków z odnalezionych danych klinicznych. Należy pamiętać, że w przypadku tego typu analizy nie jest zasadne odnoszenie wyników dla uwzględnionych interwencji względem siebie. W świetle wyników przeprowadzonego w ramach analizy wrażliwości porównania pośredniego pomiędzy ELT i ROM przeprowadzono również dodatkową analizę, w której założono zrównanie efektywności ELT i ROM. W obliczeniach tych efektywność obu leków określono na poziomie efektywności ELT.

Analizę przeprowadzono w oparciu o poprzednią wersję analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla eltrombopagu stosowanego w leczeniu ITP u pacjentów po nieskutecznym zabiegu splenektomii [1]. Struktura modelu została niezmienną względem oryginalnej analizy, nie ingerowano również w dane dotyczące zużycia zasobów (za wyjątkiem danych dotyczących dawkowania porównywanych interwencji). Model zbudowany na potrzeby oryginalnej analizy w dobry sposób odzwierciedla przebieg ITP w czasie u pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania ELT z BSC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym (obejmującym 663 cykle o długości 4 tygodni).

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [16], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad ROM. Dla porównania ELT z ROM przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, zestawiając koszty i efekty zdrowotne osobno dla każdej interwencji. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Wyniki analizy opracowane w oparciu o wartości współczynników CUR zostały przedstawione w rozdziale 6.1.

Dla porównania ELT z ROM przeprowadzono dodatkowo analizę minimalizacji kosztów. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego.

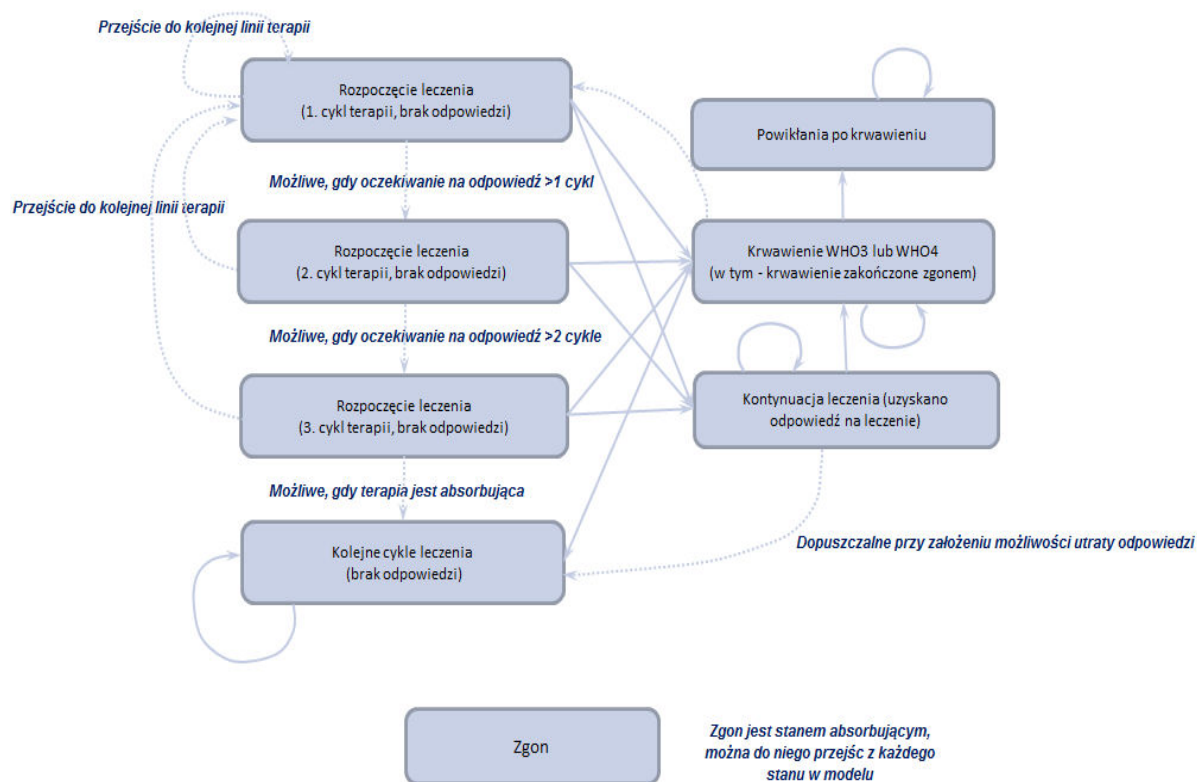
Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach (co 4 tygodnie), część pacjentów zgodnie z rozkładami prawdopodobieństwa przechodzi do któregoś z pozostałych stanów w modelu. Pacjent pozostaje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

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

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

Uproszczona wersja struktury prezentowanego modelu została ponadto przedstawiona na Schemat 1. Szczegółowa charakterystyka poszczególnych stanów zamieszczona została w rozdziale 4.2.

Schemat 1.
Struktura modelu - schemat uproszczony



2.3. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania populacja pacjentów, u których produkt leczniczy Revolade® może być zastosowany obejmuje:

- pacjentów z przewlekłą ITP, 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 możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie,

- dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA, ang. *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 [11].

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii jest przeciwwskazane. W uwagi na fakt, że ELT jest obecnie refundowany w populacji dorosłych pacjentów z ITP z niepowodzeniem leczenia farmakologicznego i nieskutecznością SPL (objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej), subpopulacja ta nie została uwzględniona w analizie.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono porównanie eltrombopagu (ELT) z romiplostymem (ROM) oraz najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best-supportive care*). Interwencje stosowane w ramach BSC określono na podstawie danych odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [9], gdzie finalnie uwzględniono dane z badania PLATE [10]. Poniżej przedstawiono rozpowszechnienie interwencji stosowanych w ramach BSC.

Tabela 1.
Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w ramach BSC

Schemat	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Immunoglobuliny	174	20,8%
Leki immunosupresyjne: azatiopryna	221	26,6%
Leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetylu*	2	-
Rytuksymab	27	3,2%
Danazol	320	38,2%
Winkrystyna	94	11,2%
Razem	838**	100,0%

* W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci leczeni z zastosowaniem leków immunosupresyjnych otrzymują azatioprynę;
* Wartość nie uwzględnia 13 pacjentów leczonych z zastosowaniem surowicy anty-D

Dane dotyczące czasu trwania terapii, dawkowania oraz kosztów przedstawiono w rozdziale 3.7.1.3.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego – NFZ i pacjenci w przypadku współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania eltrombopagu i romiplostymu oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedyna różnica dotyczy współpłacenia za leki stosowane podczas leczenia powikłań ITP (krwawień). Element ten ma minimalny wpływ na wyniki obliczeń, dlatego wyniki z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów zostały przedstawione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 2).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę ekonomiczną przedstawiono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dożywotni horyzont czasowy pozwala na oszacowanie długoterminowych efektów zdrowotnych związanych z ITP. Pomimo uwzględnienia w obliczeniach krótkoterminowych danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji i konieczności ich ekstrapolacji na długi okres czasu, w świetle wyników badań o dłuższym okresie obserwacji (patrz rozdz. 3.2.1.1) zbudowany model wydaje się w dobry sposób odzwierciedlać występujące różnice w efektach zdrowotnych wynikające z zastosowania alternatywnych technologii medycznych.

Dodatkowo przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości obliczenia dla horyzontu 24 tygodni (scenariusz 3). 24 tygodnie to okres, dla którego odnaleziono dane pierwotne z badań randomizowanych o efektywności eltrombopagu i romiplostymu.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

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

Prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów odpowiedzi modelowane było w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej [15]. Ze względu na różne definicje tej odpowiedzi i utrudnione możliwości skojarzenia konkretnych punktów końcowych z ryzykiem krwawień, w analizie ekonomicznej wykorzystano bezpośrednio wyniki badań opisujących odsetek pacjentów odpowiadających na terapię w poszczególnych okresach czasu. Dane dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi przedstawiono w rozdziale 3.2.

Analizę częstości występowania działań niepożądanych przeprowadzono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej.

Częstość występowania krwawień oceniana była w analizie klinicznej, jednak na podstawie wyników tego opracowania nie było możliwe określenie zależności pomiędzy krwawieniami a odpowiedzią na leczenie rozumianą jako odpowiedni poziom płytek na danym etapie leczenia. Z tego powodu do modelowania wyników klinicznych w horyzoncie przekraczającym horyzont badań przeprowadzono niezależne obliczenia. Występowanie krwawień w modelu uzależniono od uzyskania przez pacjenta odpowiedzi na leczenie. Prawdopodobieństwo krwawienia w zależności od liczby płytek we krwi wyznaczone zostało na podstawie badań raportujących wyniki pacjentów z określonym poziomem płytek we krwi, jak w poprzedniej wersji analizy ekonomicznej dla eltrombopagu przeprowadzonej dla populacji dorosłych z ITP po nieskutecznym zabiegu splenektomii [1]. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 3.3. Dodatkowo w analizie uwzględniono również występowanie powikłań po krwawieniach. Częstość ich występowania określono w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego Sequence przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w listopadzie/grudniu 2013 roku [17].

Jakość życia pacjentów związana z przebiegiem choroby uwzględniona została poprzez przypisanie odpowiednich wartości użyteczności do stanów uwzględnionych w modelu. Wartości te przyjęto na podstawie wyników badań odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz informacji medycznych. Szczegółową analizę źródeł danych i uzasadnienie przyjętych założeń opisano w rozdziale 3.6.

Częstość stosowania leczenia ratunkowego w modelu uzależniono od odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako występowanie u pacjenta poziomu płytek powyżej 50 tys./ μ l krwi). Dane dla tego parametru określono na oceny raportu HTA dla eltrombopagu przeprowadzonej dla NICE [18, 19], jak w poprzedniej wersji analizy ekonomicznej.

Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2.
Źródła danych o efektach zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Źródło danych
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	Badania włączone do analizy klinicznej [15].
Występowanie krwawień	Dane uzyskane od Zamawiającego [20] oraz badania odnalezione w wyniku przeszukania baz danych opracowane w poprzedniej wersji analizy [1].
Jakość życia (użyteczności stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu)	Badania odnalezione w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej.
Zastosowanie leczenia ratunkowego	Ocena raportu HTA dla eltrombopagu dla NICE na podstawie wcześniejszej wersji analizy [1].

2.8. Koszty

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

Ostatecznie, w ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

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

Uzupełniając w modelu uwzględniono ponadto koszty leczenia ratunkowego. Z względu na szeroki zakres możliwych interwencji, jakie były dopuszczalne przy definicji tego punktu końcowego, koszty takiego leczenia określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w listopadzie/grudniu 2013 roku [17] na podstawie odpowiedzi na pytanie o zastosowane procedury u leczonych przez nich pacjentów z małopłytkowością po niepowodzeniu splenektomii.

Koszty preparatu Revolade® określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku [2], koszt opakowania preparatu Nplate® zaczerpnięto z portalu *Medycyna Praktyczna*.

Koszty leczenia w ramieniu BSC oraz po rozpoczęciu kolejnej terapii w przypadku niepowodzenia pierwszej interwencji (w wariantach obliczeń, w których umożliwiono włączenie 2. i 3. opcji leczenia) ustalono na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych, zaś dawkowanie leków określono w oparciu o dane z odnalezionych opracowań/wytycznych (analiza danych przeprowadzona w ramach analizy wpływu na budżet).

Koszty realizacji świadczeń związanych z terapią w ramach programu lekowego ustalono na podstawie aktualnego programu lekowego obejmującego stosowanie ELT po nieskutecznej SPL [2]. Dla interwencji aktualnie dostępnych w ramach systemu finansowania publicznego wycenę świadczenia rozliczanego w związku z monitorowaniem skuteczności terapii (świadczenie specjalistyczne 1-go typu) określono zgodnie z odpowiednim zarządzeniem Prezesa NFZ [5].

Dane dotyczące leczenia powikłań ITP – tj. różnego rodzaju krwawień określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów w roku 2009 [21]. Uzyskane z ankiety częstości występowania poszczególnych typów krwawień występujących w ITP powiązano z odpowiadającymi im grupami JGP.

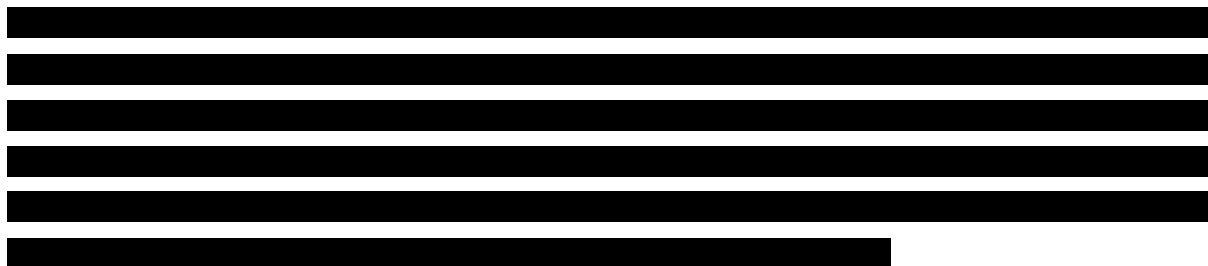
Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z poważnymi krwawieniami i z leczeniem ratunkowym ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz z wartościami uwzględnionymi w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.7 oraz A.4. Zestawienie źródeł danych kosztowych przedstawiono w poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Źródła danych o kosztach jednostkowych przyjętych w analizie

Kategoria kosztowa	Źródło danych
Koszty substancji czynnych	Obwieszczenie MZ [2], portal internetowy <i>Medycyna Praktyczna</i> , Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ [3]
Koszty monitorowania leczenia	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL [8], Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ [5]
Koszty pozostałych świadczeń uwzględnionych w analizie	Zarządzenia Prezesa NFZ [3–7], Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2016 [22]

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [16]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W analizie uwzględniono korektę połowy cyklu jedynie dla efektów zdrowotnych. Ze względu na sposób naliczania kosztów (w przypadku części interwencji koszt leczenia ponoszony jest przez relatywnie krótki czas) nie uwzględniono korekty połowy cyklu dla kosztów. Uwzględnienie jedynie połowy kosztu (wynikające z korekty połowy cyklu) przypisanego do pierwszego cyklu w modelu w sposób nieuzasadniony prowadziło do zaniżenia kosztów terapii.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że ze względu na relatywnie krótki cykl zastosowany w modelu, tj. 4 tygodnie, korekta cyklu ma znaczenie drugorzędne, ponieważ ewentualne przesunięcia w okresie uzyskiwania efektów zdrowotnych i naliczania kosztów są niewielkie.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy 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) [23].

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł [24].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów

parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, efekty zdrowotne oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w efektach zdrowotnych) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych, a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

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

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

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1),
- koszty z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (scenariusz 2),
- horyzont czasowy analizy wynoszący 24 tygodnie (scenariusz 3),
- efektywność ELT / BSC w pierwszym cyklu modelu w populacji docelowej równa efektywności ELT / BSC w pierwszym cyklu u pacjentów z ITP po SPL (scenariusz 4),
- prawdopodobieństwo krwawień z opracowania Cohen 2000 [25] (scenariusz 5),

- wartości użyteczności na podstawie artykułu Szende 2010 [26] (scenariusz 6),
- za krwawienie w stopniu 4 na skali WHO przyjmuje się krwawienie wewnątrzczaszkowe (scenariusz 7),
- 1%-prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie na cykl symulacji, tylko dla porównania ELT vs ROM (scenariusz 8),
- dawka ELT odpowiadająca dawce DDD (scenariusz 9),
- dawka ROM (tylko dla porównania ELT z ROM):
 - minimalna (scenariusz 10a),
 - maksymalna (scenariusz 10b),
- prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego:
 - jak dla państw z PKB per capita > 20 tys. £ (scenariusz 11a),
 - jak dla analizy Nplate zgodnie z danymi z raportu dla eltrombopagu złożonego do NICE [18, 19] (scenariusz 11b),
- koszty BSC (tylko dla porównania ELT z BSC):
 - alternatywny czas trwania leczenia IVIg (scenariusz 12a),
 - z uwzględnieniem kosztów podania (scenariusz 12b),
- koszt leczenia ratunkowego:
 - określony na podstawie minimalnego kosztu dla interwencji zastosowanych jako leczenie ratunkowe wskazanych w badaniu ankietowym, tj. kosztu podania 2 jednostek koncentratu płytek krwi (scenariusz 13a),
 - określony na podstawie maksymalnego kosztu dla interwencji zastosowanych jako leczenie ratunkowe wskazanych w badaniu ankietowym tj. wlewu immunoglobulin (scenariusz 13b),
- dopuszczalne linie terapii:
 - dopuszczalna 1 linia leczenia po niepowodzeniu pierwszej terapii, leczenie w ramach BSC, założone nowe odpowiedzi pacjentów na terapię 2. linii (scenariusz 14a),
 - dopuszczalne do 2 linii leczenia po niepowodzeniu pierwszej terapii, obie dodatkowe linie obejmują leczenie BSC, założona możliwość uzyskania nowych odpowiedzi na terapię 2. lub 3. linii (scenariusz 14b).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystykę populacji docelowej określono w oparciu o dane z badań dla ELT, uwzględniając populacje całkowite badań (za wyjątkiem badania EXTEND [27], do którego włączono pacjentów z pozostałych badań ELT). Średni wiek pacjentów określono na podstawie danych dotyczących mediany przy założeniu rozkładu normalnego dla wieku (a zatem przy założeniu, że mediana i średnia są sobie równe). Ze względu na prezentację mediany w badaniach, jako odchylenie standardowe dla wieku przyjęto 10% wartości średniej. Tak wyznaczony średni wiek pacjentów w badaniach wynosi 49 lat. Odsetek mężczyzn w badaniach dla ELT wynosił 34%.

Dane dotyczące średniego wieku i rozkładu pacjentów względem płci wpływają na śmiertelność modelowaną na podstawie tablic trwania życia. Dodatkowo rozkład pacjentów względem płci wpływa na średnią masę i powierzchnię ciała pacjentów.

Dla obliczeń przyjęto następujące założenia dotyczące charakterystyki pacjentów:

- średnia masa ciała pacjentów – 71,88 kg,
- średnia powierzchnia ciała pacjentów – 1,81 m².

Wartości te ustalono na poziomie oszacowań średniej masy i powierzchni ciała w Polsce określonych w oparciu o dane GUS [28, 29]. Prezentowane dane obejmują rozkład osób (z uwzględnieniem rozkładu płci opisanego powyżej) względem wieku i poziomu BMI, jak również średni wzrost w poszczególnych kategoriach wiekowych. W obliczeniach uwzględniono dane dla osób w wieku 15 lat i powyżej. Średnia masa ciała wyznaczona została na podstawie rozkładu BMI przy uwzględnieniu jednostajnego rozkładu BMI w poszczególnych przedziałach BMI, zaś średnia powierzchnia ciała obliczona została na podstawie średniego wzrostu i średniej masy ciała przy zastosowaniu wzoru DuBois & DuBois (za publikacją Krawczuk 2017 [30]).

W analizie nie uwzględniano innych charakterystyk początkowych pacjentów, takich jak początkowy poziom płytek krwi czy choroby współistniejące. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie.

Tabela 4.
Charakterystyka początkowa pacjentów

Populacja	Masa ciała	Powierzchnia ciała	Wiek	Odsetek w populacji
Kobiety	66,78 kg	1,72 m ²	49 lat (SD=4,9)	66%
Mężczyźni	81,80 kg	1,98 m ²		34%
Ogółem	71,88 kg	1,81 m ²		100%

3.2. Efektywność interwencji

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [15] określono skuteczność porównywanych interwencji w terapii małopłytkowości w analizowanej populacji.

3.2.1. Odpowiedź na leczenie

3.2.1.1. Eltrombopag

Analiza skuteczności ELT oparta została o 3 badania randomizowane (Bussel 2007 [31–44], Bussel 2009 [32–42, 44–46], RAISE [32, 34–42, 44, 47–58]) włączone do analizy klinicznej. Szczegółowa charakterystyka tych badań przedstawiona została tamże. Kumulacja wyników badań wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów stosujących ELT odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo – w populacji bez SPL stosowanie ELT wiąże się ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:

- po 6 tygodniach terapii (RR = 5,56 [2,39; 12,96]),
- podczas wszystkich ocen w trakcie trwania badania (OR = 9,41 [4,51; 19,62])
- trwałej lub przejściowej (RR = 4,90 [2,31; 10,39]),
- trwałej (RR = 6,91 [2,28; 20,97]).

Tabela 5.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [CI95%]
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii					
Bussel 2007^a	PLT ≥ 50 tys./mm ³	6	29/32 (91)	1/15 (7)	13,59 [2,04; 90,59]
Bussel 2009	PLT ≥ 50 tys./mm ³	6	26/45 (57)	4/24 (17)	3,47 [1,37; 8,78]; OR* = 12,00 [2,80; 51,46]
Metaanaliza	x	6	55/77 (71)	5/39 (13)	5,56 [2,39; 12,96]
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania					
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³ (podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 6 mies. okresu leczenia)	26	bd/85	bd/41	OR^b = 9,41 [3,58; 24,72] OR^c = 9,41 [4,51; 19,62]
Odpowiedź trwała lub przejściowa					
RAISE	Trwała lub przejściowa (PLT ≥ 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie 6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	61/85 (72)	6/41 (15)	4,90 [2,31; 10,39]
Odpowiedź trwała					
RAISE	Trwała (PLT ≥ 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	43/85 (51)	3/41 (7)	6,91 [2,28; 20,97]

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wynik sumowano dla dawek 50 i 75 mg,

b) OR [99% CI] – podany przez autorów publikacji sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów,

c) OR [95% CI] – podany przez autorów raportu sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dane o odpowiedzi pacjentów w 6 tygodniu leczenia. W celu dopasowania powyższych informacji do struktury modelu obliczeniowego niniejszej analizy, przyjęto, że zestawiona powyżej efektywność ELT odpowiada odpowiedzi na leczenie w 2 cyklu, przy czym koszty terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli po 6 tygodniach terapii, nie są już naliczane.

W przeciwieństwie do poprzedniej wersji analizy przeprowadzonej dla pacjentów po SPL, w niniejszej analizie nie dysponowano danymi dotyczącymi odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie po 4 tygodniach terapii. W związku z tym do określenia odpowiedzi na leczenie w pierwszym cyklu leczenia zastosowano dane o nowej odpowiedzi w drugim cyklu modelu z poprzedniej wersji analizy do danych o prawdopodobieństwie odpowiedzi w drugim cyklu dotyczących populacji bez SPL.

Prawdopodobieństwo odpowiedzi w kolejnych cyklach modelu oraz dane z poprzedniej wersji analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ELT

1) założono, że wyniki powyżej 6 tygodnia są identyczne z wynikami po 6 tygodniach; 2) pod warunkiem, że odpowiedź nie została uzyskana wcześniej; 3) na podst. danych uwzględnionych AE ELT 2014 [1]; 4) na podstawie skumulowanego odsetka pacjentów z odpowiedzią w 2. cyklu i odsetka pacjentów z nową odpowiedzią w 2. cyklu

W niniejszej analizie odsetek pacjentów odpowiadających na terapię ELT w pierwszym cyklu modelu określono na podstawie danych przyjętych dla drugiego cyklu modelu oraz danych z poprzedniej wersji modelu dotyczących nowej odpowiedzi na leczenie. Wyznaczony w sposób opisany powyżej odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ELT w pierwszym cyklu modelu wynosi 64%. W analizie wrażliwości uwzględniono obliczenia przy założeniu, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 1 cyklu modelu jest równy tożsamemu odsetkowi z analizy dotyczącej pacjentów po SPL. Wydaje się, że jest to założenie konserwatywne, zważając na niższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 2 cyklu modelu w poprzedniej (w porównaniu do aktualnej) wersji modelu.

