



IGNORANTIA NOCET

Nplate[®] (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego

ANALIZA EKONOMICZNA
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Warszawa, 20.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

20 września 2019 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.21.2019.KMu.3 z dnia 7 czerwca 2019 r. oraz OT.4331.22.2019.PW.5 z dnia 14 czerwca 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 listopada 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej	16
2. Strategia analityczna	17
3. Perspektywa	18
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych	19
5.1. Skuteczność kliniczna	19
5.2. Profil bezpieczeństwa	22
6. Technika analityczna	25
7. Analiza kosztów	26
7.1. Dawkowanie leków	27
7.2. Ceny leków	34
7.3. Koszt podania i przepisania leków	37
7.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	39
7.5. Koszt leczenia krwawień	40
7.6. Całkowity koszt różniący	44
8. Modelowanie	48
8.1. Struktura modelu	48
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	56

8.2.1. Prawdopodobieństwa w stanach głównych	56
8.2.2. Przynależność chorego do podstanu w ramach danego głównego stanu zdrowia	67
8.2.3. Spontaniczne wyzdrowienie	73
8.3. Dyskontowanie.....	74
8.4. Jakość życia.....	74
8.5. Założenia i dane wejściowe.....	79
8.6. Walidacja modelu.....	82
9. Wyniki analizy.....	85
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	85
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	94
9.3. Analiza CUR	96
10. Metodyka analizy progowej i analizy wrażliwości	99
10.1. Analiza progowa.....	99
10.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	99
11. Ograniczenia i założenia	132
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	134
13. Dyskusja	135
14. Załączniki	139
14.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych – populacja dorosłych.....	139
14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	139

14.1.2. Strategia wyszukiwania	139
14.1.3. Selekcja badań.....	140
14.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	142
14.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	142
14.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą – populacja dorosłych	144
14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	144
14.2.2. Strategia wyszukiwania	144
14.2.3. Selekcja badań.....	145
14.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	147
14.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	147
14.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	148
14.4. Występowanie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>	149
14.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	149
14.6. Odpowiedź na leczenie – dopasowanie rozkładów parametrycznych.....	153
14.7. Skuteczność stosowanych terapii ratunkowych	154
15. Spis tabel	157
16. Spis rysunków	165
17. Bibliografia.....	166

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
ELT	eltrombopag
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
ITP	ang. <i>Idiopathic Thrombocytopenic Purpura</i> – pierwotna małopłytkowość immunologiczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo równoważne brakowi zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego)
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
ROM	romiplostym
S	stan zdrowotny uwzględniany w modelu
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem)
W&R	ang. <i>watch and rescue</i> – “obserwuj i reaguj” (strategia postępowania u chorych z ITP)

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu (Nplate®) w leczeniu:

- ⊗ dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy szczy krwotocznej oraz z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny);
- ⊗ dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie w ramach następujących programów lekowych:

- ⊗ *Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym;*
- ⊗ *Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym.*

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie romiplostym (ROM) porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj:

- ⊗ w przypadku dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), ROM porównano z eltrombopagiem (ELT);
-

⊕

[REDACTED]

⊕

w przypadku dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), ROM porównano z ELT.

We wszystkich porównaniach do oceny opłacalności stosowania ROM względem komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, w której ROM porównano z ELT [REDACTED]

[REDACTED]

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) adaptowano do warunków polskich dostarczone przez Wnioskodawcę modele Markowa – jeden z nich dotyczył populacji dorosłych, zaś drugi populacji pediatrycznej. Model dla dorosłych był uprzednio weryfikowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz przez brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (NICE). Model dla dzieci jest analogiczny w stosunku do modelu dla dorosłych, jednak zgodnie z typowym przebiegiem klinicznym ITP u dzieci, uwzględnia możliwość spontanicznego wyzdrowienia w dowolnym momencie leczenia. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu dla dorosłych przyjęto odpowiedź płytkową ogółem (poziom płytek krwi powyżej 50 000/ μ l) oraz QALY, zaś w modelu dla dzieci trwałą odpowiedź płytkową oraz

QALY. Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

W modelach tych, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt przepisania i podania leków;
- ⊕ koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- ⊕ koszt leczenia krwawień.

Cenę jednostkową leku Nplate® przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym (w populacji dorosłych horyzont ten odpowiada 50-letniemu horyzontowi czasowemu, zaś w populacji dzieci 90-letniemu horyzontowi czasowemu).

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania z ELT mają:

- ⊗ przyjęcie alternatywnej masy ciała chorych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego dawkowania ROM;
- ⊗ przyjęcie alternatywnej wartości CHB/mg ELT;
- ⊗ uwzględnienie OR dla odpowiedzi na leczenie ELT.

Wyniki analizy ekonomicznej [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki

[Redacted text block]

- ⊗ przyjęcie alternatywnej masy ciała chorych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego dawkowania ROM;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania z ELT mają:

- ⊗ przyjęcie alternatywnej masy ciała chorych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego dawkowania ROM;
- ⊗ przyjęcie alternatywnej wartości CHB/mg ELT;
- ⊗ uwzględnienie OR dla odpowiedzi na leczenie ELT.

Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki

[Redacted content]

- ⊗ przyjęcie alternatywnej masy ciała chorych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego dawkowania ROM;

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania z ELT mają:

- ⊗ przyjęcie alternatywnych stóp procentowych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin;
- ⊗ przyjęcie alternatywnej wartości CHB/mg ELT.

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania z ELT mają:

- ⊗ przyjęcie alternatywnych stóp procentowych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużytych immunoglobulin;
- ⊗ przyjęcie alternatywnej wartości CHB/mg ELT.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ROM zamiast [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie ROM w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia przyczyni się do zwiększenia skuteczności leczenia, a

tym samym do poprawy sytuacji chorych

[REDACTED]

W przypadku chorych leczonych obecnie z wykorzystaniem ELT, ROM stały się alternatywną, skuteczniejszą formą leczenia.

Ponadto, lek Nplate® posiada status leku sierocego. W przypadku technologii sierocych zazwyczaj należy się spodziewać wyższych wartości kosztów oraz współczynników kosztów - efektywności, niż w analizach wykonywanych dla technologii standardowych.

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia;
- ⊕ dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego.

Interwencja:

- ⊕ romiplostym (ROM).

Komparatory:

- ⊕ eltrombopag (ELT) – w populacji dzieci i dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (tj. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny);

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
 - ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
-

- ⊗ częstości występowania odpowiedzi na leczenie ogółem poprzez zwiększenie poziomu płytek krwi u chorego (do poziomu $50 \times 10^9/L$);
- ⊗ częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej;
- ⊗ lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia [24].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [24, 25].

2.Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez Zamawiającego, który został dostosowany do polskiej praktyki klinicznej. W modelu uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED] Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto w populacji dorosłych odpowiedź płytkową ogółem (trwała odpowiedź ogółem lub przemijająca odpowiedź płytkowa, poziom płytek krwi powyżej $50\ 000/\mu l$) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY), zaś w populacji pediatrycznej trwałą odpowiedź płytkową oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [24] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia. Zgodnie z *Analizą kliniczną*, zastosowanie oceny liczby płytek jako głównego punktu końcowego w badaniach klinicznych dla ROM czy ELT stanowi ważny zastępczy punkt końcowy, szczególnie w przypadku braku danych dotyczących krwawień o ciężkim nasileniu lub zgonów – zdarzeń, które obserwowane są tak rzadko w tej populacji, że badanie oparte wyłącznie na ocenie tych właśnie punktów końcowych byłoby prawdopodobnie niewykonalne. Ponadto, należy mieć na uwadze, że dane pochodzące z przedstawionych w *Analizie klinicznej* badań RCT były wystarczające do wydania zgody na dopuszczenie leku do obrotu przez organy regulacyjne i stanowiły podstawę do stworzenia wytycznych klinicznych dotyczących terapii chorych na ITP [4]. Ponadto celem terapeutycznym leczenia pacjentów z ITP jest właśnie podwyższenie liczby płytek krwi powyżej $50\ 000/\mu l$, który to jest poziomem zabezpieczającym chorego przed krwawieniami.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [58], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [69])
- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [69].

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej. Różnice pomiędzy wynikami obu perspektyw są znikome, gdyż jedyną kategorią kosztową różniącą obie perspektywy jest koszt leczenia glikokortykosteroidami. Z uwagi na zbliżone wyniki analizy zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej, koszty w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie w perspektywie płatnika publicznego i na tej podstawie przeprowadzono wnioskowanie z analizy. Wyniki w perspektywie wspólnej znajdują się w modelu stanowiącym integralną część niniejszej analizy.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [58], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego. Z uwagi na fakt, że pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą przewlekłą, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, tj.

- ⊗ w przypadku dorosłych chorych na przewlekłą ITP, przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 52,67 lat. Na podstawie analizy danych dotyczących
-

przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 50-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej;

- ⊕ w przypadku dzieci od pierwszego roku życia z ITP, przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 10 lat. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 90-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

Alternatywne wartości dla horyzontu czasowego były testowane w ramach analizy wrażliwości (rozdział 10.2.). W analizie przyjęto, że rok ma 365,25 dnia.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Populacja dorosłych

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego w populacji chorych po splenektomii

Analiza skuteczności ROM wykazała jego istotnie statystycznie większą skuteczność względem PLC w odniesieniu do zmiany jakości życia chorych (domeny: objawy, niepokój, aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem) ocenianej za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ¹ po 24 tyg. terapii. Dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet zmianę względem wartości początkowej, jak również dla różnicy względem braku zastosowania stałej terapii można uznać za istotną klinicznie. Podobnie, za zmianę istotną klinicznie uznano różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny płodności (u kobiet). Dla zdrowia psychologicznego i ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano dla zmiany względem wartości początkowych.

Znamienną statystycznie przewagę ROM względem PLC wykazano również w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem, jak również trwałej odpowiedzi

¹ ang. *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire* – kwestionariusz pomiaru jakości życia wśród chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

płytkowej. Niskie wartości parametrów NNT² (tj. 2-4) wskazują na dużą siłę interwencji. Ponadto, czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych ROM niż PLC.

Wykazano także, że po zastosowaniu terapii ROM liczba chorych, która zaprzestała stosować leczenie wspomagające była znamienne statystycznie wyższa, a liczba chorych przyjmujących doraźne leczenie ratunkowe istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną. Dla powyższych zmiennych dychotomicznych uzyskano niskie wartości parametru NNT (tj. 2-4), co świadczy o dużej sile interwencji.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie w populacji chorych po splenektomii

Analiza skuteczności wykazała znamienne statystycznie przewagę ROM nad ELT w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Niska wartość parametru NNT równa 4, wskazuje na dużą siłę interwencji. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie.

Populacja pediatryczna

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

Na podstawie wyników z badań *Tarantino 2016* i *Bussel 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza KIT³, zarówno dla domen dot. oceny wpływu ITP na jakość życia chorego, jak i ich opiekunów. Biorąc pod uwagę wartości MID dla oceny wpływu ITP na życie chorego na podstawie jego samodzielnej oceny oraz wartości MID dla oceny wpływu ITP na opiekuna chorego, można stwierdzić, iż uzyskane wyniki w obu grupach były istotne klinicznie. Znamienne statystycznie różnicę między grupami wykazano natomiast dla oceny wpływu ITP na życie opiekuna chorego w badaniu *Bussel 2011*. Według danych przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę w zakresie jakości życia odnotowano

² ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

³ ang. *Kids' immune thrombocytopenia tool* – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

w domenie związanej z aktywnością dziecka. Wynik uzyskany w grupie badanej był istotny klinicznie.

W 18.-25. tyg. badania *Tarantino 2016* trwałą odpowiedź płytkową obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ROM w porównaniu z PLC, zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup w podziale na wiek, płeć, pochodzenie czy obecność krwawienia. Podobne wyniki zaobserwowano także w przypadku oceny całkowitej odpowiedzi płytkowej. Istotnie statystycznie częściej w grupie ROM niż w grupie PLC występowała także odpowiedź płytkowa ogółem (analiza *post-hoc*) w 25. tyg. badania. Znamienne statystycznie różnicę wskazującą na korzyść ROM obserwowano także dla odpowiedzi płytkowej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tyg. (18.-25. tydzień). W badaniu *Busse 2011* trwałą odpowiedź płytkową i całkowitą odpowiedź płytkową odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Także w badaniu *Elalfy 2011* odsetek chorych, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie był większy wśród chorych stosujących ROM niż PLC. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz także wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania trwałej i całkowitej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących ROM niż chorych w grupie PLC, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniu *Tarantino 2016* był dłuższy w grupie PLC niż w grupie ROM. Na podstawie dostępnych danych, niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był zaś istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM niż w grupie PLC. W badaniu *Busse 2011* czas trwania odpowiedzi na leczenie według p-wartości wskazanej przez autorów badania także był istotnie statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej.