Dodatkowo analizie poddano również długoterminową skuteczność ELT w oparciu o wyniki badania RAISE [59], w którym oceniana była efektywność ELT w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym w populacji całkowitej badania, niezależnie od statusu SPL oraz badania EXTEND [27], które stanowiło kontynuację badań Bussel 2007 [31], Bussel 2009 [45], RAISE [47], REPEAT [60]. Zgodnie z wynikami badania RAISE odsetek pacjentów, u których poziom płytek we krwi znajdował się w zakresie 50–400 tys./ μ l krwi utrzymywał się na względnie stałym poziomie w trakcie badania. Badanie EXTEND wykazało, że długotrwałe stosowanie ELT skutecznie wpływa na liczbę płytek krwi i zmniejsza ryzyko krwawień. Na stabilność uzyskiwanych wyników klinicznych po zastosowaniu ELT

wskazują też wyniki 3-letniego obserwacyjnego badania opisanego w publikacji Kovaleva 2011 [61]. W związku z raportowanymi wynikami o utrzymywaniu właściwego poziomu płytek przez pacjentów otrzymujących ELT w długim okresie, w analizie podstawowej założono, że niezwiązane z krwawieniami ryzyko utraty odpowiedzi przez pacjentów leczonych ELT jest zerowe. Tym samym, w podstawowym scenariuszu niniejszego opracowania przyjęto, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, pod warunkiem, że nie wystąpią u nich krwawienia, zachowują stabilny poziom płytek do końca założonego horyzontu czasowego analizy lub do zgonu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (scenariusz 8).

Charakterystyka skuteczności ELT z badania RAISE została zamieszczona w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka skuteczności ELT badanie RAISE

Czas oceny odpowiedzi	Odpowiedź [%]
4 tygodnie	■
6 tygodni	■
10 tygodni	■
14 tygodni	■
18 tygodni	■
22 tygodnie	■
26 tygodni	■
Średnia	■

3.2.1.2. Opieka standardowa

Założono, że efektywność charakteryzująca terapię standardową jest równa efektywności placebo z badań klinicznych dla ELT. Założenie to związane jest z faktem, że część pacjentów w grupie placebo w uwzględnionych w analizie efektywności badaniach randomizowanych (Busse 2007 [31], Busse 2009 [45], Kuter 2008 [62]) stosowała w trakcie terapii standardowo przyjmowane leki podwyższające poziom płytek we krwi (głównie sterydy). Dodatkowo, na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów [17, 21] można wnioskować o stosunkowo niskiej efektywności terapii standardowej.

Ocena efektywności terapii standardowej dokonana została w oparciu o badania porównujące tę opcję z terapią ELT (Busse 2007, Busse 2009), zgodnie z wynikami analizy klinicznej – odpowiedź po 6 tygodniach leczenia (Tabela 5). Dodatkowo, analogicznie jak dla oceny efektywności eltrombopagu, do określenia efektywności w pierwszym cyklu modelu wykorzystano dane z poprzedniej wersji analizy o nowych odpowiedziach w drugim cyklu modelu.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie BSC

Kategoria odpowiedzi	Populacja po SPL ³	Populacja bez SPL
Odpowiedź – 1 cykl terapii	■	■
Odpowiedź – 2 cykl terapii	■	■
Odpowiedź – 3 cykl terapii ¹	■	■
Nowa odpowiedź w 2. cyklu terapii	■	■
Nowa odpowiedź w 3. cyklu terapii ²	■	■

1) założono, że wyniki powyżej 6 tygodnia są identyczne z wynikami po 6 tygodniach; 2) pod warunkiem, że odpowiedź nie została uzyskana wcześniej; 3) na podst. danych uwzględnionych AE ELT 2014 [1]; 4) na podstawie skumulowanego odsetka pacjentów z odpowiedzią w 2. cyklu i odse ka pacjentów z nową odpowiedzią w 2. cyklu

Wartość prawdopodobieństwa odpowiedzi na BSC w pierwszym cyklu modelu wyznaczona w sposób opisany powyżej okazała się być nieznacznie niższa, niż wartość bezpośrednia w populacji pacjentów po przeprowadzonej SPL. Ze względu na niepewny charakter przeprowadzonych obliczeń w analizie podstawowej w pierwszym cyklu modelu konserwatywnie uwzględniono dane bezpośrednie dotyczące populacji pacjentów po SPL. Wartości obliczone dla populacji bez SPL uwzględniono w analizie wrażliwości.

Ponadto, podobnie jak w przypadku eltrombopagu i romiplostymu założono, że w grupie pacjentów, która uzyskała odpowiedź na leczenie terapią standardową, poziom płytek pozostaje powyżej założonej wartości 50 tys./ μ l w założonym horyzoncie analizy (z wyłączeniem pacjentów, u których wystąpią krwawienia). Założenie to uzasadnione może być danymi z badania Kuter 2008 – przedstawiony na wykresie rozkład wartości uzyskiwanego przez analizowaną populację poziomu płytek utrzymywał się przez cały okres badania na stałym poziomie. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (scenariusz 8).

3.2.1.3. Romiplostym

Analiza skuteczności ROM została przeprowadzona w oparciu o wyniki odnalezione w ramach analizy klinicznej badania randomizowanego Kuter 2008 [62] oceniającego efektywność tego leku. Zestawienie parametrów opisujących odpowiedź na leczenie romiplostymem z analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]
Odpowiedź trwała lub przejściowa	24	36/41 (88)	3/21 (14)	6,15 [2,14; 17,63]
Odpowiedź trwała ^a	24	25/41 (61)	1/21 (5)	12,80 [1,86; 88,07]
Odpowiedź przejściowa	24	11/41 (27)	bd	ND
Odpowiedź trwała ± terapia ratunkowa	24	27/41 (66)	3/21 (14)	4,61 [1,58; 13,45]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]
Odpowiedź trwała + stała dawka terapii	24	21/41 (51)	0/21 (0)	22,52 [1,43; 354,45]

a) w analizie punktu końcowego nie uwzględniano pacjentów, u których stosowano terapie ratunkową

Ze względu na fakt, że odpowiedź na leczenie zdefiniowana została w badaniu Kuter 2008 odmiennie niż w badaniach oceniających efektywność ELT (na ocenę odpowiedzi składała się charakterystyka poziomu płytek w okresie 8 ostatnich tygodni badania (tygodnie 18–25)), nie wykorzystano podanych w publikacji odsetków osób, u których wystąpiła przejściowa lub trwała odpowiedź. Wykorzystane zostały natomiast zamieszczone na wykresach w publikacji FDA [63] opartej o wyniki pacjentów z badania Kuter 2008.

Wykresy zamieszczone w opracowaniu FDA pozwoliły na oznaczenie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 4., 8. i 12. tygodniu terapii (odpowiedź zdefiniowana jako uzyskanie poziomu płytek wyższego niż 50 tys./ μ l krwi). Odsetek ten pozostawał na względnie stabilnym poziomie w kolejnych tygodniach terapii. Zestawienie wyników uzyskiwanych przez pacjentów w badaniu Kuter 2008 na podstawie publikacji FDA zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Odsetki pacjentów, którzy uzyskiwali poziom płytek we krwi powyżej 50 tys./ μ l - badanie Kuter 2008

Grupa	Odpowiedź		
	4 tygodnie	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci bez splenektomii	0,54	0,69	0,73

Zestawienie zaimplementowanych w modelu wartości, które charakteryzują prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (osiągnięcie poziomu płytek we krwi powyżej 50 tys./ μ l) zostało zamieszczone w tabeli poniżej (Tabela 11).

Dodatkowo ocena rozkładu obserwowanego w populacji poziomu płytek pozwoliła na stwierdzenie, że odsetek osób, które odpowiadają na terapię ROM stabilizuje się na poziomie ok. 70% i utrzymuje się na tym poziomie do końca badania. Wyniki te stanowią podstawę do założenia, że u pacjentów poddanych terapii ROM, u których wystąpi odpowiedź na leczenie, poziom płytek utrzymuje się powyżej założonej wartości granicznej 50 tys. płytek na μ l krwi (podobne wnioski wynikają z danych opisanych w publikacji Kovaleva 2011 [61]). W podstawowym wariantcie analizy prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi ustalone zostało, podobnie jak w przypadku ELT, na poziomie zerowym. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono wariant dodatkowy, w ramach którego prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynosi 1% w każdym cyklu (scenariusz 8).

Brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy ROM i ELT sprawia, że wyniki zestawienia kosztów i efektywności ELT i ROM należy traktować ze szczególną ostrożnością. W szczególności wydaje się nieuprawnione przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności analizowanych opcji terapeutycznych. W związku z powyższym przeprowadzono jedynie

analizę kosztów-konsekwencji zestawiającą ze sobą wyniki kliniczne i ekonomiczne stosowania obu terapii oraz analizę minimalizacji kosztów przy założeniu równej efektywności rozważanych leków.

3.2.1.4. Zestawienie zbiorcze (ELT, ROM, BSC)

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

W analizie podstawowej przyjęte zostało, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dowolną terapią, nie tracą tej odpowiedzi w założonym horyzoncie czasowym (za wyjątkiem sytuacji, w której wystąpi u nich krwawienie).

Tabela 11.
Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek powyżej 50 tys./ μ l

Kategoria odpowiedzi	Eltrombopag	Romiplostym	BSC
Analiza podstawowa			
Odpowiedź – 1 cykl terapii	■	54%	■
Odpowiedź – 2 cykl terapii	■	69%	■
Odpowiedź – 3 cykl terapii ¹	■	73%	■
Nowa odpowiedź w 2. cyklu terapii	■	32%	■
Nowa odpowiedź w 3. cyklu terapii ²	■	13%	■
Analiza wrażliwości			
Odpowiedź – 1 cykl terapii	■	–	■
Odpowiedź – 2 cykl terapii	■	–	■
Odpowiedź – 3 cykl terapii ¹	■	–	■
Nowa odpowiedź w 2. cyklu terapii	■	–	■
Nowa odpowiedź w 3. cyklu terapii ²	■	–	■

1) dla terapii ELT i BSC zakłada się, że wyniki powyżej 6 tygodnia są identyczne z wynikami po 6 tygodniach; 2) pod warunkiem, że odpowiedź nie została uzyskana wcześniej;

3.2.2. Występowanie działań niepożądanych

W oparciu o wyniki analiz przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej założono, że pomiędzy porównywanymi interwencjami nie występują różnice w częstości występowania działań niepożądanych. W przeglądzie systematycznym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych dla porównania ELT vs BSC.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej ROM i w grupie BSC. Znamienne statystycznie różnice odnotowano dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w przypadku których stosowanie ROM wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,66). Zależności te nie implikują braku istotnych różnic pomiędzy ELT i ROM, jednak ze względu na brak możliwości

przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego pomiędzy ELT i ROM konieczne było przyjęcie założenia o jednakowym profilu bezpieczeństwa obu terapii.

Tabela 12.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów bez SPL (na podstawie analizy klinicznej [15])

Punkt końcowy	Typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC	
			%	RR [CI95%]
ELT vs BSC				
AEs ogółem	1 RCT	30	81% vs 88%	NS ; RR = 0,92 [0,79; 1,08]
	3 RCT	12–30	65% vs 65%	NS ; RR = 1,00 [0,82; 1,21]
AEs związane z leczeniem	3 RCT	12–30	28% vs 25%	NS ; RR = 1,13 [0,72; 1,77]
AEs prowadzące do utraty z badania	3 RCT	12–30	7% vs 8%	NS ; RR = 0,98 [0,39; 2,48]
SAEs ogółem	3 RCT	12–30	7% vs 11%	NS ; RR = 0,65 [0,29; 1,46]
ROM vs BSC				
AEs ogółem	2 RCT	36–78	97% vs 93%	NS ; RR = 1,04 [0,98; 1,10]
	1 nRCT	260	19,2 ^e	ND
SAEs ogółem	2 RCT	36–78	21% vs 31%	IS ; RR = 0,66 [0,46; 0,96]
	1 nRCT	260	0,089 ^{e,f}	ND
AEs prowadzące do utraty z badania	1 RCT	36	2% vs 5%	NS ; RR = 0,48 [0,03; 7,23]

Założenie to pozwoliło na przyjęcie, że koszty terapii działań niepożądanych nie należą do kategorii kosztów różnicujących, oraz że obniżenie jakości życia spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych porównywanych opcji leczenia również nie prowadzi do różnic pomiędzy opcjami. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wpływ działań niepożądanych na koszty terapii małopłytkowości i na użyteczność przypisywaną pacjentom poddawany leczeniu nie został uwzględniony.

3.3. Częstość występowania krwawień

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna może, zwłaszcza przy niskim poziomie płytek, wiązać się z występowaniem różnego rodzaju krwawień. Obecność krwawień, zależnie od ich ciężkości, powoduje z kolei obniżenie jakości życia chorych. Częstość występowania krwawień w ITP oraz ich stopień według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) przedstawiono poniżej (Tabela 13). Dane te zostały opracowane na podstawie badania ankietowego Sequence 2009 [21] w poprzedniej wersji analizy [1]. Dane wyznaczono przyjmując średnią ważoną wyników (waga na podstawie ilości pacjentów prowadzonych przez danego lekarza uczestniczącego w badaniu ankietowym) dla poszczególnych rodzajów krwawień występujących w ITP. Dane dotyczące stopnia w skali WHO wyznaczono na podstawie rankingu częstości odpowiedzi.

Klasyfikacja WHO stopnia krwawień wymienia 5 stopni ciężkości krwawień:

1. Stopień 0 – brak krwawień,

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

Tabela 13.

Rodzaje krwawień w ITP skategoryzowane pod względem odsetków występowania i klasyfikacji ciężkości wg. WHO (wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów)

Rodzaj krwawienia	Odsetek pacjentów z danym krwawieniem w ciągu roku	Stopień WHO ¹
Krwawienia do mięśni	■	■
Krwawienia do skóry lub błon śluzowych	■	■
Krwawienia śluzówkowe	■	■
Krwawienia wewnątrzczaszkowe	■	■
Krwawienia tkanek oka	■	■
Krwiak opłucnej	■	■
Krwiak osierdzia	■	■
Krwiak otrzewnej	■	■
Krwiak śródstawowy	■	■
Krwawienie z rany pooperacyjnej	■	■
Nadmierna okołozabiegowa utrata krwi	■	■
Krwawienie pourazowe, niewspółmierne do ciężkości urazu	■	■

1) najczęstsza odpowiedź

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

Analiza częstości występowania krwawień na potrzeby modelu została przeprowadzona w poprzedniej wersji analizy [1] w oparciu o wyniki badań RAISE i EXTEND zamieszczone w danych dostarczonych przez Zamawiającego (dane nieopublikowane) [20]. Obliczenia zaktualizowano o nowe dane z badania EXTEND [27]. Dodatkowo, w ramach niesystematycznych przeszukiwań baz informacji medycznych odnaleziono publikację Cohen 2000 [25], na podstawie której obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych z małopłytkowością. Szczegółowy opis obliczeń przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3). Poniżej przedstawiono finalne wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl – analiza podstawowa

Parametr	Poziom płytek [tys./ μ l]		Zgon w przypadku krwawienia
	<50	\geq 50	
Prawdopodobieństwo krwawienia: WHO3	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia: WHO4	■	■	■

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl – analiza wrażliwości, scenariusz 5

Scenariusz	Parametr	Poziom płytek [tys./ μ l]		Zgon w przypadku krwawienia	
		<50	\geq 50		
Na podstawie Cohen 2000	Prawdopodobieństwo krwawienia WHO3	Wiek <40 lat	0,19%	0,00%	0,00%
		Wiek 40-60 lat	0,55%	0,00%	0,00%
		Wiek >60 lat	8,25%	0,00%	0,00%
	Prawdopodobieństwo krwawienia WHO4	Wiek <40 lat	0,04%	0,00%	80,00%
		Wiek 40-60 lat	0,12%	0,00%	80,00%
		Wiek >60 lat	5,29%	0,00%	80,00%

3.4. Prawdopodobieństwo występowania powikłań po krwawieniach

W obliczeniach uwzględniono występowanie powikłań po krwawieniach zgodnie z metodyką poprzedniej wersji analizy [1]. W ramach powikłań po krwawieniach uwzględniono występowanie udaru mózgu po krwawieniu wewnątrzczaszkowym. Związane jest to z faktem, iż ryzyko wystąpienia ponownego udaru w ciągu 5 lat od wystąpienia takiego zdarzenia jest bardzo wysokie – ponowny udar występuje u 24,7% pacjentów [64], natomiast przejście do stanu *Powikłania* w modelu nie pozwala na wystąpienie u pacjenta ponownego krwawienia.

Ze względów technicznych w modelu założono, iż po wystąpieniu krwawienia wewnątrzczaszkowego pacjenci przechodzą do stanu *Powikłania* i pozostają w nim do zgonu, zaś prawdopodobieństwo ponownego udaru (wynoszące 16,2%) ujęte jest w obliczeniach dotyczących kosztu ponownego udaru. Prawdopodobieństwo występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego przyjęto na podstawie danych z poprzedniej wersji analizy, gdzie oszacowania przeprowadzono w oparciu o dane z badania ankietowego Sequence 2013 [17] (patrz Tabela 37). Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wszystkie krwawienia stopnia 4 WHO to krwawienia wewnątrzczaszkowe. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 16.
Prawdopodobieństwo występowania powikłań po krwawieniach

Rodzaj krwawienia	Prawdopodobieństwo powikłań – analiza podstawowa	Prawdopodobieństwo powikłań – analiza wrażliwości
Krwawienie stopnia 3 WHO	■	■
Krwawienie stopnia 4 WHO	■	■

3.5. Leczenie ratunkowe

Częstość stosowania leczenia ratunkowego w badaniach klinicznych i w analizie klinicznej oceniana była w odniesieniu do konkretnych interwencji. Jednak przez wzgląd na konieczność estymowania wieloletnich wyników leczenia, konieczne było określenie relacji pomiędzy korzystaniem z leczenia ratunkowego a faktem uzyskania odpowiedzi w miejsce relacji pomiędzy leczeniem ratunkowym a konkretną interwencją (podobnie jak w przypadku krwawień). Horyzont objęty badaniami obejmował bowiem okres dostosowywania terapii, w którym to okresie ryzyko krwawień lub konieczności zastosowania jest najprawdopodobniej inne niż w sytuacji ustabilizowania się poziomu płytek, który stanowi większość horyzontu analizy.

Dane o prawdopodobieństwie zastosowania leczenia ratunkowego w zależności od poziomu płytek określono na podstawie analizy raportu HTA dla eltrombopagu przygotowanego dla NICE [18]. Zgodnie z informacjami z tego raportu, częstość leczenia ratunkowego (dla cykli 4-tygodniowych) w państwach, w których poziom PKB per capita przekraczał 20 000 £ wynosiła 14,3% w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie (poziom płytek poniżej 50 tys./mcl krwi) i 1,4% w przypadku pacjentów z poziomem płytek wyższym niż 50 tys./ μ l krwi w badaniach RAISE i EXTEND u pacjentów z zachowaną śledzioną. W analizie zwrócono jednak uwagę, że częstość stosowania leczenia ratunkowego jest niższa w państwach z niższym PKB per capita i że w populacji z państw najbogatszych była ona o ok. 100% wyższa niż w populacji ogólnej z badania RAISE. Na tej podstawie, przy znanej liczbie pacjentów z poszczególnych grup państw w badaniu RAISE podjęto próbę oszacowania częstości krwawień w zależności od odpowiedzi w państwach o PKB per capita niższym niż 20 tys. £ i tak oszacowane wartości zastosowano w modelu.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano zestaw parametrów opisujących częstość leczenia ratunkowego z raportu HTA dla romiplostymu złożonego do NICE przedstawione w analizie raportu dla eltrombopagu [18].

Tabela 17.
Częstość wykorzystywania leczenia ratunkowego w zależności od odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów bez SPL

	Liczba pacjentów	Poziom płytek <50 tys./ μ l krwi	Poziom płytek \geq 50 tys./ μ l krwi
Państwa z PKB per capita > 20 tys. £	47 ^a	14,3%	1,4%
Wszystkie państwa	126	7,2% ^b	0,7% ^b
Państwa z PKB per capita <20 tys. £	79	8,7% ^b	0,3% ^b

	Liczba pacjentów	Poziom płytek <50 tys./µl krwi	Poziom płytek ≥50 tys./µl krwi
Analiza dla romiplostymu	-	33,0%	0,0%

a) wskazane odsetki dotyczą pacjentów z badań RAISE i EXTEND, jednak dane dotyczące liczby pacjentów z poszczególnych grup państw dostępne są jedynie dla badania RAISE, przyjęto, że odsetek był zbliżony w obu badaniach
b) oszacowania

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

3.6.1. Proces analityczny

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono przeszukanie opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczące analizowanego zagadnienia (opis przeszukania przedstawiono w rozdziale A.1.2). Odnaleziono 11 doniesień, z czego 9 to publikacje opisujące badania pierwotne, które poddano analizie w pierwszej kolejności.

Spośród 8 odnalezionych publikacji:

- w dwóch zaprezentowano wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D:
 - w pracy Sanz 2011 [65] przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych porównujących ROM z PLC; wyniki EQ-5D przedstawiono w postaci graficznej w 0., 5., 15. i 25. tygodniu badania, porównując:
 - pacjentów stosujących ROM z pacjentami stosującymi BSC – ze względu na sposób przedstawienia (porównanie interwencji, a nie porównanie stanów zdrowia) wyników tych nie poddano dalszej analizie,
 - pacjentów odpowiadających na leczenie z nieodpowiadającymi na leczenie,
 - pacjentów z krwawieniami (niezależnie od stopnia nasilenia) z pacjentami bez krwawień;
 - w pracy Snyder 2008 [66] przedstawiono wyniki EQ-5D w populacji pacjentów z ITP w zestawieniu z grupą kontrolną;
- w dwóch badaniach opisanych w trzech publikacjach przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ITP uzyskane za pomocą metody TTO:
 - populacja Kanady – Iskedjian 2012 [67], Arnold 2009 [68],
 - populacja UK – Szende 2010 [26];
- w pięciu pracach (McMillan 2008 [69], Zhou 2007 [70], Snyder 2008 [66], Suvajdzic 2014 [71], Khelif 2018 [72]) przedstawiono wyniki kwestionariusza SF-36 w poszczególnych domenach.

Dane prezentowane w publikacji Sanz 2011 [65] zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18). Badanie użyteczności stanów zdrowia pacjentów wykonano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą porównujące romiplostym z placebo przeprowadzonego w 35 ośrodkach z USA, UK, Francji, Holandii i Hiszpanii. O wskazanie użyteczności stanów zdrowia pacjentów objętych badaniem poproszono na początku terapii, a następnie w 5., 13. oraz 25. tygodniu leczenia. Raportowane wartości użyteczności przedstawiono z podziałem względem odpowiedzi na leczenie oraz wystąpienia krwawień. Dane te prezentowane są jednak niezależnie od siebie, nie

uwzględniają ciężkości występujących krwawień oraz dotyczą zmian jakości życia pacjentów w trakcie terapii ITP, w związku z czym uwzględnienie ich w modelu wymagałoby przyjęcia wielu dodatkowych założeń i obciążone byłoby znaczną niepewnością.

Tabela 18.
Użyteczności stanów zdrowia prezentowane w publikacji Sanz 2011

Czas obserwacji [tygodnie]	0	5	13	25
Odpowiedź na leczenie	0,83	0,82	0,83	0,84
Brak odpowiedzi na leczenie	0,75	0,82	0,78	0,78
Występują krwawienia	0,78	0,8	0,79	0,78
Brak krwawień	0,8	0,84	0,85	0,87

W związku z tym, że publikacja Snyder 2008 [66] przedstawia jedynie ogólną użyteczność życia chorych na ITP, dopasowanie raportowanych w niej danych do stanów zdrowia w modelu jest niemożliwe (Tabela 19).