Mediana liczby płytek krwi w badaniu *Tarantino 2016*, od 8. tygodnia badania, w grupie ROM wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$. W badaniu *Elalfy 2011* i *Busse 2011* mediana liczby płytek krwi po odpowiednio 15 i 13 tygodniach obserwacji była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami można określić jedynie w przypadku badania *Elalfy 2011* (p-wartość wskazana przez autorów wskazuje, że różnica między grupami była znamienna statystycznie).

W badaniach *Tarantino 2016*, *Busse 2011* i *Elalfy 2011* częstość stosowania leczenia ratunkowego była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic między chorymi stosującymi ROM i PLC.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

Na podstawie porównania pośredniego metaanaliz wyników z badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* oraz *PETIT* i *PETIT2* nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie (trwałej i całkowitej), a także częstości zastosowania leczenia ratunkowego.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Populacja dorosłych

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

W populacji chorych po splenektomii analiza zidentyfikowanych punktów końcowych tj. częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych i krwawień, dla większości z nich nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykazano jednak, że częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem oraz konieczność zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawienia były istotnie statystycznie niższe u chorych stosujących ROM. Istotnym jest również odnotowanie faktu, że dla istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego jakim jest częstość występowania krwawień o co najmniej 3. stopniu nasilenia, pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami częstość ich występowania była o około 10% niższa w grupie ROM.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

W populacji chorych po splenektomii analiza bezpieczeństwa ROM względem ELT możliwa była jedynie dla oceny częstości występowania krwawień. Porównanie pośrednie ROM i ELT dotyczące częstości występowania krwawień o ≥ 2 . i o ≥ 3 . stopniu nasilenia nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami.

Populacja pediatryczna

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

W badaniach *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* w obu rozpatrywanych grupach nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano w badaniu *Tarantino 2016* u 1 chorego w grupie stosującej ROM (ból głowy i zakrzepica, które wystąpiły u tego samego chorego). W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego. W badaniu *Busseel 2011* ciężkie działania niepożądane nie wystąpiły w czasie 12 tygodni u żadnego chorego. Wynik metaanalizy badań *Tarantino 2016* i *Busseel 2011* także wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Działania niepożądane wystąpiły w badaniu *Busseel 2011* ogółem u zbliżonego odsetka chorych stosujących ROM i PLC. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W badaniu u żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

W badaniu *Tarantino 2016*, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w czasie 24 tygodni terapii u 23,8% chorych stosujących ROM oraz u 5,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. W odniesieniu do poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, w żadnym przypadku nie odnotowano występowania znamiennych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Z kolei, w badaniu *Busseel 2011* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 1 chorego w grupie ROM i nie wystąpiły w grupie PLC, a w badaniu *Elalfy 2011* nie odnotowano w żadnej z grup przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Wyniki metaanalizy badań wskazują na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W czasie 24 tygodni terapii w badaniu *Tarantino 2016*, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia nie wystąpiły u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach. W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na niekorzyść grupy ROM, odnotowano jedynie w przypadku bólu jamy ustnej i gardła. W badaniu *Busseel 2011* u ok. 94% chorych w grupie ROM i wszystkich chorych w grupie PLC wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu *Elalfy 2011* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6 chorych w grupie ROM i 3 chorych w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla żadnego z badań. Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano także w przypadku metaanalizy badań *Busseel 2011* i *Elalfy 2011* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w powyższych badaniach także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między

grupami. W przypadku wyników, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanaliz istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano dla częstości występowania bólu gardła i jamy ustnej (na niekorzyść grupy ROM).

W badaniu *Tarantino 2016* krwawienia ogółem wystąpiły u ok. 83% chorych w grupie ROM i u ok. 74% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość odnotowanych krwawień miała 1. stopień nasilenia. Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia, krwawienia o 4. stopniu nasilenia i krwawienia o 5. stopniu nasilenia (prowadzące do zgonu) oraz krwawienia inne niż skórne występowały w badaniu ze zbliżoną częstością w obu rozpatrywanych grupach (nie odnotowano występowania istotnych różnic między grupami). W badaniu *Bussel 2011* istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w zakresie częstości występowania krwawień związanych z leczeniem, ciężkich krwawień, krwawień ogółem czy krwawień istotnych klinicznie. W badaniu *Elalfy 2011* ciężkie krwawienia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

W badaniach *Tarantino 2016* i *Bussel 2011* w obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia przeciwciał neutralizujących.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego metaanalizowanych badań dla ROM vs PLC i ELT vs PLC nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na niekorzyść grupy ROM wykazano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Należy jednak mieć na uwadze, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy, co mogło niewątpliwie mieć wpływ na liczbę zaobserwowanych w badaniach dla ELT zdarzeń. Ponadto należy pokreślić, że w przypadku oceny konkretnych zdarzeń (zakażenie dróg moczowych, wybroczyny czy gorączka) nie odnotowano już istotnych statystycznie różnic między ROM a ELT w porównaniu pośrednim badania *Tarantino 2016* względem badań *PETIT* lub *PETIT2*.

Zarówno dla zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i konkretnych zdarzeń możliwych do oceny w ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Porównanie pośrednie metaanalizowanych badań wykazało znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania krwawień ogółem. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano natomiast w przypadku ciężkich krwawień.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy [REDAKTOWANE] w populacji dorosłych oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*) z uwzględnieniem lat życia (LYG, ang. *life years gained*) jako wyniku zdrowotnego (podejście takie zalecają wytyczne AOTMiT). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Ze względu na analogiczną postać modelu dla dzieci, zdecydowano się również w subpopulacji dzieci zastosować takie same podejście analityczne. W analizie ekonomicznej w populacji dzieci została zastosowana zatem technika analityczna **kosztów-użyteczności**.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁴ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Uzasadnienie dla przyjętej techniki analitycznej stanowią informacje przedstawione w rozdziałach 5.1 oraz 5.2 na podstawie *Analizy klinicznej* [24].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* wybór jednej techniki analitycznej nie wyklucza użycia innej, więc jako uzupełniająca względem analizy kosztów-użyteczności, zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci

⁴ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt przepisania i podania leków;
- ⊕ koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- ⊕ koszt leczenia krwawień;
- ⊕ koszty zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [24] oraz weryfikacji procesu przebiegu leczenia rozważanymi technologiami lekowymi, w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono wszystkie analizowane kategorie kosztowe, z wyjątkiem kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w poniższej tabeli - Tabela 1).

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [24] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą, a komparatorami ██████████ w zakresie ciężkich działań niepożądanych w populacji dorosłych. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na niekorzyść grupy ROM względem ELT wykazano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji dzieci. Należy jednak mieć na uwadze, iż okres obserwacji

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
	w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. W przypadku oceny konkretnych zdarzeń (zakażenie dróg moczowych, wybroczyny czy gorączka) nie odnotowano już istotnych statystycznie różnic między grupami w porównaniu pośrednim badania <i>Tarantino 2016</i> względem badań <i>PETIT</i> lub <i>PETIT2</i> .

7.1. Dawkowanie leków

ROMIPILOSTYM

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Nplate®* [11] określono, że w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ROM podawany jest w dawce początkowej 1 µg/kg masy ciała raz w tygodniu. Cotygodniową dawkę ROM należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg masy ciała do czasu, kiedy chory osiągnie liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 µg/kg masy ciała. Zasady dostosowywania dawki, zgodne z ChPL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Schemat dostosowywania dawki ROM

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	Działanie
<50	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg masy ciała.
>150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg masy ciała.
>250	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości $< 150 \times 10^9/l$, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg masy ciała

Populacja dorosłych



[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 3.

Średnia dawka ROM stosowana w trakcie jednego podania

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

*cykl leczenia w modelu trwa 4 tygodnie

[Redacted text block]

Populacja dzieci

[Redacted text block]

5 [Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4.

Średnia dawka ROM stosowana w trakcie jednego podania

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	■	■	■
[Redacted]	I	■	■	■

[Redacted text block]

ELTROMBOPAG

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade®* [13], określono, że zalecana dawka początkowa ELT wynosi 50 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, konieczną dla zmniejszenia

ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę. Zasady dostosowywania dawki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Schemat dostosowywania dawki eltrombopagu

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	Działanie
<50 po upływie co najmniej dwóch tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
≥ 50 do ≤ 150	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
>150 do ≤ 250	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
>250	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 10 \times 10^9/l$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

Populacja dorosłych

[Redacted content: Multiple lines of text are obscured by black bars.]

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

Populacja dzieci

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

LEKI STOSOWANE W RAMACH LECZENIA RATUNKOWEGO

W ramach leczenia ratunkowego stosowane są następujące leki:

- ⊕ dożylnie immunoglobuliny (IVIg, ang. *intravenous immunoglobulins*), wskazane u chorych o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek;
- ⊕ IV sterydy – metyloprednizolon, stosowana dożylnie przede wszystkim w sytuacjach nagłych, w celu wywołania doraźnego zwiększenia liczby płytek krwi.

Dawkowanie obu leków zaczerpnięto z *Polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej* [78].

Zalecaną dawką IVIg w stanach nagłych jest 1 g/kg przez 2 lub 3 dni, bądź 0,4 g/kg przez 5 dni. W analizie przyjęto średnią dawkę wynikającą z wszystkich trzech schematów.

Zalecaną dawką metyloprednizolonu jest 30 mg/kg przez kolejne 2 do 3 dni, przy czym dawka maksymalna wynosi 1 g/dzień. Z uwagi na masę ciała przyjętą w modelu w analizie przyjęto średnią dawkę wynikającą z podania 1 grama przez 2-3 dni.

Analogicznie jak w przypadku dawkowania ROM oraz ELT, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu ratunkowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Średnia dawka leków stosowanych w leczeniu ratunkowym – analiza podstawowa

Lek	Dawkowanie	Okres (dni)	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja dzieci				
IVIg	0,4 g/kg/dzień	5,00	[REDACTED]	[REDACTED]
	1,0 g/kg/dzień	2,00		
	1,0 g/kg/dzień	3,00		
Metyloprednizolon	1,0 g/dzień	2,00	n/d	2,50
	1,0 g/dzień	3,00		
Populacja dzieci – chorzy po ukończeniu 18 r.ż.				
IVIg	0,4 g/kg/dzień	5,00	[REDACTED]	[REDACTED]
	1,0 g/kg/dzień	2,00		
	1,0 g/kg/dzień	3,00		
Metyloprednizolon	1,0 g/dzień	2,00	n/d	2,50
Populacja dorosłych				
IVIg	0,4 g/kg/dzień	5,00	[REDACTED]	[REDACTED]
	1,0 g/kg/dzień	2,00		
	1,0 g/kg/dzień	3,00		
Metyloprednizolon	1,0 g/dzień	2,00	n/d	2,50

* Średnia masa ciała została przyjęta na podstawie publikacji *Grainger 2015* [29] i *Estymator* [73]

W ramach analizy wrażliwości, testowano alternatywne dawkowanie immunoglobulin, które zostało przyjęte na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gammagard S/D 50 mg/ml* [10]. Zgodnie z ChPL, w leczeniu ostrych epizodów należy stosować dawkę 0,8 –

1,0 g/kg m.c. pierwszego dnia, którą można jednorazowo powtórzyć w ciągu 3 dni, lub 0,4 g/kg dziennie przez 2-5 dni. Leczenie można powtórzyć w przypadku nawrotu choroby.

Tabela 9.
Średnia dawka dożylnych immunoglobulin stosowanych w leczeniu ratunkowym – wariant analizy wrażliwości

Lek	Dawkowanie	Okres (dni)				
IVIg	0,4 g/kg/dzień	2,00				
	0,4 g/kg/dzień	3,00				
	0,4 g/kg/dzień	4,00				
	0,4 g/kg/dzień	5,00				
	0,8 g/kg/dzień	1,00				
	0,8 g/kg/dzień	2,00				
	1,0 g/kg/dzień	1,00				
	1,0 g/kg/dzień	2,00				

* Średnia masa ciała została przyjęta na podstawie publikacji *Grainger 2015* i *Estymator*

7.2. Ceny leków

ROMIPILOSTYM

Obecnie ROM nie jest finansowany w żadnym wskazaniu w Polsce. Analiza została przeprowadzona w oparciu o jednostkową cenę zbytu netto ROM wskazaną przez Wnioskodawcę. Wyznaczono cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania leku biorąc pod uwagę finansowanie w nowej grupie limitowej (uzasadnienie w rozdziale 14.3).

[Redacted content]

Tabela 10.

CZN – cena zbytu netto
UCZ – rządowa cena zbytu
CHB – cena hurtowa brutto

Tabela 11.

ELTROMBOPAG

ELT jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach dwóch programów lekowych:

- ⊗ *B.97. Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3);*
- ⊗ *B.98. Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).*

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających eltrombopag przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Obwieszczenia MZ* [53]). W analizowanym wskazaniu finansowane są dwie prezentacje leku: Revolade®, tabletki powlekane, 25 mg oraz Revolade®, tabletki powlekane, 50 mg.