Tabela 19.
Użyteczności raportowane w publikacji Snyder 2008

Grupa badana	Użyteczność (średnia)	SE
Pacjenci z ITP	0,75	0,02
Grupa kontrolna	0,83	0,03

W publikacji Szende 2010 [26] w ocenie jakości życia pacjentów z ITP wykorzystany został kwestionariusz opisowy, który posłużył wyznaczeniu wartości użyteczności, jaką przypisują stanom zdrowia skojarzonym z małopłytkowością przedstawiciele populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. Stany zdrowia uwzględnione w tej publikacji zróżnicowane zostały ze względu na uzyskanie właściwego poziomu płytek i krwawienia (o dowolnym stopniu nasilenia). W ankiecie wyróżniono ponadto stan zdrowia związany z wystąpieniem krwotoku wewnątrzczaszkowego i okresu rehabilitacji oraz stan zdrowia pacjentów, u których występują działania niepożądane steroidów (Tabela 20).

Tabela 20.
Użyteczności stanów zdrowia w ITP prezentowane w badaniu Szende 2010

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

Najbardziej szczegółowe dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w ITP odnaleziono w pełnotekstowej publikacji Iskedjian 2012 [67] oraz posterze Arnold 2009 [68] opisujących wyniki badania społeczeństwa Kanady (15–75 lat) metodą TTO. Ocena dotyczyła 12 stanów zdrowia skojarzonych z ITP i zróżnicowanych ze względu na występowanie odpowiedzi na leczenie, rodzaj terapii (ROM lub *watch and rescue* – W&R) i stopień ciężkości występujących krwawień oraz działania niepożądane. Wyniki raportowane w ww. publikacjach przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia w ITP na podstawie publikacji Iskedjian 2012 oraz Arnold 2009

Opis	Wartość	SD
Odpowiedź na ROM + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + AE*	0,633	0,282
Odpowiedź na W&R + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + AE*	0,623	0,274
Odpowiedź na ROM lub W&R + krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + brak AE*	0,620	0,269
Odpowiedź na ROM + krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE*	0,592	0,272
Odpowiedź na W&R +krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE	0,628	0,276
Brak odpowiedzi na ROM lub W&R + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + brak AE	0,588	0,276
Brak odpowiedzi na ROM + brak krwawień / wyłącznie wybroczyny + AE	0,605	0,267
Brak odpowiedzi na W&R + brak krwawień/wyłącznie wybroczyny + AE	0,579	0,275
Brak odpowiedzi na ROM lub W&R+ krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + brak AE	0,545	0,279
Brak odpowiedzi na ROM + krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE	0,549	0,280
Brak odpowiedzi na W&R* krwawienia lekkie inne niż podskórne / krwawienia umiarkowane + AE	0,517	0,289
Poważne krwawienia	0,478	0,271

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

W publikacjach McMillan 2008 [69], Zhou 2007 [70], Snyder 2008 [66] oraz Suvajdzic 2014 [71], Khelif 2018 [72] do wyznaczenia wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystano kwestionariusz SF-36, który jest jednym z najpopularniejszych i najbardziej wiarygodnych instrumentów oceny jakości życia. Zestawienie wartości włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22). Wartości użyteczności dla wskazanych 5 publikacji zostały obliczone na podstawie ekstrapolowania danych z kwestionariusza SF-36 na wyniki w skali SF-6D (instrumentu pomiaru użyteczności na bazie wyników kwestionariusza SF-36). Wyniki dla poszczególnych kategorii oceny jakości życia w oparciu o skalę SF-6D uzyskano przypisując każdej z kategorii taką liczbę punktów, jaką wskazywał wynik z kwestionariusza SF-36 przeskalowany w sposób proporcjonalny z zakresu 0–100 na zakres odpowiadający danej kategorii (1–4, 1–5 lub 1–6). Uzyskane charakterystyki wyrażone na skali kwestionariusza SF-6D zostały następnie wykorzystane do przypisania analizowanym stanom zdrowia odpowiednich wartości użyteczności. Do tego przypisania posłużyło opracowanie z publikacji Brazier 2002 [73], w której modelowano funkcje służące do przeliczania danych wartości wyrażonych na skali SF-6D na odpowiadające im wartości użyteczności. Jako że mapowanie związane jest z dodatkową niepewnością związaną z przeliczaniem danych, w świetle dostępności bezpośrednich wartości użyteczności, wartości uzyskanych opisaną metodą nie uwzględniono w obliczeniach.

Tabela 22.
Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej określonych za pomocą kwestionariusza SF-36

Źródło	Wartość	Opis	Populacja
Zhou 2007 [70]	0,687	wartość użyteczności w ITP	244 osób
McMillan 2008 [69]	0,704	użyteczność w ITP (chorzy niestosujący farmakoterapii)	73 osoby
McMillan 2008 [69]	0,678	użyteczność w ITP (chorzy stosujący farmakoterapię)	73 osoby
Snyder 2008 [66]	0,679	wartość użyteczności w ITP	1 002 osoby
Suvajdzic 2014 [71]	0,680	wartość użyteczności w pierwotnej, przewlekłej ITP	111 osób
Khelif 2018 [72]	0,680	wartość użyteczności w przetrwałej/przewlekłej ITP (wyniki badania EXTEND)	302 osoby

Jedną z dwóch nie omówionych powyżej publikacji jest badanie Kunz 1996 [74], odnalezione w ramach analizy referencji z publikacji zidentyfikowanych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Publikacja ta dotyczy analizy ekonomicznej porównującej skuteczność aferezy immunoabsorpcyjnej wykorzystującej kolumnę z białkiem A (ang. *the protein A immunoabsorption column*) oraz SPL. Zestaw użyteczności wykorzystany w opisywanej analizie przedstawiono poniżej (Tabela 23). Wartości użyteczności dla stanów zgon, remisja oraz splenektomia stanowią założenia przyjęte przez autorów omawianego modelu, zaś pozostałe wartości określono na podstawie publikacji z lat 1987-1994, spośród których nie wszystkie dotyczyły jakości życia z ITP.

Tabela 23.
Użyteczności wykorzystane w analizie Kunz 1996 [74]

Stan zdrowia	Użyteczność
Poważne krwawienia w przebiegu ITP	0,2900
Krwawienia w przebiegu ITP	0,7600
Brak krwawień w przebiegu ITP	0,9870
ITP ogółem	0,8799*
Kolumna z białkiem A do aferezy immunoabsorpcyjnej	0,9608
Splenektomia	0,9608
Remisja	1
Zgon	0

* Średnia z trzech powyższych wartości ważona częstością występowania poszczególnych stanów zdrowia

Publikacja Cohen 2000 przedstawia wyniki przeprowadzonego przez autorów modelowania naturalnego przebiegu ITP, w tym ryzyka występowania krwawień. Wartości użyteczności przyjęte podczas modelowania w znacznym stopniu zostały określone na podstawie założeń autorów publikacji, zaś w użyteczność stanu zdrowia chorego na ITP, u którego nie występują poważne krwawienia określono na podstawie publikacji dotyczącej jednostki chorobowej innej niż ITP.

Tabela 24.
Użyteczności wykorzystane w publikacji Cohen 2000 [25]

Stan zdrowia	Użyteczność
Remisja	Jak w populacji ogólnej
Udar krwotoczny	½ użyteczności dla populacji ogólnej
Poważne krwawienia w przebiegu ITP	0*
Brak poważnych krwawień w przebiegu ITP	0,98

* przez tydzień po wystąpieniu krwawienia

3.6.2. Wartości wykorzystane w analizie

W analizie podstawowej w obliczeniach zaimplementowano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie wyników przedstawionych w publikacjach Iskedjian 2012 [67] oraz Arnold 2009 [68].

Użyteczność w stanie odpowiedzi na leczenie waha się w poszczególnych podgrupach od 0,59 do 0,63. W analizie wykorzystano wartość 0,62 tj. użyteczność stanu zdrowia zdefiniowanego jako odpowiedź na terapię (ROM lub W&R) przy jednoczesnym braku działań niepożądanych innych niż krwawienia. Przyjęto, że wartość użyteczności w stanie braku odpowiedzi na leczenie to średnia ważona spośród dwóch wartości opisujących jakość życia chorych, u których nie występują działania niepożądane: 0,588 (chorzy nieodpowiadający na leczenie, brak krwawień) i 0,545 (chorzy nieodpowiadający na leczenie, obecność krwawień). Wagi oszacowane zostały na podstawie wyników badania ankietowego Sequence 2009 [21], gdzie określony został odsetek pacjentów z małopłytkowością, u których występują krwawienia i wyniósł on 21%. Dla wszystkich stanów skojarzonych z krwawieniem przyjęto jedną użyteczność zgodną z wartością charakteryzującą stan poważnego krwawienia (0,476).

Wartości użyteczności dla każdego ze stanów modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). W probabilistycznej analizie wrażliwości zostały uwzględnione przedstawione w rozważanych publikacjach odchylenia od średniej prezentowanych wartości.

Tabela 25.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – analiza podstawowa

Stan w modelu	Wartość użyteczności	SD
Odpowiedź na leczenie	0,620	0,269
Brak odpowiedzi na leczenie	0,579	0,279
Krwawienie WHO3	0,476	0,271
Krwawienie WHO4	0,476	0,271
Powikłania po krwawieniu	0,476	0,271
Zgon	0	0

Dla celów analizy wrażliwości przygotowano opcję obliczania wyników w modelu przy założeniu użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie wyników badania Szende 2010 [26].

Użyteczność podstawowego stanu zdrowia pacjentów z ITP (stan stabilny bez poważnych krwawień) dla stanów niskiego i odpowiedniego poziomu płytek we krwi (oddzielnie) wyznaczono kompilując wyniki dla stanów, w których występują krwawienia lub w których brak jest zdarzeń krwotocznych. Uwzględnienie parametrów jakości życia dla krwawień przy obliczaniu użyteczności stanu stabilnego związana jest z faktem, że oszacowanie jakości życia pacjentów z krwawieniami dotyczyło przede wszystkim wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych zdarzeń krwotocznych, które zgodnie z założeniami modelu mieszczą się w zakresie „stabilnej ITP”. Podobnie jak w przypadku obliczeń w analizie podstawowej przyjęto, że przeciętnie w jednym cyklu 21% pacjentów z niskim poziomem płytek doświadcza krwawień. Również dla pacjentów z właściwym poziomem płytek przyjęto, że odsetek ten wynosi 21% (założenie konserwatywnie, które zmniejsza wpływ terapii na wyniki pacjentów). Dla poważnych krwawień przyjęto, że użyteczność z nimi związana jest równa średniej arytmetycznej z parametrów charakteryzujących krwawienia umiarkowane (0,734) i użyteczności skojarzonej z krwawieniem wewnątrzczaszkowym (0,038). Wynik ten obarczony jest wysoką niepewnością. Zgodnie z założeniami dla poprzednich dwóch opcji obliczania użyteczności przyjęto, że użyteczność stanu „powikłania po krwawieniach” jest równa użyteczności samych poważnych krwawień. Ze względu na brak danych o liczebności próby pacjentów, których wyniki wykorzystano w obliczeniach (populacja w badaniu liczyła 359 osób) nie było możliwe oszacowanie SD dla poszczególnych parametrów. W skrószycie zaimplementowano SD równe 10% wartości średniej dla parametrów opisujących stabilną ITP i 30% dla parametru użyteczności skojarzonego z krwawieniami (ze względu na znaczną niepewność dotyczącą wprowadzonego estymatora).

Tabela 26.
Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – analiza wrażliwości, scenariusz 6

Stan w modelu	Wartość użyteczności
Odpowiedź na leczenie	0,836
Brak odpowiedzi na leczenie	0,818
Krwawienie WHO3	0,386
Krwawienie WHO4	0,386
Powikłania po krwawieniu	0,386
Zgon	0

3.7. Koszty

Koszty interwencji rozważanych w niniejszej analizie określono na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 26 października 2018 roku [2]. Jako że preparat Nplate® nie jest finansowany ze środków publicznych, jego koszty określono na podstawie danych z portalu *Medycyna Praktyczna* [75].

Wycenę kosztów leczenia ratunkowego, leczenia powikłań ITP oraz powikłań po krwawieniach przeprowadzono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej: „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” z 2014 roku [1] z uwzględnieniem cen jednostkowych poszczególnych leków i świadczeń zgodnych z aktualnym obwieszczeniem MZ [2] oraz zarządzeniami Prezesa NFZ [3–8].

3.7.1. Koszty substancji czynnych

3.7.1.1. Eltrombopag

Koszty eltrombopagu (preparat leczniczy Revolade®) określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku [2]. Cena zbytu opakowania 28 tabl. a 50 mg wynosi 8 581,96 zł (brutto), natomiast opakowania 28 tabl. a 25 mg wynosi 4 290,98 zł (brutto). Koszt 1 mg eltrombopagu to 6,44 zł (Tabela 27).



Tabela 27.
Koszty jednostkowe ELT

RSS	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Koszt 1 mg
Nieuwzględniony	28 tabl. a 50 mg	8 581,96 zł	9 011,06 zł	6,44 zł
	28 tabl. a 25 mg	4 290,98 zł	4 505,53 zł	
██████████	██████████	█	██████████	██████
	██████████	█	██████████	

Zgodnie z dawkowaniem określonym w analizie wpływu na budżet [76] przyjęto, że dzienna dawka ELT wynosi ████████, zaś terapia trwa do czasu utraty odpowiedzi na leczenie. Dawkowanie przyjęte w analizie wpływu na budżet określono w oparciu o dane z badania RAISE. Wielkość dawki dziennej ELT testowano w ramach analizy wrażliwości, gdzie obliczenia przeprowadzono dla dawki DDD określonej w indeksie WHO [77].

Tabela 28.
Koszt leczenia ELT / cykl

3.7.1.2. Romiplostym

Obliczenia kosztów stosowania romiplostymu przeprowadzono w oparciu o dane z portalu *Medycyna Praktyczna*. Poniżej przedstawiono koszty stosowania ROM uwzględnione w analizie.

Tabela 29.
Romiplostym – charakterystyka i koszt opakowania

Substancja	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu brutto
Romiplostym	roztwór do iniekcji	250 µg	2 686,50 zł

Terapia ROM trwa, analogicznie jak terapia ELT, do czasu utraty odpowiedzi na leczenie. Dawkowanie ROM określono na podstawie tych samych źródeł danych, co w poprzedniej wersji analizy, przy zastosowaniu (tam, gdzie to możliwe) wartości odpowiednich dla populacji pacjentów bez SPL.

Tabela 30.
Tygodniowa dawka romiplostymu - dane

Publikacja	Populacja	Średnia dawka na kg m.c. [µg]	Średnia dawka na pacjenta [µg]
Khellaf 2011 [78]	SPL	4,62*	332,1**
	NSPL	4,73*	340,0**
Nplate... 2012 [79]	SPL i NSPL	3,81**	274*
Bussel 2009 [80]	SPL i NSPL	5,9*	424,1**
Kuter 2008 [62]	SPL	4,8*	345,0**
	NSPL	2,8*	201,3**

* wartość z publikacji, ** wartość przeliczona przy założeniu, że m.c. pacjenta to 71,88 kg

Również w przypadku ROM rozważano przeprowadzenie obliczeń przy uwzględnieniu alternatywnej wielkości dawki, określonej na podstawie indeksu WHO [77]. Dawka DDD prezentowana jest w postaci całkowitej dawki na podanie i wynosi 30 µg. Biorąc pod uwagę dane z odnalezionych źródeł danych wydaje się, że uwzględnienie wielkości DDD zdecydowanie zaniżyłoby dawkowanie ROM –

przy uwzględnieniu danych z innych źródeł dawka ROM jest około 10 razy większa od dawki DDD. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono wielkości DDD dla ROM.

Dawkowanie ROM u pacjentów bez SPL jest niższe, niż u pacjentów z SPL zgodnie z danymi z badania Kuter 2008 – randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność ROM. Zależności tej nie potwierdzają wyniki badania Khellaf 2001, w którym opisane zostały dane 80 konsekwentnych pacjentów stosujących ROM w rzeczywistej praktyce klinicznej. W analizie uwzględniono dawkę z badania Khellaf 2011 dla pacjentów bez splenektomii – biorąc pod uwagę inne wartości dawek, dawka z badania Kuter 2008 wydaje się być zaniżona. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, gdzie uwzględniono minimalną (scenariusz 10a) i maksymalną (scenariusz 10b) wielkość dawki ROM.

Tabela 31.
Romiplostim – oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)

Scenariusz	Średnia dawka / kg m.c.	Dawka / podanie	Koszt dawki	Liczba dawek / cykl	Koszt / cykl
Analiza podstawowa	4,73 µg	340,0 µg	3653,56 zł		14 614,23 zł
Minimum	2,8 µg	201,3 µg	2162,78 zł	4	8 651,13 zł
Maksimum	5,9 µg	424,1 µg	4557,29 zł		18 229,17 zł

3.7.1.3. BSC

Koszt BSC określono z uwzględnieniem kosztów jednostkowych terapii odpowiadającej standardowej praktyce klinicznej w Polsce. Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [9] w leczeniu ITP w Polsce stosuje się danazol, leki immunosupresyjne (azatioprynę i mykofenolan mofetylu), IVIg, alkaloidy vinca (winkrystynę), rytuksymab oraz surowicę anti-D (stosowane wyłącznie w ramach badań klinicznych – nieuwzględnione w obliczeniach).

Szczegółowy opis dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów poszczególnych terapii przedstawiono w analizie wpływu na budżet [76]. Średni czas trwania leczenia w analizach określony został na podstawie danych z badania ankietowego Sequence 2009 [21]. Koszty leków stosowanych podczas terapii poszczególnymi refundowanymi preparatami wraz z czasem trwania leczenia, jakiego dotyczą, zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszty leków na pacjenta

Terapia	Koszty bez RSS		Koszty z RSS		Średni czas trwania terapii
	NFZ	NFZ + pacjenci	NFZ	NFZ + pacjenci	
IVIg		27 988,63 zł		27 988,63 zł	1 cykl (2 dni)
Azatiopryna	208,08 zł	237,57 zł	11,49 zł	40,98 zł	133 dni
Rytuksymab (RTX)		34 850,55 zł		25 829,39 zł	1 cykl (4 tygodnie)
Danazol	389,33 zł	401,82 zł	11,68 zł	24,18 zł	117 dni
Winkrystyna		159,77 zł		150,58 zł	1 cykl (4 tygodnie)

Z uwagi na fakt, że w niniejszej analizie wszystkie powyższe substancje rozpatrywane są łącznie jako BSC, nie ma możliwości wyróżnienia w modelu długości terapii dla poszczególnych substancji czynnych. Dodatkowo leczenie z zastosowaniem najdroższych spośród uwzględnionych leków (IVIg oraz RTX) odbywa się w czasie nie dłuższym niż 1 cykl leczenia w modelu. W związku z tym w analizie ze względów technicznych koszty BSC naliczono w pierwszym cyklu leczenia, niezależnie od średniego czasu trwania leczenia. Takie postępowanie może prowadzić do zniekształcenia wpływu dyskontowania na koszty terapii BSC, jednak zważając na to, że koszty te ponoszone są w pierwszym roku w modelu, zaburzenie to nie będzie istotnie wpływać na wyniki analizy.

W przypadku IVIg zgodnie z danymi z badania Sequence 2009 średni czas trwania terapii to 26 dni. Z danych wynika, że u prawie 30% pacjentów terapia stosowana jest dłużej niż miesiąc, co oznacza zastosowanie więcej niż jednego cyklu leczenia IVIg. Dodatkowo przeciętna liczba hospitalizacji w związku z terapią IVIg zgodnie z wynikami badania to 2. Cytowane dane sugerują, że uwzględnienie w obliczeniach 1 cyklu terapii IVIg może zaniżyć koszty tej terapii co, w świetle wysokich kosztów na cykl, stanowi podejście konserwatywne. Aby określić wpływ założenia o dawkowaniu IVIg na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości (scenariusz 12a), w której u pacjentów stosujących IVIg uwzględniono 2 cykle leczenia (przy czym, analogicznie jak w analizie podstawowej, koszty 2 cykli IVIg naliczono w 1. cyklu modelu).

W analizie przyjęto upraszczająco, że koszty związane z podaniem leczenia stosowanego w ramach BSC nie będą naliczane. Rozwiązanie zaniża całkowite koszty związane z BSC, ma więc charakter konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 12b) zbadano wpływ przyjętego założenia na otrzymane wyniki uwzględniając koszty podania BSC wyznaczone w ramach analizy wpływu na budżet [76].

Poniżej zaprezentowane zostały koszty BSC uwzględniony w analizie (Tabela 33). Koszt ten naliczany jest w pierwszym cyklu modelu, w kolejnych cyklach koszty BSC nie są naliczane.

Tabela 33.
Całkowite koszty leków stosowanych w ramach BSC na pacjenta

Terapia	Rozpowszechnienie	Koszty bez RSS		Koszty z RSS	
		NFZ	NFZ + pacjenci	NFZ	NFZ + pacjenci
IVIg – analiza podstawowa	20,8%	27 988,63 zł	27 988,63 zł	27 988,63 zł	27 988,63 zł
IVIg – analiza wrażliwości		55 977,27 zł	55 977,27 zł	55 977,27 zł	55 977,27 zł
Azatiopryna	26,6%	208,08 zł	237,57 zł	11,49 zł	40,98 zł
Rytuksymab	3,2%	34 850,55 zł	34 850,55 zł	25 829,39 zł	25 829,39 zł
Danazol	38,2%	389,33 zł	401,82 zł	11,68 zł	24,18 zł
Winkrystyna	11,2%	159,77 zł	159,77 zł	150,58 zł	150,58 zł
Koszt BSC / rok – analiza podstawowa*		7 156,32 zł	7 168,93 zł	6 668,10 zł	6 680,72 zł
Koszt BSC / rok – analiza wrażliwości*		12 967,80 zł	12 980,42 zł	12 479,59 zł	12 492,21 zł

* Koszt naliczany w pierwszym cyklu analizy

3.7.2. Koszty leczenia ratunkowego

Zgodnie z poprzednią analizą dla ELT [1] koszty leczenia ratunkowego określone zostały na podstawie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w roku 2013 [17]. Koszt w analizie wyznaczono jako średni koszt interwencji takich, jak dożylnie podanie kortykosteroidów, immunoglobulin lub przetoczenie składników krwi w oparciu o dane o liczbie i zakresie poszczególnych interwencji wskazywanych przez lekarzy. Każdy z lekarzy scharakteryzował interwencje typu ratunkowego zastosowane u 1–3 swoich pacjentów po niepowodzeniu SPL wymagających leczenia farmakologicznego. Populacja pacjentów uwzględniona we wspomnianym badaniu ankietowym różni się od populacji docelowej niniejszej analizy. Nie odnaleziono jednak innych, równie szczegółowych danych, umożliwiających oszacowanie kosztów leczenia ratunkowego zgodnie z polską praktyką kliniczną. Ponadto wydaje się, że leczenie ratunkowe nie różni się znacznie u pacjentów z zachowaną śledzioną i pacjentów po SPL.

Dane z badania ankietowego zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Wybrane procedury u pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu nawrotu małopłytkowości

[Redacted text block]

Tabela 35.
Świadczenia rozliczane w ramach leczenia ratunkowego – ceny jednostkowe

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

3.7.3. Koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia)

3.7.3.1. Metodyka obliczeń

[Redacted text block containing the methodology of calculations]

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

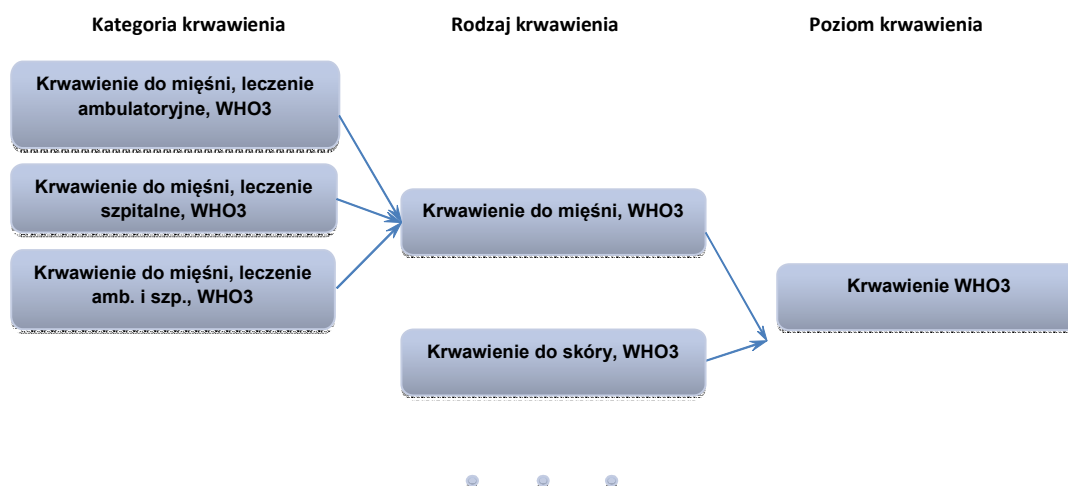
[Redacted text block]

Koszt krwawienia, zgodnie z metodyką przyjętą w poprzedniej wersji analizy [1], oddzielnie dla krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 został obliczony w trzech krokach:

1. dla każdej z elementarnych kategorii związanej z krwawieniami obliczono średni łączny koszt terapii przez przypisanie oszacowanym, zużytym zasobom (dane z badania ankietowego) odpowiednich kosztów jednostkowych,
2. w obrębie każdego rodzaju krwawienia, oddzielnie dla krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4, wyznaczono średni koszt leczenia (średnia ważona była odsetkiem pacjentów leczonych w poszczególnych trybach – „ambulatoryjne”, „szpitalne”, „ambulatoryjne i szpitalne”),
3. obliczono średni koszt krwawień, ważony odsetkiem pacjentów, u których występują poszczególne rodzaje krwawień (oddzielnie dla krwawień stopnia WHO 3 oraz WHO 4).

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w pliku obliczeniowym dołączonym do niniejszego dokumentu. Metodologię przeprowadzonych obliczeń przedstawiono poniżej (Rysunek 1), zaś koszty jednostkowe świadczeń przyjęte w obliczeniach przedstawiono w aneksie (rozd. A.4).

Rysunek 1.
Metodologia obliczania kosztów krwawień



3.7.3.2. Podsumowanie wartości kosztów uwzględnionych w analizie

Średni koszt krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 oraz wagi i koszty leczenia poszczególnych rodzajów krwawień przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień w obrębie krwawienia danych stopni

Rodzaj krwawienia	WHO 3			WHO 4		
	Waga	Koszt NFZ	Koszt – NFZ + pacjent	Waga	Koszt NFZ	Koszt – NFZ + pacjent
Krwawienia do mięśni						
Krwawienia do skóry lub błon śluzowych						
Krwawienia śluzówkowe						
Krwawienia wewnątrzczaszkowe						
Krwawienia tkanek oka						
Krwiak opłucnej						
Krwiak osierdzia						
Krwiak otrzewnej						
Średni koszt krwawienia		2 340,92 zł	2 371,83 zł		5 296,90 zł	5 338,17 zł

Średni koszt krwawienia o stopniu ciężkości WHO 3 wynosi 2 340,92 zł z perspektywy NFZ i 2 371,83 zł z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, natomiast koszt krwawienia WHO 4 oszacowany został na 5 296,90 zł z perspektywy NFZ i 5 338,17 zł z perspektywy NFZ + pacjent.

3.7.4. Koszty leczenia powikłań po krwawieniach

Koszt leczenia powikłań po krwawieniach został obliczony jako koszt wystąpienia ewentualnego udaru w 5-letnim okresie następującym po wystąpieniu krwawienia wewnątrzczaszkowego. Koszt ten został rozłożony na okres 5 lat (dla tego okresu obliczone zostało prawdopodobieństwo wystąpienia udaru). Metodologia ta związana jest z przyjęciem, że koszt krwawienia wewnątrzczaszkowego odpowiada kosztom związanym z udarem. Ryzyko ponownego udaru w ciągu 5 lat po wystąpieniu takiego zdarzenia jest bardzo wysokie – 16,2% [64], natomiast przejście do stanu powikłania w modelu nie pozwala już na wystąpienie u chorego ponownego krwawienia (w tym także krwawienia, którego charakterystykę zestawiono z charakterystyką udaru). W związku z powyższym ograniczeniem zdecydowano się koszt związany z ewentualnym udarem rozłożyć w czasie i uwzględnić w modelu w postaci stałego kosztu przypisanego do każdego kolejnego cyklu, jaki pacjent pozostaje w stanie powikłania. Założono, że koszt ponoszony w związku z udarem odpowiada kosztowi tego zdarzenia opisanemu w rozdziale poświęconym krwawieniom wewnątrzczaszkowym (rozd. A.4.2.2) i że jest on ponoszony w połowie 5-letniego okresu, dla którego obliczane jest ryzyko zdarzenia. Koszt ten został rozłożony na liczbę cykli odpowiadającym okresowi 2,5 lat (połowa okresu charakteryzującego się podwyższonym ryzykiem udaru) i odpowiednio zdyskontowany.

Wynik obliczeń w postaci kosztu na 1 cykl ponoszonego przez płatnika w związku z terapią pacjentów w stanie powikłania zamieszczony został w tabeli poniżej (Tabela 38). Koszt ten naliczany jest w każdym cyklu, w którym pacjent pozostaje w stanie powikłania (tj. do zgonu pacjenta).

Tabela 38.
Koszt powikłań w modelu

Koszt stanu powikłania / cykl
53,07 zł

3.7.5. Koszty monitorowania leczenia

Charakter i liczba świadczeń realizowanych w związku z prowadzeniem terapii w programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ELT i ROM określone zostały na podstawie aktualnego programu lekowego dla ELT u pacjentów z ITP po nieskutecznej SPL [2], natomiast charakter i liczbę świadczeń pacjentów stosujących BSC określono zgodnie z założeniami przyjętymi w poprzedniej wersji analizy [1].

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

W przypadku ROM droga podania sugeruje możliwość większej częstości wizyt pacjentów, niż ma to miejsce w przypadku ELT podawanego doustnie. W analizie przyjęto konserwatywne założenie o braku zróżnicowania kosztów obsługi programu lekowego pomiędzy ELT i ROM.

W przypadku pacjentów objętych BSC założono, że monitorowanie leczenia ogranicza się do jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie. Założenie to zgodne jest z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów w 2009 roku [21]. Zgodnie z założeniami poprzedniej wersji analizy [1] przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek we krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę).

Koszty świadczeń wyznaczono zgodnie z taryfikatorem przedstawionym w obowiązujących zarządzeniach (Zarządzenie Nr 98/2018/DGL [8] oraz Zarządzenia 64/2018/DSOZ [5]). Cenę punktu z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej ustalono na podstawie wyceny punktu dla świadczeń w zakresie hematologii określonej w oparciu o dane prezentowane w Informatorze o umowach za rok 2018.

Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w obliczeniach wydatków związanych kontynuacją leczenia i monitorowaniem efektów terapii zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt jednostkowe świadczeń rozliczanych w związku kontynuacją leczenia i monitorowaniem efektów terapii

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
ELT / ROM				
5.08.06.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł
BSC				
5.01.01.2000002	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,08 zł*	35,64 zł

* wycena punktu dla świadczeń w zakresie hematologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 02.07.2018)

3.8. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 40.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość / opis				
		Wyniki kliniczne		Wyniki ekonomiczne		
0	Stopy dyskontowe	Wyniki kliniczne		Wyniki ekonomiczne		
1		3,5%	5,0%			
0	Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ				
2		Perspektywa NFZ + pacjent przy uwzględnieniu współpłacenia za leki				
0	Horyzont czasowy	Dożywotni				
3		24 tygodnie				
0	Efektywność ELT i BSC w 1. cyklu	Wyniki kliniczne		Wyniki ekonomiczne		
4		[czarna klatka]		[czarna klatka]		
0	Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		dowolny	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]

Scenariusz	Parametr	Wartość / opis				
		Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
5		<40 lat	0,19%	0,00%	0,04%	0,00%
		40-60 lat	0,55%	0,00%	0,12%	0,00%
		>60 lat	8,25%	0,00%	5,29%	0,00%
0	Użyteczności	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie		Krwawienia lub powikłania	
		0,620	0,579		0,476	
6		0,836	0,818		0,386	
0	Krwawienie WHO 4 = krwawienie wewnątrzczaszkowe	Koszt krwawienia WHO 4		Odsetek powikłań po krwawieniu WHO 4		
		NFZ: 5 296,90 zł; NFZ + pacjent: 5 338,17 zł		3,02%		
7		NFZ: 10 365,55 zł; NFZ + pacjent: 10 365,55 zł		100%		
0	Utrata odpowiedzi na leczenie	Brak utraty odpowiedzi (poza wystąpieniem poważnych krwawień)				
8		Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami – 1% w każdym cyklu				
0	Dawka ELT	████████████████████				
9		DDD 50 mg				
0		4,73 µg				
10a		Dawka ROM na kg masy ciała	2,8 µg			
10b	5,9 µg					
0	Prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego	Odpowiedź na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie			
		0,3%	8,7%			
		11a	1,4%	14,3%		
11b		0%	33%			
0	Koszt BSC	RSS: 6 668,10 zł; bez RSS: 7 156,32 zł				
12a		RSS: 12 479,59 zł; bez RSS: 12 967,80 zł				
12b		RSS: 7 098,98 zł; bez RSS: 7 587,20 zł				
0	Koszt leczenia ratunkowego	5 837,84 zł				
13a		450,00 zł				
13b		28 258,63 zł				
0	Dopuszczalne linie terapii	Dopuszczalna tylko 1 linia terapii				
14a		Po niepowodzeniu – dopuszczalna 1 terapia BSC (nowe odpowiedzi)				
14b		Po niepowodzeniu – dopuszczalna 1 terapia BSC (nowe odpowiedzi)				

1) pp = poziom płytek;

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

W modelu przyjęto założenia opisane poniżej.

- Czas trwania cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie.
- Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu dla efektów zdrowotnych.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.
- Skuteczność interwencji uwzględnionych w analizie określono w oparciu o dane z badań uwzględnionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.
- Dawkowanie ELT i ROM określono zgodnie ze schematami w odnalezionych badaniach klinicznych, zaś dla BSC posłużono się danymi z odnalezionych opracowań przy uwzględnieniu dodatkowych założeń. Ze względu na schemat dawkowania i koszty leków stosowanych w ramach BSC założono, że koszty BSC naliczane są w pierwszym cyklu modelu.
- Schemat monitorowania terapii w ramach programów lekowych ustalony został na podstawie aktualnego programu lekowego dla ELT, schemat monitorowania dla BSC określono na podstawie danych uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów z dziedziny hematologii z roku 2009 [21].
- Schemat postępowania w przypadku wystąpienia krwawień, jaki opracowano w celu obliczenia kosztów związanych z powikłaniami małopłytkowości, oparty został na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród hematologów z roku 2009 [21].
- Prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień uzyskano z danych dostarczonych przez Zamawiającego [20] oraz publikacji uwzględnionych w analizie klinicznej.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego.
- Koszty procedur szpitalnych, diagnostyki i wizyt w poradniach specjalistycznych pochodzą z danych opublikowanych na stronach NFZ, koszty leków refundowanych pochodzą z wykazu leków refundowanych.
- W scenariuszu podstawowym analizy założono, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami jest równe zero dla wszystkich analizowanych terapii.
- Założono, że wystąpienie krwawienia jest równoważne utracie odpowiedzi na leczenie.

- W scenariuszu podstawowym porównano schematy składające się z jednej linii leczenia, w analizie wrażliwości po niepowodzeniu terapii uwzględniono możliwość zastosowania jeszcze jednej lub dwóch linii leczenia o efektywności i kosztach BSC.

4.2. Zasada działania

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

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

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

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

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

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

a także efektem zdrowotnym:

- QALY,
- LY.

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

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

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

Charakterystyka implementowanych w modelu stanów zdrowia związanych z przebiegiem małopłytkowości zestawiona została w tabeli poniżej (Tabela 41). Uproszczoną wersję struktury prezentowanego modelu przedstawia Schemat 1 zamieszczony w rozdziale 2.2.

Tabela 41.
Charakterystyka stanów w modelu – definicje

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

4.3. Macierze przejść pomiędzy stanami w modelu

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

Wyjaśnienie użytych w macierzach skrótów zestawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Skróty wykorzystane w charakterystyce macierzy przejść

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

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

Tabela 43.
Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 3 cykle w modelu

Stany modelu	Leczenie - remisja	Leczenie – 1 cykl	Leczenie – 2 cykl	Leczenie – 3 cykl	Krwawienie	Powikłania	Zgon	Brak odpowiedzi/ Zmiana terapii
Leczenie -remisja	(1-pKS)*(1-pZT)	0	0	0	pKS*(1-pZT)	0	pZT	0
Leczenie – 1 cykl	pO1*(1-pZT)	0	(1-pO1)*(1-pKNS)*(1-pZT)	0	(1-pO1)*pKNS*(1-pZT)	0	pZT	0
Leczenie – 2 cykl	pO2*(1-pZT)	0	0	(1-pO2)*(1-pKNS)*(1-pZT)	(1-pO2)*pKNS*(1-pZT)	0	pZT	0
Leczenie – 3 cykl	pO3*(1-pZT)	0	0	0	(1-pO3)*pKNS*(1-pZT)	0	pZT	(1-pKNS)*(1-pO3)*(1-ZpT)
Leczenie – kolejny cykl	0	0	0	0	pKNS*(1-pZT)	0	pZT	(1-pKNS)*(1-pZT)
Krwawienie	0	0	0	0	pKNS*(1-pZT)*(1-pP)	(1-pZT)*pP	pZT	(1-pKNS)*(1-pZT)*(1-pP)
Powikłania	0	0	0	0	0	1-pZT	pZT	0
Zgon	0	0	0	0	0	0	1	0

Tabela 44.
Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 2 cykle w modelu

Stany modelu	Leczenie - remisja	Leczenie – 1 cykl	Leczenie – 2 cykl	Leczenie – 3 cykl	Krwawienie	Powikłania	Zgon	Brak odpowiedzi / Zmiana terapii
Leczenie -remisja	(1-pKS)*(1-pZT)	0	0	0	pKS*(1-pZT)	0	pZT	0
Leczenie – 1 cykl	pO1*(1-pZT)	0	(1-pO1)*(1-pKNS)*(1-pZT)	0	(1-pO1)*pKNS*(1-pZT)	0	pZT	0
Leczenie – 2 cykl	pO2*(1-pZT)	0	0	0	(1-pO2)*pKNS*(1-pZT)	0	pZT	(1-pKNS)*(1-pO2)*(1-pZT)
Leczenie – 3 cykl	0	0	0	0	0	0	0	0
Leczenie – kolejny cykl	0	0	0	0	pKNS*(1-ZpT)	0	pZT	(1-pKNS)*(1-pZT)
Krwawienie	0	0	0	0	pKNS*(1-pZT)*(1-pP)	(1-pZT)*pP	pZT	(1-pKNS)*(1-pZT)*(1-pP)
Powikłania	0	0	0	0	0	1-pZT	pZT	0
Zgon	0	0	0	0	0	0	1	0

Tabela 45.
Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 1 cykl w modelu

Stany w modelu	Leczenie – remisja	Leczenie – 1 cykl	Leczenie – 2 cykl	Leczenie – 3 cykl	Krwawienie	Powikłania	Zgon	Brak odpowiedzi/ Zmiana terapii
Leczenie -remisja	$(1-pKS)*(1-pZT)$	0	0	0	$pKS*(1-pZT)$	0	pZT	0
Leczenie – 1 cykl	$pO1*(1-pZT)$	0	0	0	$(1-pO1)*pKNS*(1-pZT)$	0	pZT	$(1-pO1)*(1-pKNS)*(1-pZT)$
Leczenie – 2 cykl	0	0	0	0	0	0	0	0
Leczenie – 3 cykl	0	0	0	0	0	0	0	0
Leczenie – kolejny cykl	0	0	0	0	$pKNS*(1-pZT)$	0	pZT	$(1-pKNS)*(1-pZT)$
Krwawienie	0	0	0	0	$pKNS*(1-pZT)*(1-pP)$	$(1-pZT)*pP$	pZT	$(1-pKNS)*(1-pZT)*(1-pP)$
Powikłania	0	0	0	0	0	1-pZT	pZT	0
Zgon	0	0	0	0	0	0	1	0

4.4. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 46).

Tabela 46.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Opis	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Model	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Analiza	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parametry	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Analiza”.
Koszty	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
Dane źródłowe - efektywność	Zestawienie danych dotyczących efektywności interwencji uwzględnionych w analizie.
Dane źródłowe - krwawienia	Zestawienie danych źródłowych dotyczących występowania krwawień.
Tablice trwania życia	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia.
Użyteczności	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Wyniki deterministyczne	Zestawienie wyników analizy.
Wyniki	Zestawienie szczegółowych wyników analizy deterministycznej i PSA.
Wyniki PSA	Przedstawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci graficznej.

Arkusz *Analiza*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 4 sekcje, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Terapia* – umożliwia ustalenie sposobu dawkowania leków.
- *Kohorta* – umożliwia zmianę charakterystyki początkowej pacjentów.
- *Parametry kosztów* – umożliwia zmianę wartości podstawowych parametrów kosztowych.
- *Dodatkowe parametry* – umożliwia wybór typu analizy oraz zmianę założeń wpływających na przechodzenie pacjentów pomiędzy stanami w modelu:
 - Typ analizy:
 - Analiza kosztów-konsekwencji / analiza kosztów-użyteczności,
 - Analiza minimalizacji kosztów (tylko dla porównania ELT vs ROM),

- Efektywność ELT / BSC (umożliwia zmianę prawdopodobieństwa odpowiedzi w pierwszym cyklu modelu; patrz rozdz. 3.2.1.1, 3.2.1.2):
 - Analiza podstawowa – odpowiedź na leczenie w pierwszym cyklu na podstawie danych dla populacji bez SPL w przypadku ELT i po SPL w przypadku BSC,
 - Analiza wrażliwości – odpowiedź na leczenie w pierwszym cyklu na podstawie danych dla pacjentów po SPL w przypadku ELT i bez SPL w przypadku BSC.
 - Krwawienia WHO4 (wpływa na prawdopodobieństwo powikłań po krwawieniu):
 - Zgodnie z wynikami ankiety,
 - Wyłącznie krwawienia wewnątrzczaszkowe – założono, że wszystkie krwawienia stopnia WHO4 to krwawienia wewnątrzczaszkowe.
 - Utrata odpowiedzi:
 - Pacjenci nie tracą odpowiedzi na leczenie,
 - Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na cykl 1%.
 - Maksymalna liczba terapii – określa, ile jest możliwych linii terapii w sekwencji leczenia (maksymalnie 3 linie terapii).
- *Dane źródłowe* – umożliwia wybór źródeł danych do parametrów wejściowych modelu.
 - *Analiza* – umożliwia zmianę parametrów technicznych modelu (dyskontowanie, horyzont czasowy, próg opłacalności, liczba symulacji w PSA).

5. Wyniki dla porównania ELT vs BSC

5.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

5.1.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted content]

Tabela 47.
Wyniki analizy podstawowej – Eltrombopag vs BSC – z uwzględnieniem RSS

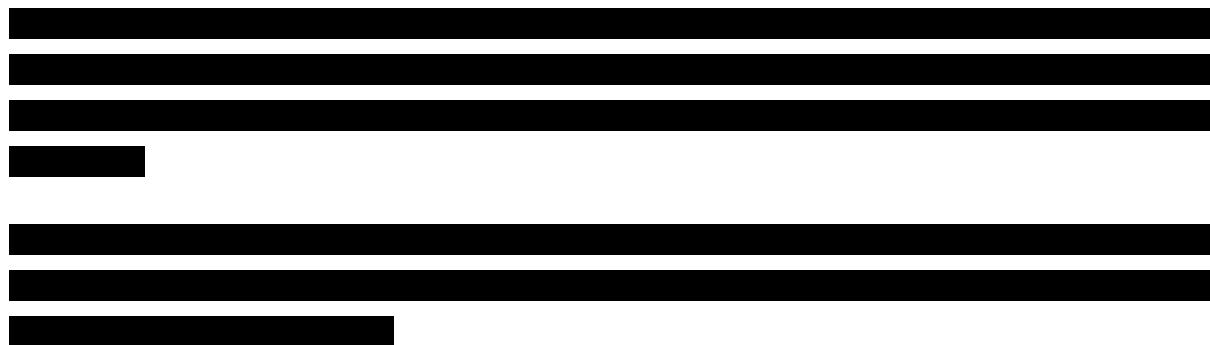
Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	BSC [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite (zł)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ICUR (QALY) (zł)			[Redacted]
ICER (LY) (zł)			[Redacted]

[Redacted content]

Tabela 48.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs BSC, z RSS

Kategoria	Cena za mg	Cena za op. 28 x 50 mg	Cena za op. 28 x 25 mg
Cena progowa (ICUR)			

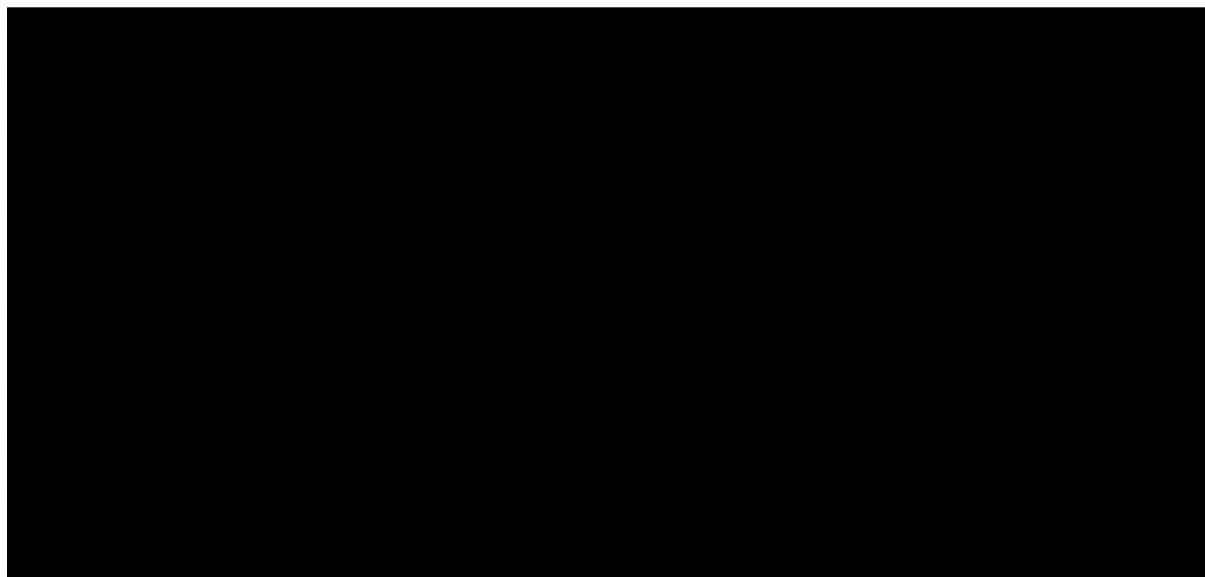
5.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości



Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – z uwzględnieniem RSS



Wykres 2.
Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – z uwzględnieniem RSS



5.1.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – z uwzględnieniem RSS

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa / mg [zł]
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	
Podst.	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
1	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
4	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
5	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
6	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
7	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
8	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
9	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
11a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
11b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
12a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
12b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
13a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa / mg [zł]
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	
13b										
14a										
14b										

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

5.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

Tabela 50.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs BSC – bez uwzględnienia RSS