Tabela 12.

Charakterystyka kosztowa poszczególnych prezentacji leku Revolade® wyznaczona na podstawie *Obwieszczenia MZ* (PLN)

Nazwa handlowa	Kod EAN	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ/mg
Revolade, tabletki powlekane, 25 mg	5909990748204	4 290,98	4 505,53	4 505,53	6,44
Revolade, tabletki powlekane, 50 mg	5909990748235	8 581,96	9 011,06	9 011,06	

Autorzy niniejszego opracowania zaobserwowali rozbieżności pomiędzy kosztami wynikającymi z cen zamieszczonych w *Obwieszczeniu MZ*, a kosztami ELT wynikającymi z danych DGL. W celu przedstawienia analizy ekonomicznej w wariantcie konserwatywnym, w ramach analizy podstawowej wykorzystano koszt ELT wynikających z cen uzyskanych na podstawie danych DGL z okresu od stycznia 2018 do marca 2019. W analizie wrażliwości wykorzystano zaś ceny wyznaczone na podstawie *Obwieszczenia MZ*. W tabeli poniżej zamieszczono ceny produktów leczniczych zawierających eltrombopag wynikające z danych DGL.

Tabela 13.

Charakterystyka kosztowa poszczególnych prezentacji leku Revolade® wyznaczona na podstawie danych DGL

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena DGL (PLN/mg)	Udział w rynku	Koszt NFZ/mg (ważony udziałem)
Revolade, tabletki powlekane, 25 mg	28 tabl.	3,49	28,68%	3,42
Revolade, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabl.	3,39	71,32%	

LEKI STOSOWANE W LECZENIU RATUNKOWYM

IVIg rozliczane są w ramach świadczenia *leczenie przetoczeniami immunoglobulin*. Wartość świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Prezesa NFZ 102/2019/DSOZ* [77]. W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę kosztową świadczenia polegającego na przetoczeniu jednego grama IVIg.

Tabela 14.
Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt przetoczenia jednego grama (PLN)
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	195,00

Jedynym dożylnym lekiem zawierającym metyloprednizolon w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [53], który zgodnie z ChPL [12] jest wskazany do stosowania w chorobach hematologicznych takich jak idiopatyczna plamica małopłytkowa jest Solu-Medrol®. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań pochodzącej z danych refundacyjnych DGL [48] określono średni koszt za 1 mg metyloprednizolonu w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej. Charakterystykę kosztową wszystkich prezentacji leku zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt leków zawierających metyloprednizolon stosowany dożylnie

Nazwa handlowa	Kod EAN	UCZ	CH	CD	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ/mg	Koszt w p.wspólnej/ mg
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	5909990236817	84,49	88,71	98,73	65,22	0,0615	0,0966
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	5909990236718	35,05	36,80	43,44	32,61		

7.3. Koszt podania i przepisania leków

W niniejszej analizie założono, że koszt podania i przepisania leków jest analogiczny w populacji dzieci jak w populacji dorosłych.

ROMIPILOSTYM

Przyjęto, że podanie ROM odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego*. Koszt

świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [75]. Został on zaprezentowany w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Jednorazowy koszt podania i przepisania ROM

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

ELTROMBOPAG

Przyjęto, że przepisanie i podanie ELT odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego*. Koszt świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 100/2019/DGL* [75]. Został on zaprezentowany w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Jednorazowy koszt podania i przepisania ELT

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

Na podstawie sposobu dostosowywania dawki przedstawionego w rozdziale 7.1 wyznaczono liczbę świadczeń dla ELT. Przyjęto, że chorzy korzystać będą ze świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego* do 2 cyklu co 2 tygodnie (przepisanie leku oraz weryfikacja dawki pod kątem uzyskiwanej odpowiedzi), natomiast od 3 cyklu raz na cykl (przepisanie leku). Jest to założenie analogiczne względem przyjętego dla wnioskowanej interwencji. Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Koszt podania i przepisania ELT

Technologia medyczna	Ilość świadczeń w tygodniu	Ilość świadczeń w cyklu	Koszt cyklu (PLN)
ELT (do 2 cyklu)	n/d	2,00	216,32
ELT (od 3 cyklu)	n/d	1,00	108,16

LEKI STOSOWANE W LECZENIU RATUNKOWYM

Na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego [12] przyjęto, że podanie IVIg odbywać się będzie w ramach świadczenia *hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* (jest to świadczenie dedykowane do sumowania dla leczenia przetoczeniami immunoglobulin). Średnią cenę świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 102/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [77].

Tabela 19.
Koszt przepisania i podania IVIg

Nazwa świadczenia	Średnia cena
<i>Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin</i>	270,00

W analizie przyjęto, że podanie metyloprednizolonu odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej. Średnią cenę świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [74]. Następnie uwzględniając średnią cenę na poziomie 34 PLN oraz fakt, iż lek ten podawany jest przez 2-3 dni (średnio 2,5 podania) wyznaczono koszt podania metyloprednizolonu.

Tabela 20.
Koszt podania i przepisania metyloprednizolonu

Nazwa świadczenia	Średnia cena	Średnia liczba podań	Koszt podań w terapii (PLN)
<i>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i>	34,00	2,50	85,00

7.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Populacja dorosłych

W oparciu o odpowiednie zapisy w projektach programów lekowych *Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym* oraz *Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym* [19] przyjęto, że chorzy leczeni z wykorzystaniem romiplostymu będą mieli wykonywany zbliżony zestaw badań diagnostycznych co chorzy z ITP leczeni obecnie z

wykorzystaniem eltrombopagu. W związku z tym jako koszt monitorowania zarówno dla ROM jak i dla ELT, w populacji dorosłych przyjęto ryczałt taki sam jak w przypadku *diagnostyki w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną*. Koszt ten w okresie rocznym wynosi 1 718,00 PLN [75] i naliczany jest w populacji chorych leczonych w okresie aktywnej terapii (ROM lub ELT). W przypadku dzieci leczonych z wykorzystaniem ROM oraz ELT, przyjęto ryczałt taki sam jak w przypadku *diagnostyki w programie leczenia pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną*. Koszt ten w okresie rocznym wynosi 1 395,00 PLN. Chorzy, którzy rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem ROM lub ELT w wieku poniżej 18 r.ż., którzy kontynuują je po ukończeniu 18 r.ż. traktowani są analogicznie jak dorośli chorzy. Oznacza to, że takim chorym po ukończeniu 18 r.ż. przypisany zostaje koszt roczny monitorowania na poziomie 1 718,00 PLN.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.5. Koszt leczenia krwawień

W analizie rozważono dwa rodzaje krwawień:

- ⊗ poważne krwawienia (wymagające hospitalizacji);
- ⊗ słabe krwawienia (niewymagające hospitalizacji).