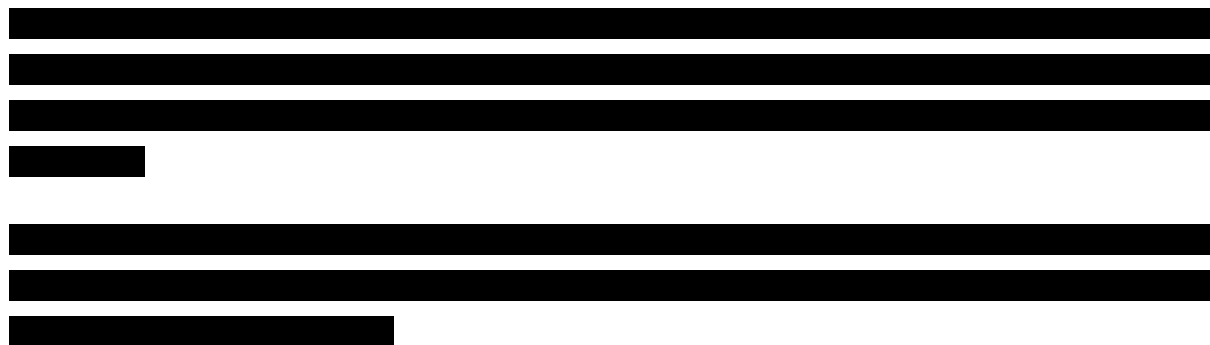
Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	BSC [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite (zł)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ICUR (QALY) (zł)			[Redacted]
ICER (LY) (zł)			[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 51.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs BSC, bez RSS

Kategoria	Cena za mg	Cena za op. 28 x 50 mg	Cena za op. 28 x 25 mg
Cena progowa (ICUR)			

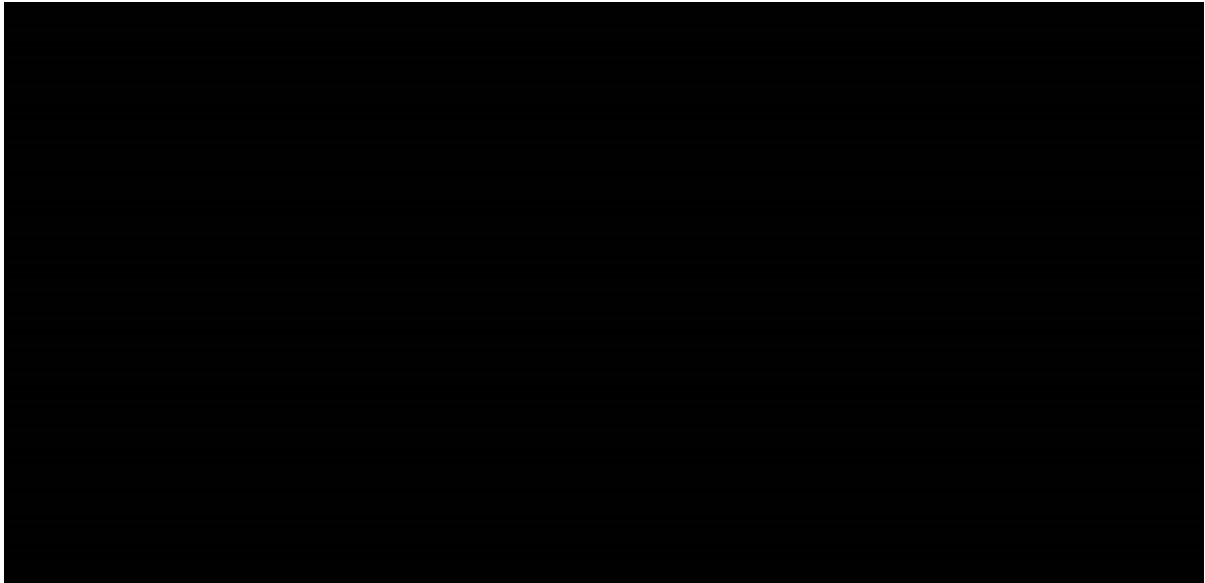
5.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości



Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – bez uwzględnienia RSS



Wykres 4.
Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – bez uwzględnienia RSS



5.2.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

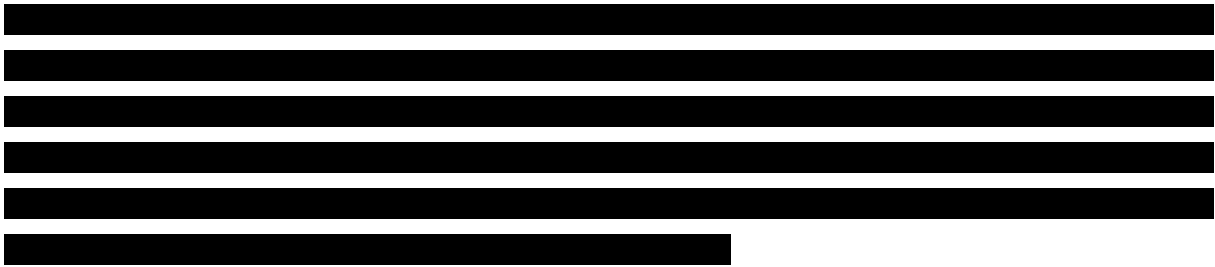


Tabela 52.
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – bez uwzględnienia RSS

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa / mg [zł]
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	
Podst.										
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
11a										

Wariant	Całkowite – ELT			Całkowite – BSC			Inkrementalne			Cena progowa / mg [zł]
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	
11b										
12a										
12b										
13a										
13b										
14a										
14b										

6. Wyniki dla porównania ELT vs ROM

6.1. Analiza kosztów konsekwencji

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

W ramach analizy zmienności wyników scenariusza podstawowego przeprowadzono dla każdej z interwencji 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz wartości QALY.

6.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.1.1.1. Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tabela 53.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – z uwzględnieniem RSS, CCA

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM [CI95%]
Koszty leków (zł)	[Redacted]	[Redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite (zł)	[Redacted]	[Redacted]
QALY	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM [CI95%]
CUR (QALY) (zł)	████	████
CER (LY) (zł)	████	████

Tabela 54.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS

Kategoria	Cena za mg	Cena za op. 28 x 50 mg	Cena za op. 28 x 25 mg
Cena progowa (CUR)	████	████	████

6.1.1.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS, CCA

Scenariusz	Całkowite – ELT			ROM			
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	Cena progowa / mg [zł]
Podst.	████	████	████	████	████	████	████
1	████	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████	████
8	████	████	████	████	████	████	████
9	████	████	████	████	████	████	████
10a	████	████	████	████	████	████	████
10b	████	████	████	████	████	████	████
11a	████	████	████	████	████	████	████
11b	████	████	████	████	████	████	████
13a	████	████	████	████	████	████	████
13b	████	████	████	████	████	████	████
14a	████	████	████	████	████	████	████
14b	████	████	████	████	████	████	████

[Redacted text block]

6.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

6.1.2.1. Analiza podstawowa

[Redacted text block]

Tabela 56.
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS, CCA

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM [CI95%]
Koszty leków (zł)	[Redacted]	[Redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite (zł)	[Redacted]	[Redacted]
QALY	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]
CUR (QALY) (zł)	[Redacted]	[Redacted]
CER (LY) (zł)	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 57.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS

Kategoria	Cena za mg	Cena za op. 28 x 50 mg	Cena za op. 28 x 25 mg
Cena progowa (CUR)			

6.1.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 58.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS, CCA

Wariant	Całkowite – ELT			ROM			
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	Cena progowa / mg [zł]
Podst.							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10a							
10b							
11a							
11b							
13a							
13b							
14a							
14b							

6.2. Analiza minimalizacji kosztów

W analizie klinicznej [15] w przeprowadzonym dodatkowo porównaniu pośrednim (charakteryzującym się niską wiarygodnością) wskazano na porównywalną skuteczność ELT i ROM we wszystkich analizowanych punktach końcowych. W przypadku uznania braku różnic skuteczności dla analizowanych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównywanych preparatów.

6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.2.1.1. Analiza podstawowa

Tabela 59
Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – z uwzględnieniem RSS, CMA

Kategoria	Eltrombopag [CI95%]	ROM [CI95%]	Różnica ELT vs ROM
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 60.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS

Kategoria	Cena za mg	Cena za op. 28 x 50 mg	Cena za op. 28 x 25 mg
Cena progowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.1.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla rozważanego wariantu obliczeń (Tabela 61).

Scenariusz	Koszty – ELT (zł)	Koszty - ROM (zł)	Różnica (zł)	Cena progowa / mg (zł)
10b	██████	██████	██████	██████
11a	██████	██████	██████	██████
11b	██████	██████	██████	██████
13a	██████	██████	██████	██████
13b	██████	██████	██████	██████
14a	██████	██████	██████	██████
14b	██████	██████	██████	██████

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji porównano wyniki uzyskane w analizie (dane w LY lub QALY) do wyników uzyskanych w innych publikacjach, w których modelowany był przebieg przewlekłych postaci ITP w populacji osób dorosłych. Danych do porównania – wyników LY lub QALY poszukiwano we wszystkich opracowaniach włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych. Tylko w 1 opracowaniu przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY. Zestawienie uzyskanych z tych opracowań danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Wyniki QALY – porównanie w ramach walidacji konwergencji

Publikacja (państwo)	Interwencja	Horyzont	QALY	LY	Stopa dyskontowa	Kohorta	Wyniki dla symulacji jak dla założeń publikacji*
Lee 2013 [81]	ELT vs ROM	dożywotni	ELT: 11,32; ROM: 12,08;	ELT: 13,97; ROM: 14,70	4%	50% pacjentów po SPL, 50% pacjentów nie miało SPL	QALY: ELT: 12,79; ROM: 12,80; LY: ELT: 15,94; ROM: 15,94
Tremblay 2017 [82]	ELT vs ROM	dożywotni	ELT: 18,81; ROM: 18,80	ELT: 22,53; ROM: 22,45	1,5%	x	QALY: ELT: 18,47; ROM: 18,49; LY: ELT: 23,43; ROM: 23,45

* stopa procentowa=4%, użyteczności z publikacji Szende 2010; horyzont dożywotni, 2 dodatkowe terapie stosowane po niepowodzeniu leczenia, kohorta 65% kobiet, wiek 52 lata

Wyniki uzyskane za pomocą modelu wydają się nie odbiegać zasadniczo od rezultatów pozostałych analiz uwzględnionych w walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, które pozwoliłyby na porównanie wyników modelowania (częstości występowania poważnych krwawień lub zgonu w modelu) z bezpośrednimi danymi

empirycznymi przebiegu leczenia małopłytkowości immunologicznej. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

8. Podsumowanie i wnioski

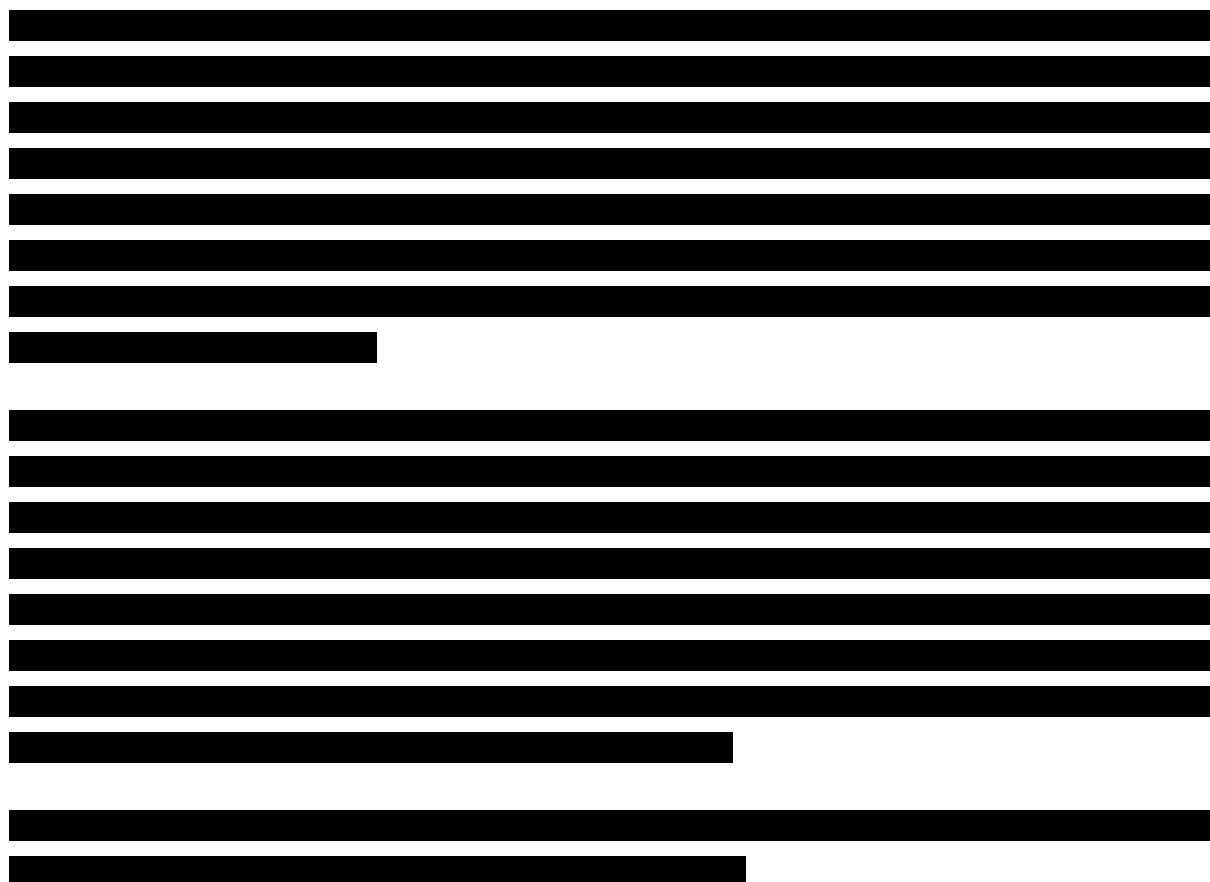
W podsumowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent są niemal identyczne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

8.1. Wyniki kliniczne

Leczenie z zastosowaniem eltrombopagu pozwala w przyjętym horyzoncie na uzyskanie 10,48 QALY, podczas gdy terapia BSC wiąże się z wynikami klinicznymi oszacowanymi na 9,52 QALY. Zastosowanie innowacyjnego leczenia pozwala więc na uzyskanie dodatkowo 0,95 QALY. Wyznaczona w analizie kosztów-konsekwencji wartość QALY dla romiplostymu to 10,49 QALY.

8.2. Wyniki ekonomiczne

Eltrombopag vs BSC



The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a comparison table between Eltrombopag and BSC, likely containing economic data such as costs, QALYs, and incremental costs per QALY.

Eltrombopag vs romiplostym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3. Wnioski

Eltrombopag vs BSC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Eltrombopag vs romiplostym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9. Ograniczenia

Efektywność terapii

- Ze względu na brak badań z porównaniem bezpośrednim oraz brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego porównanie ELT z ROM przeprowadzone zostało jako analiza kosztów-konsekwencji oraz analiza minimalizacji kosztów.
- Badania uwzględnione w analizie klinicznej przeprowadzone zostały w relatywnie krótkim okresie czasu, co wpływa na niepewność ekstrapolacji danych.
- W poszczególnych odnalezionych badaniach w sposób odmienny definiowana była odpowiedź na leczenie. Wyznaczona na podstawie przyjętych uproszczeń efektywność analizowanych interwencji może być obciążona pewnym błędem i ewentualne różnice w faktycznej skuteczności analizowanych leków mogą potencjalnie znacznie zmieniać wyniki analizy.

Występowanie krwawień

- Do estymacji prawdopodobieństwa rozkładu wystąpienia krwawień posłużono się badaniami opartymi na drugorzędowym punkcie końcowym (poziom płytek we krwi) przeprowadzanych w populacji o różnych profilach stosowanych interwencji (w przypadku oszacowania prawdopodobieństwa w oparciu o opracowanie Cohen 2000 – również interwencji nieuwzględnionych w modelu – immunoglobuliny, splenektomii, itp.). Należy uwzględnić możliwość, że populacje chorych leczonych konkretnymi analizowanymi opcjami terapeutycznymi mogą różnić się pod względem częstości występowania krwawień od populacji, w oparciu o którą obliczane było prawdopodobieństwo poważnych krwotoków przy tych samych osiągniętych wartościach poziomu płytek we krwi.
- Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzone w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa krwawień prowadzone były w sposób niesystematyczny.
- W modelu nie uwzględniono krwawień w stopniach 1–2 skali WHO. Przyjęto, że krwawienia te nie wpływają w sposób znaczący na koszty terapii, a obniżona użyteczność stanu zdrowia związana z tymi krwawieniami jest już ujęta w ogólnej obniżonej użyteczności pacjentów z małopłytkowością.
- W przeprowadzonej analizie nie uwzględniono następujących rodzajów krwawień: krwawienia z rany pooperacyjnej, nadmiernej okołozabiegowej utraty krwi oraz krwawień pourazowych, niewspółmiernych do ciężkości urazu. W przypadku tych rodzajów krwawień, jako tryb postępowania zawsze (dla krwawień o stopniu ciężkości WHO 3 oraz WHO 4) wskazywane było leczenie szpitalne, przy czym nieznanie przyczyny zdarzenia krwotocznego uniemożliwia

przypisanie do niego odpowiedniej grupy JGP. Ponadto nie istnieje możliwość wyznaczenia częstości takich zdarzeń u pacjentów z ITP.

- Model nie umożliwia przejścia ze stanu powikłania do stanów innych niż zgon. W rzeczywistości, wpływ krwawienia na jakość życia chorego i ponoszone koszty po pewnym czasie może słabnąć, z drugiej strony, również u pacjentów w tym stanie mogą występować ponowne krwawienia. Ze względu jednak na niewielką grupę chorych, którzy przechodzą do stanu powikłania i relatywnie krótki czas przebywania w tym stanie (czas średni na pacjenta w modelu), założono upraszczająco, że pacjenci pozostają w nim aż do zgonu (albo końca założonego horyzontu analizy). Dodatkowo, metodologia obliczania kosztów leczenia tych powikłań uwzględnia wydatki ponoszone na ewentualne przyszłe zdarzenia krwotoczne, więc koszt tych zdarzeń jest, pośrednio, uwzględniony w modelu. Obniżona użyteczność tego stanu sprawia natomiast, że nie faworyzuje on pod względem jakości życia chorych z powikłaniami względem tych, u których występują krwawienia.
- Przyjęto koszt leczenia udaru, jako koszt leczenia (hospitalizacji i rehabilitacji) krwawień wewnątrzczaszkowych, ze względu na brak dokładnych danych dotyczących leczenia krwawień wewnątrzczaszkowych.

Działania niepożądane

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

Leczenie ratunkowe

- Częstość leczenia ratunkowego oparto na danych z analizy raportu HTA dla eltrombopagu przygotowanej dla NICE, przy czym bezpośrednio przedstawione w tej publikacji dane dotyczą jedynie państw z PKB per capita > 20 tys. £. Dla obliczenia prawdopodobieństwa zastosowania leczenia ratunkowego w populacji pacjentów w pozostałych regionach konieczne było zastosowanie dodatkowych obliczeń, w których nie wszystkie parametry mogły być określone precyzyjnie.
- Koszt leczenia ratunkowego określono na podstawie informacji o interwencjach doraźnych zastosowanych u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii opisanych przez lekarzy biorących udział w badaniu ankietowym Sequence z roku 2013. [REDACTED] Formalnie w badaniu RAISE, w którym scharakteryzowano zakres dostępnych interwencji ratunkowych, możliwe było zastosowanie jako leczenia ratunkowego zwiększenia dawki przyjmowanego leku (interwencja o niewielkim koszcie), jednak dane z tego badania, spójne z liczbą epizodów leczenia ratunkowego, które zostały wykorzystane w obliczeniach wskazują, że takie rozwiązania nie były

stosowane. Z drugiej strony, w analizie nie uwzględniono zróżnicowania na typ leczenia ratunkowego w zależności od poziomu płytek, przy którym leczenie to zostało zastosowane. Prawdopodobnie przy wyższym poziomie płytek we krwi można zastosować tańsze leczenie ratunkowe. Pominięcie tego rozróżnienia jest założeniem konserwatywnym w zakresie porównań z BSC i rytuksymabem, natomiast może przyczyniać się do faworyzowania rozważanej interwencji w porównaniu z romiplostymem.

Dawkowanie leków

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

Koszty terapii

- W przypadku romiplostymu wysokość refundacji oszacowano na podstawie danych z portalu internetowego *Medycyna Praktyczna*. W rzeczywistości cena preparatu w przypadku jego refundacji może być określona odmiennie.
- Koszty BSC oszacowano na podstawie rozpowszechnienia aktualnie stosowanych interwencji określonego w analizie wpływu na budżet. Oszacowanie kosztów BSC w analizie wpływu na budżet związane jest z szeregiem założeń, które stanowią ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności największy wpływ na koszt BSC ma założenie odnośnie czasu trwania terapii w kontekście wlewów immunoglobulin (najdroższa z analizowanych w ramach BSC interwencji).
- W analizie upraszczająco założono naliczanie kosztów BSC jedynie w pierwszym cyklu modelu. W rzeczywistości część interwencji może być stosowana jako terapia przewlekła.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono sekwencyjnego stosowania interwencji.

Użyteczności stanów zdrowia

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

10. Dyskusja

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

Podkreślić należy utrudnienia wynikające z niewielkiej liczby badań analizujących skuteczność terapii w ITP oraz z formy prezentowania danych w badaniach. Brak badań klinicznych porównujących ze sobą ELT i ROM nie pozwolił na przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności i profilu bezpieczeństwa tych terapii, brak spójnych definicji charakteryzujących odpowiedź w obrębie publikacji włączonych do analizy klinicznej [15] oraz istotne różnice w charakterystyce populacji w badaniach nie pozwoliły ponadto na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy tymi opcjami terapeutycznymi. Tym samym uniemożliwione zostało przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności dla porównania eltrombopagu z romiplostymem, które to porównanie, w kontekście innowacyjności obu wymienionych leków i w odniesieniu do ich niemal równoczesnego pojawienia się na światowych rynkach medycznych, wydaje się być szczególnie ważne i potrzebne.

Relatywnie niewielka liczba danych o efektywności eltrombopagu i romiplostymu zaważyła nie tylko na braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności dla tych substancji. Brak odpowiednich danych w zakresie częstości występowania powikłań stanął u podstaw przyjętego w analizie upraszczającego założenia o braku różnic pomiędzy częstością i ciężkością występowania działań niepożądanych. Należy z bardzo dużą ostrożnością potraktować to założenie. Choć w trakcie badań włączonych do analizy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy eltrombopagiem i placebo oraz pomiędzy romiplostymem a placebo, to fakt ten nie implikuje automatycznie braku różnic w występowaniu działań niepożądanych także pomiędzy eltrombopagiem a romiplostymem. Dodatkowo należy również wziąć pod uwagę, że pewne działania niepożądane związane z leczeniem dowolną z terapii mogą się ujawnić po dłuższym okresie jej stosowania.

Dodatkowego komentarza może wymagać ponadto charakterystyka uwzględnionej w modelu terapii standardowej. Wielość terapii stosowanych w przypadku przewlekłej małopłytkowości i wykorzystywanie w leczeniu pacjentów całkowicie indywidualnie opracowywanych schematów

leczenia z zastosowaniem preparatów, które nie są zarejestrowane w leczeniu małopłytkowości (rytuksymab, leki immunosupresyjne czy nawet eradykacja *Helicobacter Pylori*) znacznie komplikują zdefiniowanie aktualnie stosowanej w leczeniu małopłytkowości „terapii standardowej”. Trudności w opracowaniu rzetelnej charakterystyki opieki standardowej (obejmującej zarówno efektywność tej złożonej opcji terapeutycznej, jej profil bezpieczeństwa, jak i koszty leczenia), stanęły u podstaw upraszczającego założenia, że efektywność standardowej opieki medycznej odpowiada efektywności placebo w analizowanych badaniach. Przyjęcie tego założenia najprawdopodobniej powoduje, że implementowana w modelu skuteczność terapii BSC została zaniżona. Jednocześnie profil bezpieczeństwa faktycznie stosowanych terapii jest prawdopodobnie znacznie mniej korzystny niż profil bezpieczeństwa placebo. Możliwe działania niepożądane – np. działania niepożądane sterydoterapii bądź leków immunosupresyjnych obejmują tak poważne i kosztowne powikłania terapii jak cukrzyca, zaćma, jaskra, powikłania neurotoksyczne i wiele innych [9].