Populacja dorosłych

Na podstawie badania *Weitz 2012* [71] określono rodzaje poważnych krwawień występujących u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Wyróżniono:

- ⊗ krwotok śródmózgowy (7,14% wszystkich poważnych krwawień);
- ⊗ krwawienie z przewodu pokarmowego (21,43% wszystkich poważnych krwawień);
- ⊗ inne krwawienia wymagające hospitalizacji (71,43% wszystkich poważnych krwawień).

Populacja dzieci

Na podstawie publikacji *Tarantino 2016* [65] określono rodzaje poważnych krwawień występujących u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Wyróżniono:

- ⊗ krwotok śródmózgowy (3,94% wszystkich poważnych krwawień);
- ⊗ krwawienie z przewodu pokarmowego (13,70% wszystkich poważnych krwawień);
- ⊗ inne krwawienia wymagające hospitalizacji (82,36% wszystkich poważnych krwawień).

Przyjęto, że koszt leczenia krwawień będzie taki sam w populacji dorosłych i w populacji dzieci.

KRWOTOK ŚRÓDMÓZGOWY

Na podstawie analizy poszczególnych grup JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) przyjęto, że koszt leczenia krwotoku śródczaszkowego będzie rozliczany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym. Średnią cenę zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [76] i wynosi ona 9 080,00 PLN [48].

Tabela 22.
Koszt leczenia krwotoku śródczaszkowego

Nazwa świadczenia	Średnia cena
<i>Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym</i>	9 080,00

Zgodnie z konwencją przyjętą w poprzednio weryfikowanym przez AOTMiT modelu, w niniejszej analizie założono, że kontrola stanu chorego będzie odbywać się w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni neurologicznej raz w miesiącu przez pół roku [19]. Średnią cenę świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [74]. Następnie uwzględniając średnią cenę na poziomie 34 PLN, wyznaczono koszt kontroli stanu chorego po krwotoku śródmózgowym.

Tabela 23.

Koszt kontroli stanu chorego po krwotoku śródmózgowym

Nazwa świadczenia	Średnia cena	Liczba świadczeń	Koszt terapii (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,00	6,00	204,00

Łączny koszt leczenie krwotoku śródmózgowego otrzymano w wyniku dodania kosztu leczenia krwotoku oraz kontroli stanu chorego po jego wystąpieniu. Wynosi on 9 284 PLN.

KRWAWIENIE Z PRZEWODU POKARMOWEGO

Przyjęto, że czas hospitalizacji pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz z rozpoznaną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną przekracza okres 10 dni [19]. W związku z tym hospitalizacja związana z krwawieniem z przewodu pokarmowego rozliczana będzie po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni. Średnią cenę zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [76] i wynosiła ona 3 838 PLN.

Tabela 24.

Koszt leczenia krwawienia z przewodu pokarmowego

Nazwa świadczenia	Średnia cena (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 838,00

Zgodnie z konwencją przyjętą w poprzednio weryfikowanym przez AOTMiT modelu, w niniejszej analizie przyjęto, że kontrola stanu chorego będzie odbywać się w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej raz w miesiącu przez pół roku, a następnie raz na dwa miesiące przez kolejne pół roku (łącznie 9 wizyt). Średnią cenę świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [74]. Następnie uwzględniając średnią cenę na poziomie 34 PLN, wyznaczono koszt kontroli stanu chorego po krwawieniu z przewodu pokarmowego.

Tabela 25.

Koszt kontroli stanu chorego po krwawieniu z przewodu pokarmowego

Nazwa świadczenia	Średnia cena	Liczba świadczeń	Koszt terapii (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,00	9,00	306,00

Łączny koszt leczenie krwotoku z przewodu pokarmowego otrzymano w wyniku dodania kosztu leczenia krwotoku oraz kontroli stanu chorego po jego wystąpieniu. Wynosi on 4 144 PLN.

INNE KRWAWIENIA WYMAGAJĄCE HOSPITALIZACJI

Określono, że inne krwawienia będą wymagały hospitalizacji z powodu krwawień i zaburzeń krzepnięcia. Na podstawie analizy poszczególnych grup JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) przyjęto, że koszt leczenia innych krwawień będzie rozliczany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni. Koszt ten obliczony został w poprzednim rozdziale (Tabela 24.).

Przyjęto, że kontrola stanu chorego będzie odbywać się w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po hospitalizacji, a następnie raz w miesiącu przez okres jednego roku (łącznie 16 wizyt w ciągu 13 miesięcy). Średnią cenę świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [74] i wynosiła ona 34 PLN. Na tej podstawie wyznaczono koszt kontroli stanu chorego po innych krwawieniach wymagających hospitalizacji.

Tabela 26.
Koszt kontroli stanu chorego po innych krwawieniach

Nazwa świadczenia	Średnia cena	Liczba świadczeń	Koszt terapii (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,00	16,00	544,00

Łączny koszt leczenie innych krwotoków wymagających hospitalizacji otrzymano w wyniku dodania kosztu leczenia krwotoku oraz kontroli stanu chorego po jego wystąpieniu. Wynosi on 4 382 PLN.

SŁABE KRWAWIENIA (NIEWYMAGAJĄCE HOSPITALIZACJI)

Przyjęto, że słabe krwawienia leczone będą w ramach dwóch wizyt specjalistycznych 1-go typu w poradni hematologicznej. Wartość kosztową świadczenia zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* [74]. Następnie uwzględniając koszt jednego świadczenia na poziomie 34 PLN wyznaczono koszt kontroli stanu chorego po słabych krwawieniach.

Tabela 27.
Koszt leczenia słabych krwawień

Nazwa świadczenia	Średnia cena	Liczba wizyt	Koszt terapii (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,00	2,00	68,00

7.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne w populacji dorosłych oraz dzieci zostały podsumowane w poniższych tabelach.

Populacja dorosłych

Tabela 28.