Komentując wyniki niniejszego opracowania, należy odnieść się do aktualnej sytuacji na rynku leków stosowanych w ITP w Polsce. Aktualnie eltrombopag finansowany jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. W przypadku, gdy u pacjenta zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, staje on przed brakiem alternatywnych, skutecznych interwencji. Obecnie u tych pacjentów lekarze zmuszeni są do opracowania indywidualnych schematów postępowania. Ograniczona skuteczność dostępnych opcji leczenia, stosowanych często poza wskazaniami (zwykle więc bez wiarygodnie udokumentowanej efektywności w analizowanym wskazaniu) dodatkowo komplikuje próby przewidzenia działania takiej terapii. Rozszerzenie populacji, w której eltrombopag będzie finansowany ze środków publicznych może odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby chorych, u których aktualnie eltrombopag nie jest finansowany.

Osobnego komentarza wymaga ponadto ocena kosztu terapii eltrombopagiem. Specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów. Związane jest to z koniecznością dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów. Znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków indukowane imperatywem zachowania podstawowych standardów ewidencji efektywności i bezpieczeństwa analizowanych leków przy utrudnieniach związanych z możliwościami włączenia odpowiednio licznych populacji sprawiają, że cena leków sierocych jest zwykle bardzo wysoka [83]. Z tego powodu, osiągnięcie poziomu opłacalności definiowanej jako 3 x PKB per capita /QALY dla nowego leku stosowanego w niewielkiej populacji jest bardzo mało prawdopodobne i również w niniejszej analizie w porównaniu eltrombopagu z BSC przyjęty próg opłacalności został wielokrotnie przekroczony. Jednocześnie jednak należy zauważyć, że w przypadku zastosowania leku w niewielkiej populacji [76] analiza opłacalności rozważanej terapii nie powinna przebiegać wyłącznie w oparciu o standardowe kryteria oceny. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Uzasadnienie wysokich kosztów terapii wesprzeć można odwołaniem do pozaekonomicznych aspektów refundacji. Finansowanie terapii chorób rzadkich lub

bardzo rzadkich, także pomimo ich nieopłacalności według standardowych kryteriów oceny jest realizacją postulatów równego dostępu do świadczeń medycznych i krokiem do zapewnienia porównywalnych standardów leczenia pacjentom z rzadko występującymi jednostkami chorobowymi i tym, u których występują bardziej powszechne schorzenia. Ponadto wydaje się, że akceptacja społeczna dla finansowania leków sierocych również w sytuacji, gdy ich cena znacząco przewyższa standardowo akceptowalne koszty leków, jest wysoka i decyzje refundacyjne w zakresie terapii osób cierpiących na rzadkie schorzenia są w zgodzie z wartościowaniem, jakie społeczeństwo nadaje poszczególnym opcjom dystrybuowania środków finansowych w zakresie finansowania świadczeń medycznych [83].

Analizę kosztów poszczególnych terapii należy ponadto prowadzić równoległe z oceną wpływu finansowania danej technologii na budżet płatnika. Wysokie koszty leczenia innowacyjnym lekiem dotyczą tylko niewielkiej grupy pacjentów, zatem rzeczywisty wpływ na wydatki płatnika nie jest aż tak znaczny, jak można by wnioskować na podstawie samych inkrementalnych kosztów związanych z terapią.

Jednocześnie podkreślić należy, że koszt eltrombopagu jest zdecydowanie niższy od kosztu romiplostymu, co pozwala ocenić zastosowanie eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością samoistną, jako terapię wysoce opłacalną w kontekście porównania z alternatywną innowacyjną terapią. Jako ważną korzyść kliniczną w kontekście oceny opłacalności eltrombopagu należy podkreślić ponadto zmniejszenie o połowę częstości stosowania w grupie eltrombopagu leczenia ratunkowego w porównaniu z BSC.

11. Bibliografia

1. Analiza ekonomiczna. Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. HTA Consulting 2014 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/090/AW/090_AW_4_OT-4351-14_Revolade_maloplytkowosc_2014.06.05.pdf.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r) (28.11.2018).
3. Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html> (12.9.2018).
4. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (12.9.2018).
5. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (12.9.2018).
6. Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-422018dsoz,6758.html> (12.9.2018).
7. Zarządzenie Nr 73/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732018dsoz,6796.html> (29.11.2018).
8. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-982018dgl,6825.html> (29.11.2018).
9. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z przeciwwskazaniami do splenektomii. HTA Consulting 2018.
10. Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 40(4):843–849.
11. Charakterystyka produktu leczniczego - eltrombopag. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf.
12. EMA. ChPL Nplate (romiplostym). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf.
13. Charakterystyka produktu leczniczego - romiplostym. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf.
14. Opinia nr 40/2018 z dnia 11 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT 2018 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/167/REK/Rdtl_40_2018_MabThera.pdf.
15. ██████████ Analiza kliniczna. Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z przeciwwskazaniami do splenektomii. HTA Consulting 2018.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o

- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (5.12.2012).
17. (2013) Terapia pacjentów z małopłytkowością, po nieskutecznej splenektomii. Raport dla firmy HTA Consulting przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o.o.
 18. Cummins E, Fielding S, Scott N, Rothnie K, Crowther M, Fraser C, Brazzelli M. (2012) Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal.
 19. NICE TA293. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/resources/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82600731710917>.
 20. Dane dostarczone przez Zamawiającego.
 21. (2009) Leczenie małopłytkowości samoistnej. Raport dla firmy HTA Consulting przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o.o.
 22. (2017) Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2016 rok. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/bip/dzialalnosc_nfz/sprawozdania_z_dzialalnosci_nfz/sprawozdanie_z_dzialalnosci_nfz_za_2016_rok.pdf.
 23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (13.12.2018).
 24. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> (29.11.2018).
 25. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. (2000) The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 160(0003-9926 (Linking)):1630–1638.
 26. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. (2010) Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin* 26(0300-7995 (Linking)):1893–1903.
 27. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB. (2017) Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 130(23):2527–2536.
 28. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dane GUS. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
 29. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dane GUS. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>.
 30. Krawczuk M, Redlarski G, Siebert J, Pałkowski A, Tojza PM, Rzyman G. (2017) Analiza dokładności formuł do wyznaczania powierzchni ciała człowieka. *Modelowanie Inżynierskie* (62):56–61.
 31. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM. (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 357(22):2237–2247.
 32. Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13747/62140/62140.pdf>.
 33. Raport FDA. Medical Review - Promacta (eltrombopag). Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P1.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P2.pdf.
 34. Raport EMA. CHMP Assessment report for Revolade (eltrombopag). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf.
 35. Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2013) Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 24(3):284–296.
 36. Tarantino MD, Fogarty PF, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2010) Hemostatic Challenges In Patients Treated with Eltrombopag. *Blood* 116(21):2511.
 37. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. (2014) Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets* 25(1):55–61.
 38. Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, Bakshi K, Bailey CK, Brainsky A. (2011) Efficacy and Safety of Eltrombopag in Elderly Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: Analysis of Five Clinical Trials. *Blood* 118(21):3294.

39. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Vasey S, Aivado M, Brainsky A. (2009) Thromboembolic events observed in eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 114(22):2423.
40. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2010) Incidence of thromboembolic events across eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 116(21):70.
41. Cooper N, Wong R, Brainsky A, Bailey CK. (2011) Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood* 118(21):1164.
42. Maddrey WC, Cheng G, Khelif A, Wroblewski SL, Brainsky A. Evaluation of Hepatobiliary Parameters During Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 114(22):2410.
43. Raport GSK. TRA100773A - Revolade (eltrombopag).
44. (2016) Raport EMA. Assessment report EMEA/H/C/001110/II/0023 - Revolade (eltrombopag). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001110/WC500204519.pdf.
45. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. (2009) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373(9664):641–648.
46. Raport GSK. TRA100773B - Revolade (eltrombopag).
47. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. (2011) Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377(9763):393–402.
48. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Stone NL. (2009) A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 7(Suppl 2):25.
49. Stasi R, Meyer O, Vasey S, Brainsky A. (2010) Effect of individualized eltrombopag dosing on platelet response in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica* 95(s2):77.
50. Stasi R, Cheng G, Saleh MN, Bussel J, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL. (2009) Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the RAISE study. *Haematologica* 94(s2):91.
51. Pabinger I, Marcher C, Khelif A, Vasey S, Brainsky A. (2010) Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/ul. *Haematologica* 95(s2):74–75.
52. Saleh MN, Bussel JB, Meyer O, Frederiksen H, Johnni D, Aivado M, Brainsky A. (2009) Results of bone marrow examinations in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag. *Blood* 114(22):1326.
53. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2010) Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP in the RAISE study. *Blood* 116(21):2512.
54. Olney HJ, Fogarty P, Tarantino M, Meyer O, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. Efficacy of Eltrombopag In Splenectomized Versus Nonsplenectomized Patients with Chronic ITP In the RAISE Study. *American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting and Exposition*; 7.12 2010; Orland, FL, USA. .
55. Psaila B, Bussel JB, Linden MD, Babula B, Li Y, Barnard MR, Tate C, Mathur K, Frelinger AL, Michelson AD. (2012) In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: no evidence of platelet activation. *Blood* 119(17):4066–4072.
56. Raport GSK. TRA102537 - Revolade (eltrombopag).
57. Raport ClinicalTrials. NCT00370331 - Revolade (eltrombopag).
58. Haselboeck J, Pabinger I, Ay C, Koder S, Panzer S. (2012) Platelet activation and function during eltrombopag treatment in immune thrombocytopenia. *Ann. Hematol.* 91(1):109–113.
59. RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00370331?term=NCT00370331&rank=1§=X78a56>.
60. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. (2013) Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br. J. Haematol.* 160(4):538–546.
61. Kovaleva L, Pustovaya E, Safonova T, Ryadnenko A, Kolosova E. (2011) Clinical statistics and effectiveness of different treatments od idiopathic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii Arkhiv* 83(4):61–65.
62. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, Wolf JTM de, Bourgeois E, Guthrie TH, i in. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371(9610):395–403.
63. Center for Drug Evaluation and Research - FDA. Statistical Review - application number 125268 (romiplostim). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_StatR.pdf.

64. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CDA, Heuschmann PU. (2009) Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80(9):1012–1018.
65. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ. (2011) Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health* 14(1098-3015 (Linking)):90–96.
66. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. (2008) Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Current Medical Research and Opinion* 24(10):2767–2776.
67. Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. (2012) Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. *J Med Econ* 15(1369-6998 (Linking)):313–331.
68. Arnold DM, Tinmouth AT, Iskedjian M, Gafni A, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. (2009) Eliciting Health State Utilities for Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: Results of a General Public-based Time Trade-Off Survey. PSY38. ISPOR 12th Annual European Congress, Paris, France.
69. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. (2008) Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 83(2):150–154.
70. Zhou Z, Yang L, Chen Z, Chen X, Guo Y, Wang X, Dong X, Wang T, Zhang L, Qiu Z, Yang R. (2007) Health-related quality of life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China. *Eur. J. Haematol.* 78(6):518–523.
71. Suvajdzic N, Zivkovic R, Djunic I, Vidovic A, Markovic O, Marisavljevic D, Tomin D, Elezovic I, Pekmezovic T. (2014) Health-related quality of life in adult patients with chronic immune thrombocytopenia in Serbia. *Platelets* 25(6):467–469.
72. Khelif A, Saleh MN, Salama A, Portella M do SO, Duh MS, Ivanova J, Grotzinger K, Roy AN, Bussel JB. (2018) Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study. *Am. J. Hematol.*
73. Brazier J, Roberts J, Deverill M. (2002) The estimation of a preference-based measure of health from the SF-6D. *Journal of Health Economics* (21):271–292.
74. Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, Williamson A, Mazonson P. (1996) Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. *Int J Technol. Assess. Health Care* 12(0266-4623 (Linking)):436–449.
75. Medycyna Praktyczna - Indeks leków. Romiplostim. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=4715&phrase=Nplate>.
76. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z przeciwwskazaniami do splenektomii. HTA Consulting 2018.
77. Indeks ATC/DDD. WHO 2018. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02BX&showdescription=no.
78. Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallard J-F, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand J-M, Lefrere F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, i in. (2011) Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 118(16):4338–4345.
79. (2012) Nplate und Revolade als Therapieoptionen bei ITP. *Therapie info. Information für Vertragsärztinnen und Ärzte* 25(1):14–15.
80. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. (2009) Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113(10):2161–2171.
81. Lee D, Thornton P, Hirst A, Kutikova L, Deuson R, Brereton N. (2013) Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. *Appl. Health Econ Health Policy* 11(1175-5652 (Linking)):457–469.
82. Tremblay G, Dolph M, Roy A, Neyra J, El Ouagari K, Forsythe A. (2017) A Canadian Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Assessing the Relative Value of with Eltrombopag Versus Romiplostim. *American Society of Hematology* 130(Suppl 1):3410.
83. Drummond M, Wilson D, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. (2007) Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 23(1):36–42.
84. Zlecenie MZ 074/2012 dotyczące eltrombopagu we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=199>.
85. Zlecenie MZ 090/2014 dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade. Dostęp: <http://bip.aotm.gov.pl/zlecenie-0902014/>.

86. Gernsheimer T. (2008) Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura: Epidemiology and pathophysiology of ITP. *European Journal of Haematology* 80:3–8.
87. Udary mózgu - rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Dostęp: http://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f_7e0e61e23e4e482a93a8a50d721c9552.pdf.
88. Członkowska A, Sarzyńska-Długosz I, Kwolek A, Krawczyk M. (2006) [Evaluation of needs in early post-stroke rehabilitation in Poland]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 40(6):471–477.
89. Przysada G, Guzik A, Wolan-Nieroda A, Walicka-Cupryś K, Drużbicki M. (2015) Wybrane metody w ocenie efektów rehabilitacji u pacjentów po udarze mózgu leczonych w oddziale rehabilitacji. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie* 13(3):212–222.
90. Bońkowski K, Klich-Rączka A. (2007) Ciężka niesprawność czynnościowa osób starszych wyzwaniem dla opieki długoterminowej. *Gerontologia Polska* 15(3):97–103.
91. Kowalska J, Szczepańska-Gieracha J, Piątek J. (2010) Zaburzenia poznawcze i emocjonalne a długość pobytu osób starszych w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznicznym o Profilu Rehabilitacyjnym. *Psychogeriatrya Polska* 7(2):61–70.
92. Łętowska M. (2010) Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych w świetle nowych danych. *Journal of Transfusion Medicine* 3(4):.
93. Hryniewicz W, Kravanja M, Ozorowski T. (2012) Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. Narodowy Instytut Leków, Warszawa.
94. Taylor M. What is sensitivity analysis? Hayward Medical Communications.
95. Pannell D. (1997) Sensitivity analysis of normative economic models: theoretical framework and practical strategies. *Agricultural Economics* 16:139–152.
96. Membreno JH, Brown MM, Brown GC, Sharma S, Beauchamp GR. (2002) A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. *Ophthalmology* 109(12):2265–2271.
97. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, Ponikowski P, Anker SD. (2012) Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *European Journal of Heart Failure* 14(7):782–790.
98. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. (2010) Cost-effectiveness of Coronary CT Angiography versus Myocardial Perfusion SPECT for Evaluation of Patients with Chest Pain and No Known Coronary Artery Disease. *Radiology* 254(3):801–808.
99. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, García-García EG, Muciño-Ortega E, Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S. (2012) Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues* 1(2):211–217.
100. Mowatt G, Boachie C, Crowther M, Fraser C, Hernandez R, Jia X, Ternent L. (2009) Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal. *Health Technol. Assess.* 13 Suppl 2(1366-5278 (Linking)):63–68.
101. Arocho R, Northridge K, Rivera Hurtado R, Garcia Chavez J. (2011) PSY17 A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (Nplate®) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico. *Value In Health* 14:A1–A214.
102. Brosa M, Arocho R, Gutierrez L, Kutikova L. A Pharmacoeconomic Evaluation of Romiplostim (Nplate®) for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). ISPOR 13th Annual European Congress, Prague; 6–9 November, 2010.
103. Hanley R, Redmond S, Thompson G. (2010) PSY32 THE COST-EFFECTIVENESS OF ELTROMBOPAG FOR THE TREATMENT OF CHRONIC ADULT IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP) IN IRELAND. *Value in Health* 13(7):A466.
104. Vorobyev PA, Krasnova L, Borisenko O. (2011) PSY33 Clinical and Economic Analysis of Eltrombopag in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Context of Russian Health Care System. *Value in Health* 14(7):A416.
105. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. (2012) Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 30(1170-7690 (Linking)):483–495.
106. Boyers D, Jia X, Crowther M, Jenkinson D, Fraser C, Mowatt G. (2011) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). *Health Technol. Assess.* 15 Suppl 1(1366-5278 (Linking)):23–32.
107. Parrondo J, Grande C, Ibanez J, Palau J, Paramo JA, Villa G. (2013) [Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia]. *Farm.Hosp.* 37(1130-6343 (Linking)):182–191.
108. Lopez MF, Mingot ME, Valcarcel D, Vicente G V, Perrin A, Campos T I. (2015) [Cost-per-responder analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia in Spain]. *Med Clin (Barc)* 144(0025-7753 (Linking)):389–396.

109. Chiche L, Perrin A, Stern L, Kutikova L, Cohen-Nizard S, Lefrere F. (2014) [Cost per responder associated with romiplostim and rituximab treatment for adult primary immune thrombocytopenia in France]. *Transfus.Clin Biol* 21(1246-7820 (Linking)):85–93.
110. Brezina T, Klimes J, Dolezal T, Maskova H, Campioni M, Kutikova L. (2014) Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of Immune Thrombocytopenia (Itp) Patients In the Czech Republic. *Value Health* 17(1098-3015 (Linking)):A533.
111. Kikuchi K, Miyakawa Y, Ikeda S, Sato Y, Takebayashi T. (2015) Cost-effectiveness of adding rituximab to splenectomy and romiplostim for treating steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *BMC Health Serv.Res* 15(1472-6963 (Linking)):2.
112. Dos Santos RF, Vargas-Valencia JJ, Giannopoulou A, Campioni M. (2015) Cost-Effectiveness Analysis of Romiplostim for The Treatment of Adult Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (Itp) In Brazil. *Value Health* 18(1098-3015 (Linking)):A668.
113. Vargas-Valencia J, Garcia PJ. (2015) Cost-Effectiveness of Romiplostim As First-Line Primary Immune Thrombocytopenia (Itp) Treatment in Adult Splenectomised Patients Who are Refractory to Other Treatments and As Second-Line Itp Treatment in Adult Non-Splenectomised Patients Where Surgery is Contraindicated in Colombia. *Value Health* 18(1098-3015 (Linking)):A842.
114. Fust K, Parthan A, Li X, Sharma A, Zhang X, Campioni M, Lin J, Wang X, Zur R, Cetin K, Eisen M, Chandler D. (2018) Cost per response analysis of strategies for chronic immune thrombocytopenia. *Am J Manag Care* 24(8 Spec No.):SP294–SP302.
115. Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R. (2014) Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 30(1):129–130.
116. Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, Gleeson M, Danese M, Deuson R. (2012) A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin* 28(5):789–796.
117. Tremblay G, Dolph M, Bhor M, Elliott B. Cost consequence model comparing eltrombopag and romiplostim for adult patients with previously-treated chronic immune thrombocytopenia. ISPOR 22nd Annual International Meeting Boston, MA, USA, May, 2017.
118. Northridge K, Danese M, Deuson R. (2012) Comparing the Cost Per Treatment Success of Thrombopoietin Receptor Agonists to Watch & Rescue for the Treatment of Primary Adult Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) in the US. *American Society of Hematology* 120(21):4640.
119. NICE TA221. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE 2011 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/resources/romiplostim-for-the-treatment-of-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82600305088453>.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w ramach BSC.....	20
Tabela 2.	Źródła danych o efektach zdrowotnych	22
Tabela 3.	Źródła danych o kosztach jednostkowych przyjętych w analizie	24
Tabela 4.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	28
Tabela 5.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL).....	29
Tabela 6.	Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ELT.....	30
Tabela 7.	Charakterystyka skuteczności ELT badanie RAISE.....	31
Tabela 8.	Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie BSC.....	32
Tabela 9.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL).....	32
Tabela 10.	Odsetki pacjentów, którzy uzyskiwali poziom płytek we krwi powyżej 50 tys./ μ l - badanie Kuter 2008.....	33
Tabela 11.	Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek powyżej 50 tys./ μ l.....	34
Tabela 12.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów bez SPL (na podstawie analizy klinicznej [15])	35
Tabela 13.	Rodzaje krwawień w ITP skategoryzowane pod względem odsetków występowania i klasyfikacji ciężkości wg. WHO (wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów)	36
Tabela 14.	Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl – analiza podstawowa	37
Tabela 15.	Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl – analiza wrażliwości, scenariusz 5.....	37
Tabela 16.	Prawdopodobieństwo występowania powikłań po krwawieniach	38
Tabela 17.	Częstość wykorzystywania leczenia ratunkowego w zależności od odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów bez SPL.....	38
Tabela 18.	Użyteczności stanów zdrowia prezentowane w publikacji Sanz 2011.....	40
Tabela 19.	Użyteczności raportowane w publikacji Snyder 2008.....	40
Tabela 20.	Użyteczności stanów zdrowia w ITP prezentowane w badaniu Szende 2010.....	40
Tabela 21.	Użyteczności stanów zdrowia w ITP na podstawie publikacji Iskedjian 2012 oraz Arnold 2009.....	41
Tabela 22.	Zestawienie wartości użyteczności w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej określonych za pomocą kwestionariusza SF-36	42
Tabela 23.	Użyteczności wykorzystane w analizie Kunz 1996 [73].....	42
Tabela 24.	Użyteczności wykorzystane w publikacji Cohen 2000 [24].....	43
Tabela 25.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – analiza podstawowa	43
Tabela 26.	Wartości poziomów użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu – analiza wrażliwości, scenariusz 6.....	44
Tabela 27.	Koszty jednostkowe ELT	45
Tabela 28.	Koszt leczenia ELT / cykl.....	46
Tabela 29.	Romiplostym – charakterystyka i koszt opakowania	46
Tabela 30.	Tygodniowa dawka romiplostymu - dane	46
Tabela 31.	Romiplostym – oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok).....	47
Tabela 32.	Koszty leków na pacjenta.....	48
Tabela 33.	Całkowite koszty leków stosowanych w ramach BSC na pacjenta.....	49
Tabela 34.	Wybrane procedury u pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu nawrotu małopłytkowości	49
Tabela 35.	Świadczenia rozliczane w ramach leczenia ratunkowego – ceny jednostkowe.....	51

Tabela 36.	Średni koszt / podanie.....	51
Tabela 37.	Średnie koszty leczenia krwawień stopnia WHO 3 i WHO 4 i wagi poszczególnych rodzajów krwawień w obrębie krwawienia danych stopni.....	54
Tabela 38.	Koszt powikłań w modelu.....	55
Tabela 39.	Koszt jednostkowe świadczeń rozliczanych w związku kontynuacją leczenia i monitorowaniem efektów terapii.....	56
Tabela 40.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	56
Tabela 41.	Charakterystyka stanów w modelu – definicje.....	60
Tabela 42.	Skróty wykorzystane w charakterystyce macierzy przejść.....	61
Tabela 43.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 3 cykle w modelu.....	62
Tabela 44.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 2 cykle w modelu.....	62
Tabela 45.	Macierz przejścia dla terapii - dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź - 1 cykl w modelu.....	63
Tabela 46.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	64
Tabela 47.	Wyniki analizy podstawowej – Eltrombopag vs BSC – z uwzględnieniem RSS.....	66
Tabela 48.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs BSC, z RSS.....	67
Tabela 49.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – z uwzględnieniem RSS.....	68
Tabela 50.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs BSC – bez uwzględnienia RSS.....	70
Tabela 51.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs BSC, bez RSS.....	71
Tabela 52.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości - ELT vs BSC – bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 53.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – z uwzględnieniem RSS, CCA.....	74
Tabela 54.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS.....	75
Tabela 55.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS, CCA.....	75
Tabela 56.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS, CCA.....	76
Tabela 57.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS.....	77
Tabela 58.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS, CCA.....	77
Tabela 59.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – z uwzględnieniem RSS, CMA.....	78
Tabela 60.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS.....	78
Tabela 61.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – z uwzględnieniem RSS, CMA.....	79
Tabela 62.	Wyniki analizy podstawowej – eltrombopag vs romiplostym – bez uwzględnienia RSS, CMA.....	80
Tabela 63.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie ELT vs ROM, z RSS.....	80
Tabela 64.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – eltrombopag vs romiplostym – bez uwzględnienia RSS, CMA.....	80
Tabela 65.	Wyniki QALY – porównanie w ramach walidacji konwergencji.....	82
Tabela 66.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	103
Tabela 67.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	106
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Bibliotece Cochrane.....	106
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	108
Tabela 70.	Charakterystyka badań ankietowych dotyczących leczenia ITP wykorzystanych w analizie.....	110
Tabela 71.	Występowanie krwawień w zależności od poziomu płytek – dane źródłowe na podstawie RAISE i EXTEND (dane otrzymane od Zamawiającego).....	111
Tabela 72.	Rozkład krwawień względem ich stopnia ciężkości (dane otrzymane od Zamawiającego).....	111
Tabela 73.	Prawdopodobieństwa związane z krwawieniami - badania RAISE i EXTEND.....	111
Tabela 74.	Prawdopodobieństwo krwawień - badanie Cohen 2000.....	112
Tabela 75.	Świadczenia realizowane w trybie ambulatoryjnym.....	113
Tabela 76.	Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem krwawień.....	114

Tabela 77	Koszty hospitalizacji z powodu udaru mózgu	115
Tabela 78.	Koszty opieki po zakończeniu hospitalizacji	115
Tabela 79.	Łączny koszt leczenia udaru mózgu.....	116
Tabela 80.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	117
Tabela 81.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych - hospitalizacja	117
Tabela 82.	Koszt terapii preparatami przeciwkrwotocznymi.....	118
Tabela 83.	Koszt sterydoterapii.....	118
Tabela 84.	Koszt terapii antybiotykowej	119
Tabela 85.	Zestawienie parametrów modelu.....	121
Tabela 86.	Wartości i rozkłady parametrów modelu.....	123
Tabela 87.	Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych.....	126
Tabela 88.	Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	128

Spis wykresów

Wykres 1.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – z uwzględnieniem RSS.....	67
Wykres 2.	Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – z uwzględnieniem RSS.....	68
Wykres 3.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – bez uwzględnienia RSS	71
Wykres 4.	Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu eltrombopagu z BSC – bez uwzględnienia RSS.....	72

Spis rysunków

Rysunek 1.	Metodologia obliczania kosztów krwawień	53
Rysunek 2.	Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych	108
Rysunek 3.	Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	109

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 66.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku [2], skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [15]
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 oraz 5.1
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 oraz A.6
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5 oraz 5.1
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3 oraz 4.1.
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Dotyczy porównania ELT vs ROM, rozdz.5.1
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Dotyczy porównania ELT vs ROM, rozdz.5.1

Wymaganie	Rozdział
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 5 oraz 5.1
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 5.1
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2 oraz 3.6.1
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 2.13 oraz A.5.2
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1 oraz 3.6.1

Wymaganie	Rozdział
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów z populacji docelowej przeszukano bazę PubMed (w tym Medline) oraz Bibliotekę Cochrane. Przeszukanie przeprowadzono 28 października 2018 roku. Strategie wyszukiwania zastosowane w ww. bazach przedstawiono poniżej.

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 114 892
#2	Autoimmune Thrombocytopenia OR Autoimmune Thrombocytopenias OR ITP OR Autoimmune thrombocytopenic purpura OR Autoimmune thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic OR Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic OR Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic OR Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic OR Immune thrombocytopenic purpura OR Immune thrombocytopenic OR Thrombocytopenia, Autoimmune OR Thrombocytopenias, Autoimmune OR Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic OR Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic OR purpura, thrombocytopenic, autoimmune OR Disease, Werlhof's OR Werlhofs Disease OR Werlhof's disease OR Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	15 935
#3	#1 AND #2	350
Data wyszukania: 28.11.2018		

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Bibliotece Cochrane

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or 'cost benefit' or cost-consequences or 'cost consequences' or cost-minimisation or 'cost minimisation' or cost-minimization or 'cost minimization' or cost-effectiveness or 'cost effectiveness' or cost-utility or 'cost utility' or 'decision tree' or 'Markov model' or DES or 'discrete event simulation' or 'discrete-event simulation' or 'economic review' or 'cost analysis' or 'costs analysis' or 'pharmacoeconomic evaluation' or 'pharmacoeconomic model' or 'pharmacoeconomic models'	56 767
#2	Autoimmune Thrombocytopenia or Autoimmune Thrombocytopenias or ITP or Autoimmune thrombocytopenic purpura or Autoimmune thrombocytopenic Purpura or Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic or Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic or Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic or Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic or Immune thrombocytopenic purpura or Immune thrombocytopenic or Thrombocytopenia, Autoimmune or Thrombocytopenias, Autoimmune or Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic or Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic or purpura, thrombocytopenic, autoimmune or Disease, Werlhof's or Werlhofs Disease or Werlhof's disease or Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	865

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#3	#1 and #2	97
Data wyszukania: 28.11.2018		

Do przeglądu włączone zostały badania dotyczące dorosłych z ITP, którzy w ramach terapii przyjmowali ELT lub ROM (jako leki z tej samej grupy terapeutycznej). Pod uwagę wzięto publikacje, w których jako punkty końcowe zostały przyjęte efekty zdrowotne (wyrażone jako QALY, LY lub odpowiedź na leczenie) oraz koszty, przedstawione jako współczynniki całkowite lub inkrementalne. Uwzględnione zostały: analizy kosztów-efektywności, analizy minimalizacji kosztów, analizy kosztów-konsekwencji. Z analizy wykluczone zostały analizy odnoszące się wyłącznie do kosztów lub wyłącznie do efektów zdrowotnych/jakości życia.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 350 pozycji w bazie PubMed i 97 pozycji w bazie Cochrane. Po analizie abstraktów do analizy pełnotekstowej włączono 17 pozycji. Po analizie pełnych tekstów wykluczono 2 pozycje. Ostatecznie do analizy włączono 15 pozycji.

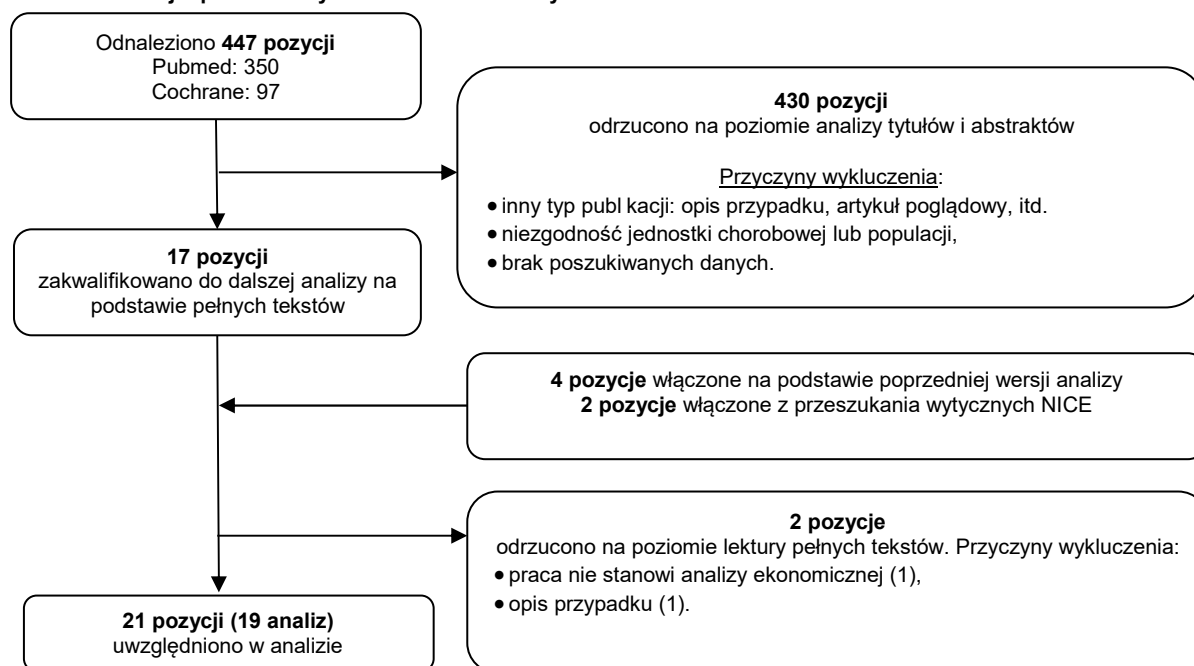
W kolejnym kroku przeszukania sprawdzono wytyczne i rekomendacje AOTMiT pod kątem pozycji uwzględniających stosowanie ELT w populacji docelowej. Odnaleziono dwa zlecenia (nr 074/2012 [84] oraz 090/2014 [85]), w których dołączone analizy ekonomiczne stanowiły poprzedniki niniejszego opracowania. Z tego względu pozycje te nie zostały włączone do niniejszej analizy.

Dodatkowo do przeglądu włączono 4 pozycje włączone do analizy w poprzedniej wersji niniejszego opracowania. Nie uwzględniono 2 pozycji włączonych w poprzedniej wersji analizy, ze względu na fakt, iż pozycje te nie uwzględniały efektów zdrowotnych analizowanych interwencji.

Finalnie do przeglądu włączono również opracowania NICE dotyczące oceny ELT i ROM w populacji pacjentów z ITP.

Kolejne etapy selekcji analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 2.
Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeszukano bazę PubMed (w tym Medline). Przeszukanie przeprowadzono dnia 28.11.2018 roku. Zaimplementowaną strategię przeszukania przedstawiono poniżej.

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	quality of life OR quality adjusted life year OR Qaly OR Qaly OR utility OR utilit* OR utilities OR disutility	516 655
#2	Autoimmune Thrombocytopenia OR Autoimmune Thrombocytopenias OR ITP OR Autoimmune thrombocytopenic purpura OR Autoimmune thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic OR Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic OR Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic OR Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic OR Immune thrombocytopenic purpura OR Immune thrombocytopenic OR Thrombocytopenia, Autoimmune OR Thrombocytopenias, Autoimmune OR Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic OR Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic OR purpura, thrombocytopenic, autoimmune OR Disease, Werlhof's OR Werlhofs Disease OR Werlhof's disease OR Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	15 935
#3	#1 AND #2	282
Data wyszukiwania: 28.11.2018		

Do przeglądu włączone zostały badania dotyczące dorosłych z ITP, w których opisane zostały wyniki badania jakości życia lub wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów. Pod uwagę wzięto miary EQ-5D, TTO oraz SF-36/SF-6D. Nie uwzględniono badań raportujących jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla ITP.

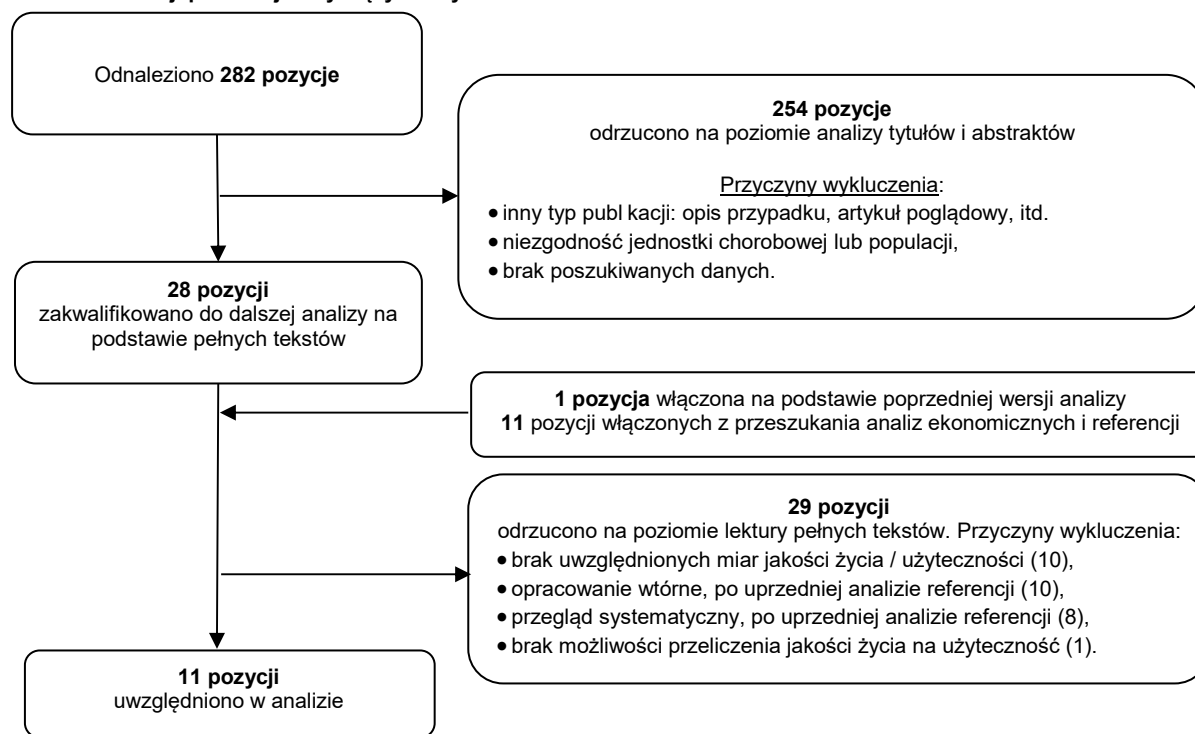
W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 282 pozycje. Po analizie abstraktów do analizy pełnotekstowej włączono 28 pozycji. Po analizie pełnych tekstów wykluczono 18 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 10 pozycji odnalezionych w pierwotnym przeszukaniu.

W kolejnym kroku przeszukania sprawdzono wytyczne i rekomendacje NICE dotyczące stosowania ELT i ROM w populacji pacjentów z ITP. Odnaleziono dwie pozycje, które włączono do analizy.

Dodatkowo do analizy włączono również relewantne referencje z opracowań wtórnych odnalezionych w trakcie przeszukania, jak również referencje z odnalezionych analiz ekonomicznych, w których uwzględniano użyteczności stanów zdrowia. Do analizy włączono również pozycje odnalezione w poprzedniej wersji niniejszej analizy, których nie odnaleziono w opisanym procesie wyszukiwania.

Kolejne etapy selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W analizie uwzględniono 11 pozycji, z czego 8 badań opisanych w 9 publikacjach stanowiło opracowania pierwotne, zaś pozostałe 2 pozycje to analiza ekonomiczna – publikacja Kunz 1996 [74] (nie została opisana w przeglądzie analiz ekonomicznych ze względu na brak TPO-RA jako interwencji ocenianej / komparatora) oraz model naturalnego przebiegu choroby – publikacja Cohen 2000 [25].

A.2. Badania ankietowe wykorzystane w analizie

Tabela 70.
Charakterystyka badań ankietowych dotyczących leczenia ITP wykorzystanych w analizie

Parametr	Badanie ankietowe 2009 [21]	Badanie ankietowe 2013 [17]
Populacja	Dorośli pacjenci z małopłytkowością samoistną	Pacjenci z ITP po stwierdzonej nieskuteczności splenektomii
Metodologia	Wywiady bezpośrednie	Wywiady bezpośrednie
Respondenci	50 lekarzy prowadzących leczenie dorosłych pacjentów z ITP, mających pod swoją opieką przynajmniej 10 takich pacjentów rocznie	10 lekarzy hematologów prowadzących leczenie pacjentów po nieskutecznej splenektomii
Ośrodki biorące udział w badaniu	-	10 ośrodków hematologicznych: Warszawa, Wrocław, Gdańsk, Łódź, Katowice, Kraków (2 ośrodki), Białystok, Poznań, Rzeszów
Termin przeprowadzenia badania	Listopad 2009	Listopad / grudzień 2013
Wykonawca	Sequence HC Partners Sp. z o.o.	Sequence HC Partners Sp. z o.o.

A.3. Częstość występowania krwawień – obliczenia dodatkowe

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

W kolejnych rozdziałach opisane zostały przyjęte metody obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień (w oparciu o dane z badań RAISE i EXTEND dostarczone przez Zamawiającego – rozdział A.3.1, w oparciu o wyniki opracowania Cohen 2000 – rozdział A.3.2). W scenariuszu podstawowym analizy obliczenia przeprowadzane są w oparciu o dane dostarczone przez Zamawiającego.

A.3.1. Obliczenia w oparciu o wyniki badań RAISE i EXTEND

W analizie podstawowej założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną odpowiada przeskalowanym o czas ekspozycji na ryzyko krwawienia odsetkom osób, u których wystąpiło krwawienie w zadanym stopniu ciężkości w badaniach RAISE i EXTEND. Dane o krwawieniach z tych badań uzyskano z danych dostarczonych przez Zamawiającego [20]. Dane dotyczące śmiertelności w przypadku wystąpienia krwawienia są założeniem analizy. Dane z badania EXTEND dotyczące rozkładu krwawień w zależności od stopnia ciężkości zaktualizowano o wyniki nowo opublikowane [27].

Poniżej przedstawiono dane źródłowe służące do wyznaczenia częstości krwawień.

Tabela 71.
Występowanie krwawień w zależności od poziomu płytek – dane źródłowe na podstawie RAISE i EXTEND (dane otrzymane od Zamawiającego)

Poziom płytek [tys./ μ l]	Tygodnie	Cykle	Krwawienia	Prawdopodobieństwo krwawienia/cykl
>50	■	■	■	■
<50	■	■	■	■

Wyniki dla całkowitej populacji badania, niezależnie od stosowanego leczenia i wykonania SPL

Tabela 72.
Rozkład krwawień względem ich stopnia ciężkości (dane otrzymane od Zamawiającego)

Krwawienie	EXTEND	RAISE	Skumulowane
WHO 3	■	■	■
WHO 4	■	■	■

Wyniki badania EXTEND zaktualizowano o nowo opublikowane dane

Zestawienie wartości prawdopodobieństw uzyskanych na podstawie opisanych wyżej danych zamieszczone zostały w tabeli poniżej.

Tabela 73.
Prawdopodobieństwa związane z krwawieniami - badania RAISE i EXTEND

Parametr	Poziom płytek [tys./ μ l]		Zgon w przypadku krwawienia
	<50	\geq 50	
Prawdopodobieństwo krwawienia: WHO3	■	■	■
Prawdopodobieństwo krwawienia: WHO4	■	■	■

A.3.2. Obliczenia na podstawie analizy Cohen 2000

Analiza Cohen 2000 [25] jest bardzo często cytowanym źródłem odnoszącym się do prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w populacji osób z małopłytkowością. Autorzy opracowania zestawili ze sobą występowanie krwotoków raportowane w badaniach z lat 1973–1998. Na podstawie zebranych przez siebie wyników i założonej przez autorów opracowania Cohen 2000 metodologii szacowania czasu spędzonego przez pacjentów w stanie, w którym liczba płytek we krwi jest niższa niż 30 tys./ μ l scharakteryzowane zostało ryzyko wystąpienia krwawień w populacji osób z małopłytkowością.

W publikacji Cohen wyznaczone zostało roczne prawdopodobieństwo wystąpienia krwotoków prowadzących do zgonu i wszystkich poważnych krwawień u osób, u których poziom płytek jest niższy niż 30 tys./ μ l w trzech przedziałach wiekowych. Zestawienie danych z tego badania i wartości prawdopodobieństwa wystąpienia krwawienia w ciągu cyklu czterotygodniowego obliczone na bazie tych danych zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 74). Prawdopodobieństwo wystąpienia

zdarzenia krwotocznego w ciągu 4 tygodni zostało obliczone przy założeniu, że wartość ta jest stała a ryzyko wystąpienia krwawienia w ciągu roku jest złożeniem odpowiedniej liczby ekspozycji na to ryzyko i odpowiada wartości opracowanej w ramach analizy w badaniu Cohen.

Tabela 74.
Prawdopodobieństwo krwawień - badanie Cohen 2000

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

Na potrzeby modelu założono, że obliczone w wyróżnionej publikacji Cohen 2000 prawdopodobieństwa odpowiadają prawdopodobieństwu wystąpienia krwawień w populacji osób z poziomem płytek we krwi niższym niż 50 tys./ μ l. Założenie to powoduje zawyżanie prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w analizowanej populacji. Przyjęto ponadto, że prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie jest równe 0. Na podstawie wyników badań dla ROM wydaje się jednocześnie, że oba upraszczające założenia – uwzględnienie wyników pacjentów z poziomem płytek niższym niż 30 tys./ μ l krwi w wyznaczaniu ryzyka krwotoku u pacjentów z poziomem płytek niższym niż 50 tys./ μ l krwi oraz przyjęcie zerowego ryzyka poważnego krwawienia u pacjentów z poziomem płytek wyższym niż 50 tys./ μ l wydają się być uzasadnione. [86]

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

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

A.4. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z leczeniem powikłań ITP (krwawień)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

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

A.5. Parametry modelu

A.5.1. Zestawienie parametrów używanych w modelu

Tabela 85.
Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Definicja
LiczbaSymulacji	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
LiczbaCykli	Liczba cykli w modelu
RodzajAnalizy	Opcja modelu wskazująca rodzaj przeprowadzonej analizy
TerapiaEPAG/ROM/BSC	Opcja w modelu wskazująca dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź w grupie ELT/ROM/BSC
OstatniaSymulacja	Liczba symulacji wykonanych podczas ostatniego użycia modelu
StopaEfekty	Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych
StopaKoszty	Stopa dyskontowa dla kosztu
LinieLeczenia	Dopuszczalna liczba linii leczenia
Wiek	Wiek kohorty
OdsetekKobiet	Odsetek kobiet w kohorcie
pRemisja1_E-PAG/ROM/BS C	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie ELT/ROM/BSC
pRemisja2_E-PAG/ROM/BS C	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie ELT/ROM/BSC
pRemisja3_E-PAG/ROM/BS C	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupie ELT/ROM/BSC
pKrwawieniaSWHO3	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek powyżej 50 tys. na μ l krwi
pKrwawieniaNSWHO3	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 3 – poziom płytek poniżej 50 tys. na μ l krwi
pKrwawieniaSWHO4	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek powyżej 50 tys. na μ l krwi
pKrwawieniaNSWHO4	Prawdopodobieństwo krwawienia w stopniu WHO 4 – poziom płytek poniżej 50 tys. na μ l krwi
pNawrot	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi
pZgonWHO3	Prawdopodobieństwo zgonu w wyn ku krwawienia w stopniu WHO 3
pZgonWHO4	Prawdopodobieństwo zgonu w wyn ku krwawienia w stopniu WHO 4
pPowiklaniaWHO3	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 3
pPowiklaniaWHO4	Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po krwawieniu w stopniu WHO 4
LeczenieRatunkoweBO	Prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie
LeczenieRatunkoweO	Prawdopodobieństwo leczenia ratunkowego u pacjentów z odpowiedzią na leczenie
KosztyLeczeniaEPAG	Koszty leku w terapii eltrombopagiem (1 cykl)
KosztyLeczeniaRom	Koszty leku w terapii romiplostymem (1 cykl)
KosztyLeczeniaBSC	Koszty leku w terapii standardowej (całkowity koszt leczenia)
KosztLeczeniaRatunkowego	Koszt leczenia ratunkowego (1 cykl)
KosztyKrwawieniaWHO3	Koszt krwawienia w stopniu WHO 3

Parametr	Definicja
KosztyKrwawieniaWHO4	Koszt krwawienia w stopniu WHO 4
KosztyPowiklania	Koszt powikłań po krwawieniu (1 cykl)
KosztyZgonKrwawienia	Koszt związany ze zgonem wyniku krwawienia
KosztyZgonTablice	Koszt związany ze zgonem niezwiązanym z małopłytkowością
KosztMonitorowanieELT	Koszt wizyty związanej z monitorowaniem terapii ELT
KosztMonitorowanieROM	Koszt wizyty związanej z monitorowaniem terapii ROM
KosztPoradaSpecjalistyczna	Koszt wizyty związanej z monitorowaniem terapii BSC
PunktHospitalizacja	Koszt punktu w leczeniu szpitalnym
PunktAmbulatoryjny	Koszt punktu w leczeniu ambulatoryjnym
StratyLeku	Uwzględnienie w obliczeniach niewykorzystanej części leku (dotyczy ROM)
Uzytecznosc1	Użyteczność 1. stanu w macierzy przejść w modelu (remisja choroby)
Uzytecznosc2	Użyteczność 2. stanu w macierzy przejść w modelu (1. cykl leczenia)
Uzytecznosc3	Użyteczność 3. stanu w macierzy przejść w modelu (2. cykl leczenia)
Uzytecznosc4	Użyteczność 4. stanu w macierzy przejść w modelu (3. cykl leczenia)
Uzytecznosc5	Użyteczność 5. stanu w macierzy przejść w modelu (kolejny cykl leczenia, brak remisji)
Uzytecznosc6	Użyteczność 6. stanu w macierzy przejść w modelu (krwawienia w stopniu WHO 3)
Uzytecznosc7	Użyteczność 7. stanu w macierzy przejść w modelu (krwawienia w stopniu WHO 4)
Uzytecznosc8	Użyteczność 8. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon z powodu krwawienia)
Uzytecznosc9	Użyteczność 9. stanu w macierzy przejść w modelu (powikłania po krwawieniach)
Uzytecznosc10	Użyteczność 10. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon niezwiązanym z małopłytkowością)
Uzytecznosc11	Użyteczność 11. stanu w macierzy przejść w modelu (zmiana terapii)
Uzytecznosc12	Użyteczność 12. stanu w macierzy przejść w modelu (zgon w poprzednich cyklach)

A.5.2. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu

W analizie – poza wybranymi elementami testowanymi w ramach jednokierunkowej analizie wrażliwości nie przedstawiono obliczeń dla granic zakresu zmienności poszczególnych parametrów. Zamiast tego, przedstawiono probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której wszystkie parametry łącznie są losowane z właściwych sobie rozkładów prawdopodobieństwa. Pozwala to na kompleksowe ujęcie wpływu niepewności parametrów analizy. Obliczenia dla granic zakresów zmienności w przypadku parametrów prawdopodobieństwa, dla których faktyczny zakres zmienności to przedział (0,1) lub kosztowych, dla których faktyczny zakres zmienności to przedział (0; ∞), są niezasadne. Z kolei obliczenia przy założeniu np. granic 95% przedziału ufności średniej, wskazywałyby na wyniki w sytuacjach dalekich od przeciętnej. Probabilistyczna analiza wrażliwości, jaka została przeprowadzona umożliwia ocenę niepewności parametrów w ich realnym (ocenianym na podstawie danych) zakresie zmienności bez konieczności wskazywania granic tego zakresu.