Kategoria kosztu	Koszt w cyklu - perspektywa NFZ	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Koszt leku – ELT		
Koszt leku – IVIg		
Koszt leku – IV sterydy		
Koszt przepisania i podania – ROM (do 3 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ROM (od 4 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ELT (do 2 cyklu)	216,32	216,32
Koszt przepisania i podania – ELT (od 3 cyklu)	108,16	108,16
Koszt przepisania i podania – IVIg	270,00	270,00
Koszt przepisania i podania – IV sterydy	85,00	85,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM	1 718,00	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ELT	1 718,00	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IVIg	134,00	134,00

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IV sterydy	134,00	134,00
Krwotok śródmózgowy – koszt leczenia i kontroli*	9 284,00	9 284,00
Krwawienie z przewodu pokarmowego – koszt leczenia i kontroli*	4 144,00	4 144,00
Inne krwawienia wymagające hospitalizacji – koszt leczenia i kontroli*	4 382,00	4 382,00
Słabe krwawienia – koszt kontroli*	68,00	68,00

*koszt leczenia pojedynczego epizodu

Tabela 29.

Kategoria kosztu	Koszt w cyklu - perspektywa NFZ	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Koszt leku – ELT		
Koszt leku – IVIg		
Koszt leku – IV sterydy		
Koszt przepisania i podania – ROM (do 3 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ROM (od 4 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ELT (do 2 cyklu)	216,32	216,32
Koszt przepisania i podania – ELT (od 3 cyklu)	108,16	108,16
Koszt przepisania i podania – IVIg	270,00	270,00
Koszt przepisania i podania – IV sterydy	85,00	85,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM	1 718,00	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ELT	1 718,00	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IVIg	134,00	134,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IV sterydy	134,00	134,00
Krwotok śródmózgowy – koszt leczenia i kontroli*	9 284,00	9 284,00
Krwawienie z przewodu pokarmowego – koszt leczenia i kontroli*	4 144,00	4 144,00

Inne krwawienia wymagające hospitalizacji – koszt leczenia i kontroli*	4 382,00	4 382,00
Słabe krwawienia – koszt kontroli*	68,00	68,00

*koszt leczenia pojedynczego epizodu

Populacja dzieci

W przypadku populacji dzieci, część kategorii kosztowych różni się w przypadku chorych poniżej 18 r.ż. oraz w przypadku chorych, którzy po ukończeniu 18 r.ż. kontynuują leczenie. W poniższej tabeli zaprezentowane zostały całkowite koszty różniące, w przypadku kategorii kosztowych, w których nie ma podziału na chorych poniżej 18 r.ż. oraz od ukończenia 18 r.ż., należy rozumieć, że koszt ten jest taki sam, niezależnie od wieku.

Tabela 30.

Kategoria kosztu	Koszt w cyklu - perspektywa NFZ	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Koszt leku – ROM < 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – ROM ≥ 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – ELT < 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – ELT ≥ 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – IVIg < 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – IVIg ≥ 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – IV sterydy	██████	██████
Koszt przepisania i podania – ROM (do 3 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ROM (od 4 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ELT (do 2 cyklu)	216,32	216,32
Koszt przepisania i podania – ELT (od 3 cyklu)	108,16	108,16
Koszt przepisania i podania – IVIg	270,00	270,00
Koszt przepisania i podania – IV sterydy	85,00	85,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM i ELT < 18 r.ż.	1 395,00	1 395,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM i ELT ≥ 18 r.ż.	1 718,00	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IVIg ≥ 18 r.ż.	134,00	134,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IV sterydy	134,00	134,00
Krwotok śródmózgowy – koszt leczenia i kontroli*	9 284,00	9 284,00

Krwawienie z przewodu pokarmowego – koszt leczenia i kontroli*	4 144,00	4 144,00
Inne krwawienia wymagające hospitalizacji – koszt leczenia i kontroli*	4 382,00	4 382,00
Słabe krwawienia – koszt kontroli*	68,00	68,00

*koszt leczenia pojedynczego epizodu

Tabela 31.

Kategoria kosztu	Koszt w cyklu - perspektywa NFZ	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Koszt leku – ROM < 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – ROM ≥ 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – ELT < 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – ELT ≥ 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – IVIg < 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – IVIg ≥ 18 r.ż.	████████	████████
Koszt leku – IV sterydy	████████	████████
Koszt przepisania i podania – ROM (do 3 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ROM (od 4 cyklu)	432,64	432,64
Koszt przepisania i podania – ELT (do 2 cyklu)	216,32	216,32
Koszt przepisania i podania – ELT (od 3 cyklu)	108,16	108,16
Koszt przepisania i podania – IVIg	270,00	270,00
Koszt przepisania i podania – IV sterydy	85,00	85,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM i ELT < 18 r.ż.	1 395,00	1 395,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM i ELT ≥ 18 r.ż.	1 718,00	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IVIg ≥ 18 r.ż.	134,00	134,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IV sterydy	134,00	134,00
Krwotok śródmózgowy – koszt leczenia i kontroli*	9 284,00	9 284,00
Krwawienie z przewodu pokarmowego – koszt leczenia i kontroli*	4 144,00	4 144,00
Inne krwawienia wymagające hospitalizacji – koszt leczenia i kontroli*	4 382,00	4 382,00
Słabe krwawienia – koszt kontroli*	68,00	68,00

*koszt leczenia pojedynczego epizodu

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ROM [REDACTED] w rozpatrywanym wskazaniu adaptowano do warunków polskich dostarczone przez Wnioskodawcę modele Markowa: jeden z nich dotyczył populacji dzieci, zaś drugi populacji dorosłych. Model dla dorosłych był uprzednio weryfikowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4]. Model zaś dla dzieci charakteryzuje się analogiczną konstrukcją w stosunku do modelu dla dorosłych. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [24] stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