Tabela 86.
Wartości i rozkłady parametrów modelu

Parametr	Wartość deterministyczna (analiza podstawowa)	SD/wartość min-max	Rozkład	Uzasadnienie zakresu zmienności	
Wiek	49	4,9	Normalny	SD=10% wartości średniej (akceptowalna metodologią dla analiz ekonomicznych [94, 95], przykłady zastosowań: [96–99]).	
OdsetekKobiet	0,6600	0,0660	Beta		
pRemisja1_E-PAG	█	█	█		
pRemisja2_E-PAG	█	█	█		
pRemisja3_E-PAG	█	█	█	Przyjęto, że SD=10% wartości podstawowej.	
pRemisja1_Rom	0,5388	0,0539	Beta		
pRemisja2_Rom	0,3240	0,0324	Beta		
pRemisja3_Rom	0,1261	0,0126	Beta		
pRemisja1_SOC	0,0638	0,0064	Beta		
pRemisja2_SOC	0,0688	0,0069	Beta		
pRemisja3_SOC	0,0000	0,0000	Beta		
pKrwawieniaSWHO3	█	█	█		Rozkład wybrany standardowo dla obliczeń prawdopodobieństwa. SD=10% wartości średniej – dostępne dane nie umożliwiają określenie zakresu zmienności.
pKrwawieniaNSWHO3	█	█	█		
pKrwawieniaSWHO4	█	█	█		
pKrwawieniaNSWHO4	█	█	█		
pNawrot	0	0	-	Dane pozwalające na ocenę czasu trwania odpowiedzi są bardzo ograniczone, brak danych dla odpowiedzi zdefiniowanej zapisami programu. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z pNawrot=0,01	
pZgonWHO3	0,0000	0,0000	Beta	Wartości przyjęte na podstawie założeń dla modelu eltrombopagu dla NICE, brak danych umożliwiających określenie ich zmienności. Przyjęto SD=10% wartości średniej.	
pZgonWHO4	0,8000	0,0080	Beta		

Parametr	Wartość deterministyczna (analiza podstawowa)	SD/wartość min-max	Rozkład	Uzasadnienie zakresu zmienności
pPowiklaniaWHO3	0,0209	0,002	Beta	
pPowiklaniaWHO4	0,0302	0,003	Beta	Rozkład wybrany standardowo dla obliczeń prawdopodobieństwa. SD=10% wartości średniej – dostępne dane nie umożliwiają określenia zakresu zmienności.
LeczenieRatunkoweBO	0,0867	0,009	Beta	
LeczenieRatunkoweO	0,0028	0,000	Beta	
KosztyLeczeniaEPAG	██████	██████	██████	Koszt zależny jest od ceny leku (brak niepewności) i dawki (parametr niepewny). Dostępne dane o dawce obejmują wyłącznie wartość średnią (bez informacji o zmienności lub liczbie pacjentów stosujących poszczególne dawki) – SD określone zostało na standardowym w przypadku braku odpowiednich danych poziomie -10% wartości średniej.
KosztyLeczeniaRom	14 614,23	1461,42	Gamma	Jw., przy czym ewentualna cena dla sytuacji refundacji nie jest znana. Z braku możliwości oceny zmienności parametru zdecydowano się zachować proporcjonalną zmienność jak dla kosztu ELT.
KosztyLeczeniaBSC	6 668,10 (NFZ); 6 680,72 (NFZ + pacjent)	666,81 (NFZ); 668,07 (NFZ + pacjent)	Gamma	Koszt jest zależny przede wszystkim od stosowanego schematu leczenia (dostępny szereg opcji – patrz analiza problemu decyzyjnego [9], analiza wpływu na budżet [76]. Dla zachowania spójności przyjęto proporcjonalnie zmienność jak dla kosztów ELT.
KosztLLeczeniaRatunkowego	5 837,84	Min: 450,00; Max: 28 258,63	-	W analizie PSA nie uwzględniono zmienności tego parametru, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne – min. i maks. kosztów interwencji opisanych w badaniu ankietowym [17]
KosztyKrwawieniaWHO3	2 340,92	234,09	Gamma	Oszacowania przede wszystkim na podstawie danych z badania ankietowego z roku 2009 [21], dla informacji przekazanych przez lekarzy przypisane zostały odpowiednie świadczenia refundowane przez płatnika – realny koszt terapii pacjentów poszczególnych lekarzy nie jest natomiast znany. Koszty średnie, jakie uwzględniono w analizie są wypadkową bardzo wielu niezależnych danych – ocena rozkładu każdego z parametrów pośrednich wykracza poza standardowo przyjęty zakres analiz, dlatego zmienność przypisano wyłącznie do uzyskanych wartości średnich. Z braku możliwości wiarygodnej oceny tej zmienności jako złożenia niepewności wokół szeregu cząstkowych parametrów przyjęto SD=10% średniej, analogicznie jak dla pozostałych parametrów kosztowych.
KosztyKrwawieniaWHO4	5 296,90	529,69	Gamma	
KosztyPowiklania	53,07	5,31	Gamma	
KosztyZgonKrwawienia	5 296,90	529,90	Gamma	
KosztyZgonTablice	-	-	-	
KosztMonitorowanieELT	108,16	-	-	Parametr nieobarczony niepewnością, przyjęto brak zmienności

Parametr	Wartość deterministyczna (analiza podstawowa)	SD/wartość min-max	Rozkład	Uzasadnienie zakresu zmienności
KosztMonitorowanieRom	108,16	-	-	
KosztPoradaSpecjalistyczna	35,64	-	-	
PunktHospitalizacja	1,00	-	-	
PunktAmbulatoryjny	1,08	-	-	
StratyLeku	1	-	-	
Uzytecznosc1	0,6200	0,0165	LogNormalny ¹	Zmienność określona na podstawie parametrów SD podanych w badaniu, z którego uzyskano wartości średnie (Arnold 2009 [68], Iskedjian 2012 [67]).
Uzytecznosc2	0,5790	0,0121	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc3	0,5790	0,0121	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc4	0,5790	0,0121	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc5	0,5790	0,0121	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc6	0,4760	0,0166	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc7	0,4760	0,0166	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc8	0,0000	0,0000	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc9	0,4760	0,0166	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc10	0,0000	0,0000	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc11	0,5790	0,0121	LogNormalny ¹	
Uzytecznosc12	0,0000	0,0000	LogNormalny	

1) ucięty do przedziału [0,1]

A.6. Odnalezione analizy ekonomiczne

Odnaleziono 20 analiz ekonomicznych, w których ocenione zostały eltrombopag lub romiplostym. ELT oceniane było w 12 spośród odnalezionych analiz. Najczęściej porównanie obejmowało ELT i ROM (tylko w jednej pracy spośród 12 nie porównano ELT z ROM - w analizie tej przedstawiono porównanie ELT

vs BSC). Większość z odnalezionych analiz przeprowadzona była z perspektywy płatnika publicznego, zaś horyzont czasowy analizy obejmował od 24 tygodni do dożywotniego.

We wszystkich analizach, w których oceniono stosowanie agonisty receptora trombopoetyny (ELT/ROM) z postępowaniem nieuwzględniającym tego typu leczenia, ELT/ROM było leczeniem bardziej efektywnym od komparatora (BSC, RTX, SoC, IVIg). Koszt uzyskania odpowiedzi za pomocą ELT/ROM był niższy, niż koszt uzyskania odpowiedzi za pomocą komparatora.

W przypadku porównania ELT z ROM wyniki przeszukania nie są jednoznaczne. W czterech odnalezionych pracach ELT dominuje nad ROM (Hanley 2010, Tremblay 2017, Tremblay 2017a, NICE TA293), a w trzech ROM dominuje nad ELT (Lee 2013, Brezina 2014, Vargas-Valencia 2015). W jednej pracy (Vorobyev 2011) koszt uzyskania LY i koszt uzyskania QALY jest mniejszy w przypadku zastosowania ELT w porównaniu z ROM, zaś w jednej (Northridge 2012) koszt uzyskania odpowiedzi jest niższy w przypadku zastosowania ROM w porównaniu z ELT.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne charakterystyki oraz wyników odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 87.
Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Autor, rok	Rodzaj doniesienia	Populacja	Interwencja	Rodzaj analizy	Perspektywa analizy	Kraj
Mowatt 2009 [100]	Raport oceny technologii (single technology appraisal)	Pacjenci po SPL i bez SPL	ROM vs BSC lub RTX	Opracowanie zawiera elementy analizy kosztów-użyteczności. Praca została oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008 [62].	Płatnik publiczny	Anglia
Arocho 2011 [101]	poster z konferencji ISPOR	Pacjenci po SPL i bez SPL	ROM vs BSC	Analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane Kuter 2008 [62].	Płatnik publiczny	Meksyk
Brosa 2010 [102]	poster z konferencji ISPOR	Pacjenci po SPL i bez SPL	ROM vs BSC	Analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane. Kuter 2008 [62].	Płatnik publiczny	Hiszpania
Hanley 2010 [103]	Abstrakt z konferencji ISPOR	Pacjenci po niepowodzeniu SPL i z przeciwwskazaniami do SPL	ELT vs ROM lub RTX	Analiza kosztów-użyteczności, oparta na modelu Markowa.	Płatnik publiczny	Irlandia

Autor, rok	Rodzaj doniesienia	Populacja	Interwencja	Rodzaj analizy	Perspektywa analizy	Kraj
Vorobyev 2011 [104]	Abstrakt z konferencji ISPOR	Pacjenci z przeciwwskazaniami do SPL	ELT vs ROM	Analiza kosztów-żyteczności, analiza kosztów-efektywności, oparte na modelu Markowa.	Płatnik publiczny	Rosja
Boyers 2012 [105, 106]	Raport oceny technologii (single technology appraisal)	Pacjenci po SPL i bez SPL	ELT vs BSC	Analiza kosztów-żyteczności na podstawie badania RAISE.	Płatnik publiczny	Wielka Brytania
Lee 2013 [81]	Artykuł	Pacjenci po SPL i bez SPL	ROM vs ELT lub BSC	Analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-żyteczności, oparte na modelu Markowa.	Płatnik publiczny	Irlandia
Parrondo 2013 [107]	Artykuł	Dorośli z ITP	ELT vs ROM	Analiza kosztów-żyteczności oparta na modelu Markowa.	Płatnik publiczny	Hiszpania
Lopez 2015 [108]	Artykuł	Dorośli z ITP	ROM vs RTX	Drzewo decyzyjne. Praca została oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008 [62] dla ROM i Arnold 2007 dla RTX.	Płatnik publiczny	Hiszpania
Chiche 2014 [109]	Artykuł	Dorośli z ITP	ROM vs RTX	Drzewo decyzyjne. Praca została oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008 [62] dla ROM i Arnold 2007 dla RTX.	Płatnik publiczny	Francja
Brezina 2014 [110]	Abstrakt konferencyjny	Dorośli z ITP	ROM vs ELT lub SoC (SoC+RTX, SoC-RTX, SoC-MMF-RTX)	Analiza kosztów użyteczności oparta o model Markowa.	Płatnik publiczny	Czechy
Kikuchi 2015 [111]	Artykuł	Dorośli z ITP	SPL -> ROM SPL -> ROM -> RTX SPL -> RTX -> ROM	Analiza kosztów-efektywności oparta o model Markowa.	Płatnik publiczny	Japonia
dos Santos 2015 [112]	Abstrakt konferencyjny	Dorośli z ITP po SPL i oporni na SPL	ROM vs IVIg	Praca oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008 [62].	Płatnik niepubliczny	Brazylia
Vargas-Valencia 2015 [113]	Abstrakt konferencyjny	Dorośli z ITP	ROM vs ELT	Model Markowa z elementami drzewa decyzyjnego.	Płatnik publiczny	Kolumbia
Fust 2018 [114]	Artykuł	Dorośli z ITP po SPL i bez SPL	ROM, ELT, czujna obserwacja	Drzewo decyzyjne. Praca została oparta na badaniach opisanych w Kuter 2008 [62], Cooper 2014 [115], Cheng 2011 [47] oraz Weitz 2012 [116].	Płatnik publiczny	US

Autor, rok	Rodzaj doniesienia	Populacja	Interwencja	Rodzaj analizy	Perspektywa analizy	Kraj
Tremblay 2017 [82]	Abstrakt konferencyjny	Dorośli z ITP	ELT vs ROM	Analiza kosztów-efektywności oparta o model Markowa.	Płatnik publiczny	Kanada
Tremblay 2017a [117]	Abstrakt konferencyjny	Dorośli z ITP	ELT, ROM, czujna obserwacja	Analiza kosztów-konsekwencji.	-	Stany Zjednoczone
Northridge 2012 [118]	Abstrakt konferencyjny	Dorośli z ITP	ELT, ROM, czujna obserwacja	Analiza kosztów-efektywności.	Płatnik publiczny	Stany Zjednoczone
NICE TA221 [119]	Wytyczne / ocena NICE	Dorośli z ITP	ROM, SoC	Analiza kosztów użyteczności oparta o model Markowa.	Płatnik publiczny	UK
NICE TA293 [18, 19]	Wytyczne / ocena NICE	Dorośli z ITP	ELT, ROM, SoC	Analiza kosztów użyteczności oparta o model Markowa.	Płatnik publiczny	UK

MMF – mykofenolan mofetylu

Tabela 88.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Wyniki
Mowatt 2009 [100]	dożywotni	QALY	-	<p>ROM vs BSC: Pacjenci po SPL: ICUR 14 655 £/QALY Pacjenci bez SPL: ICUR 14 840 £/QALY</p> <p>ROM vs RTX: Pacjenci po SPL: ICUR 29 771 £/QALY Pacjenci bez SPL: ICUR 21 647 £/QALY</p>
Arocho 2011 [101]	52 tygodnie	Odpowiedź na leczenie	<p>Pacjenci po SPL: ROM 79% BSC 0%</p> <p>Pacjenci bez SPL: ROM 88% BSC 14%</p>	<p>Pacjenci po SPL: ROM 727 317 MXN/odpowiedź, BSC – brak odpowiedzi</p> <p>Pacjenci bez SPL: ROM 456 912 MXN/odpowiedź BSC 1 290 655 MXN/odpowiedź</p>

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Wyniki
Brosa 2010 [102]	24 tygodnie	Odpowiedź na leczenie	Pacjenci po SPL: ROM 79% BSC 0%	Pacjenci po SPL: ROM 19 539 €/odpowiedź, BSC – brak odpowiedzi
			Pacjenci bez SPL: ROM 88% BSC 14%	Pacjenci bez SPL: ROM 18 324 €/odpowiedź BSC 42 557 €/odpowiedź
				Populacja łączna: ROM 19 013 €/odpowiedź BSC 115 871 €/odpowiedź.
Hanley 2010 [103]	2 lata	QALY	-	ELT vs ROM Pacjenci oporni na SPL: Δ Koszty -13 000 €; Δ QALY 0,1; ELT dominuje Pacjenci z pwsk. do SPL: Δ Koszty -18 000 €; Δ QALY 0,03; ELT dominuje
Vorobyev 2011 [104]	2, 10, 20 lat	LY, QALY	-	Po 2 latach terapii: ELT: 27 703 \$/LY, 39 000 \$/QALY ROM 31 988 \$/LY, 45 530 \$/QALY
				Po 10 latach terapii: ELT: 21 758 \$/LY, 35 108 \$/QALY ROM: 24 700 \$/LY, 40 218 \$/QALY
				Po 20 latach terapii: ELT 17 257 \$/LY, 32 527 \$/QALY ROM: 19 577 \$/LY, 37 204 \$/QALY
Boyers 2012 [105, 106]	26 tygodni	QALY	-	ICUR ELT vs BSC Pacjenci po SPL 77 496 £/QALY Pacjenci bez SPL 90 471 £/QALY
Lee 2013 [81]	dożywotni	QALY, LY	-	ROM vs ELT Δ Koszty: -13 258 € Δ LY: 0,73 Δ QALY: 0,76 ICUR: ROM dominuje
				ROM vs BSC Δ Koszty: -22 673 € Δ LY: 1,13 Δ QALY: 1,17 ICUR: ROM dominuje

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Wyniki
Parrondo 2013 [107]	5 lat	QALY	-	ELT bardziej skuteczne w 99,83% symulacji ELT dominuje w 70,48% symulacji ELT optymalny w dodatkowych 0,19% symulacji
				Populacja ogólna: ROM – 19 625 €/odpowiedź RTX - 21 535 €/odpowiedź
Lopez 2015 [108]	6 miesięcy	Koszt uzyskania odpowiedzi (<i>cost per responder</i>)	ROM 83% RTX 62,5%	Pacjenci po SPL: ROM – 20 411 €/odpowiedź RTX – 21 535 €/odpowiedź
				Pacjenci bez SPL: ROM – 18 833 €/odpowiedź RTX – 21 535 €/odpowiedź
Chiche 2014 [109]	6 miesięcy	Koszt uzyskania odpowiedzi (<i>cost per responder</i>)	ROM 83% RTX 62,5%	Populacja ogólna: ROM – 21 031 €/odpowiedź RTX – 27 308 €/odpowiedź
				Pacjenci po SPL: ROM – 21 942€/odpowiedź RTX – 27 308 €/odpowiedź
				Pacjenci bez SPL: ROM – 20 120 €/odpowiedź RTX – 27 308 €/odpowiedź

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Wyniki
Brezina 2014 [110]	Dożywotni	QALY; wyniki przedstawiono w subpopulacjach: Populacja ogólna pacjenci po SPL pacjenci bez SPL		ROM vs SoC+RTX: Δ Koszty: -1 078 899 CZK -2 203 982 CZK bd Δ QALY: 1,81 1,58 bd ICUR: ROM dominuje ROM dominuje 44 107 CZK/QALY
				ROM vs ELT: Δ Koszty: -741 613 CZK 1 626 409 CZK bd Δ QALY: 1,21 1,12 bd ICUR: ROM dominuje ROM dominuje 74 266 CZK/QALY
				ROM vs SoC-RTX ROM dominuje ROM dominuje 51 011 CZK/QALY
				ROM vs SoC-RTX-MMF: ROM dominuje ROM dominuje 41 192 CZK/QALY
Kikuchi 2015 [111]	2 lata	LY	SPL 76,1% ROM 84,1% RTX 72,6%	SPL -> ROM: LY 1,75; koszty: USD 40 980
				SPL ->ROM -> RTX: LY 1,79; koszty: USD 39 822
				SPL -> RTX -> ROM: LY 1,78; koszty: USD 33 551
dos Santos 2015 [112]	24 tygodnie	Koszt uzyskania odpowiedzi (<i>cost per responder</i>)	ROM 83,2% IVIg 7,1%	ROM: 173 319 \$/odpowiedź IVIg: 2 424 047 \$/odpowiedź
Vargas-Valencia 2015 [113]	Dożywotni	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, występowanie epizodów krwawienia	-	Koszty: ROM \$1 276 302 002, ELT \$1 315 173 183 Czas trwania odpowiedzi ROM – ELT: -4,46 lat Występowanie epizodów krwawienia ROM -ELT: -4,5 ROM dominuje nad ELT
Fust 2018 [114]	24 tygodnie	Koszt uzyskania odpowiedzi (<i>cost per responder</i>)	ROM: 83,1% ELT: 43,5% W&R: 9,5%	ROM: 64 165 \$/odpowiedź ELT: 118 113 \$/odpowiedź W&R: 204 403 \$/odpowiedź

Autor, rok	Horyzont czasowy	Oceniany efekt terapii	Skuteczność	Wyniki
Tremblay 2017 [82]	Dożywotni	QALY, LY	-	ELT: 22,53 LY, 18,81 QALY, \$513 301 ROM: 22,45 LY, 18,80 QALY, \$805 025 ELT dominuje nad ROM
Tremblay 2017a [117]	-	Koszt uzyskania odpowiedzi (<i>cost per responder</i>)	Różnica ELT vs ROM 23,1%	Koszt na pacjenta: ELT \$66 560, ROM \$92 631, W&R \$30 099 Koszt na uniknięte krwawienie: ELT dominuje nad ROM Koszt uzyskania odpowiedzi: ICER \$113 055
Northridge 2012 [118]	6 miesięcy	Koszt uzyskania odpowiedzi (<i>cost per responder</i>)	ROM 83% ELT 57% W&R 9%	ROM 41 753 \$/odpowiedź ELT 50 028 \$/odpowiedź W&R 129 789 \$/odpowiedź
NICE TA221 [119]	Dożywotni	QALY	-	ROM vs SoC: Pacjenci bez SPL: ICER 14 633 £/QALY Pacjenci po SPL: ICER 15 595 £/QALY
NICE TA293 [18, 19]	Dożywotni	QALY	-	ELT dominuje nad ROM, ELT dominuje nad SoC w populacji pacjentów po SPL, w populacji bez SPL ICER 15 105 £/QALY

MMF – mykofenolan mofetylu
W&R – czujna obserwacja (ang. *watch and rescue*)