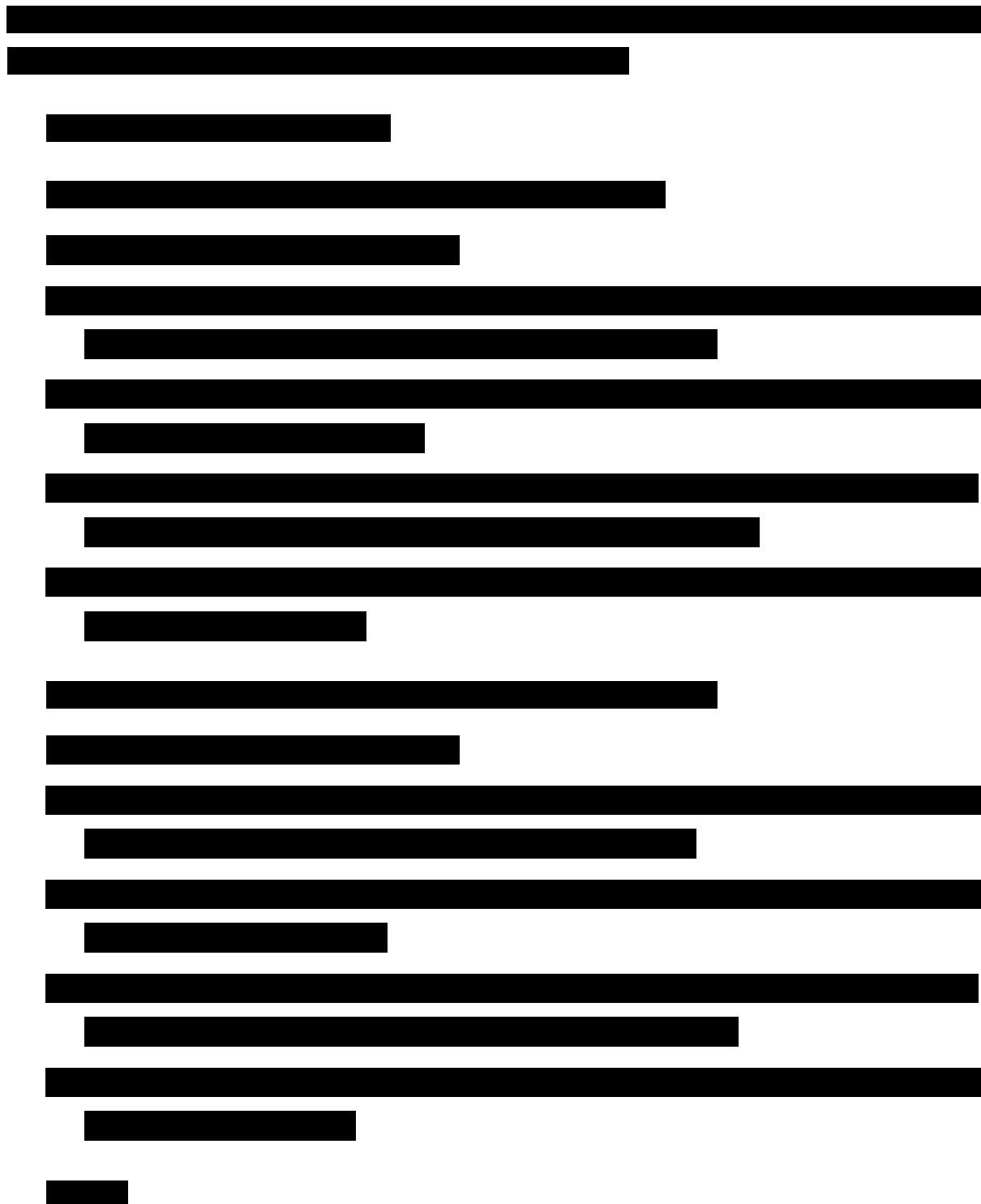
8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

[REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

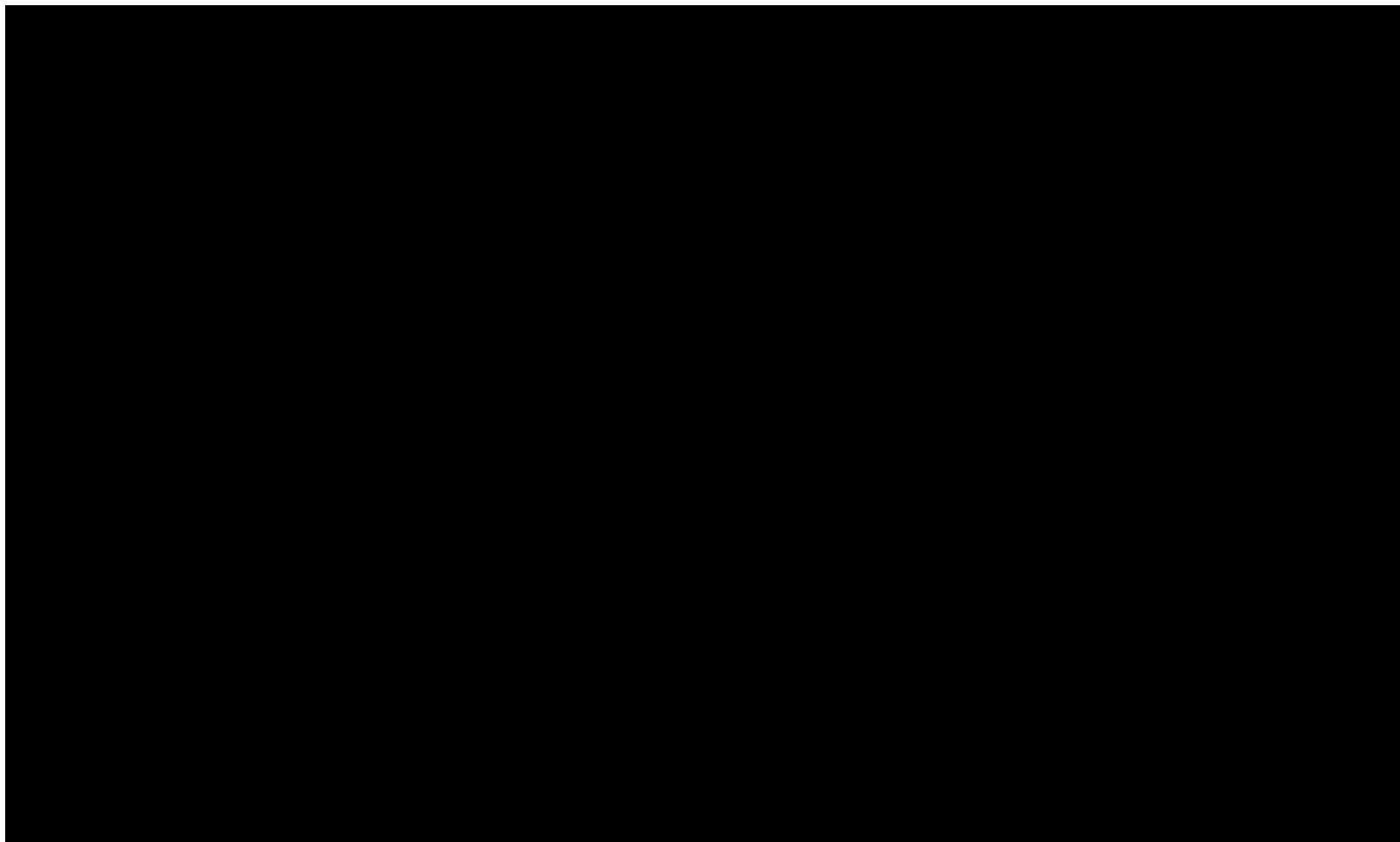
Populacja dorosłych



[Redacted text block]

Rysunek 1.

Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja dorosłych

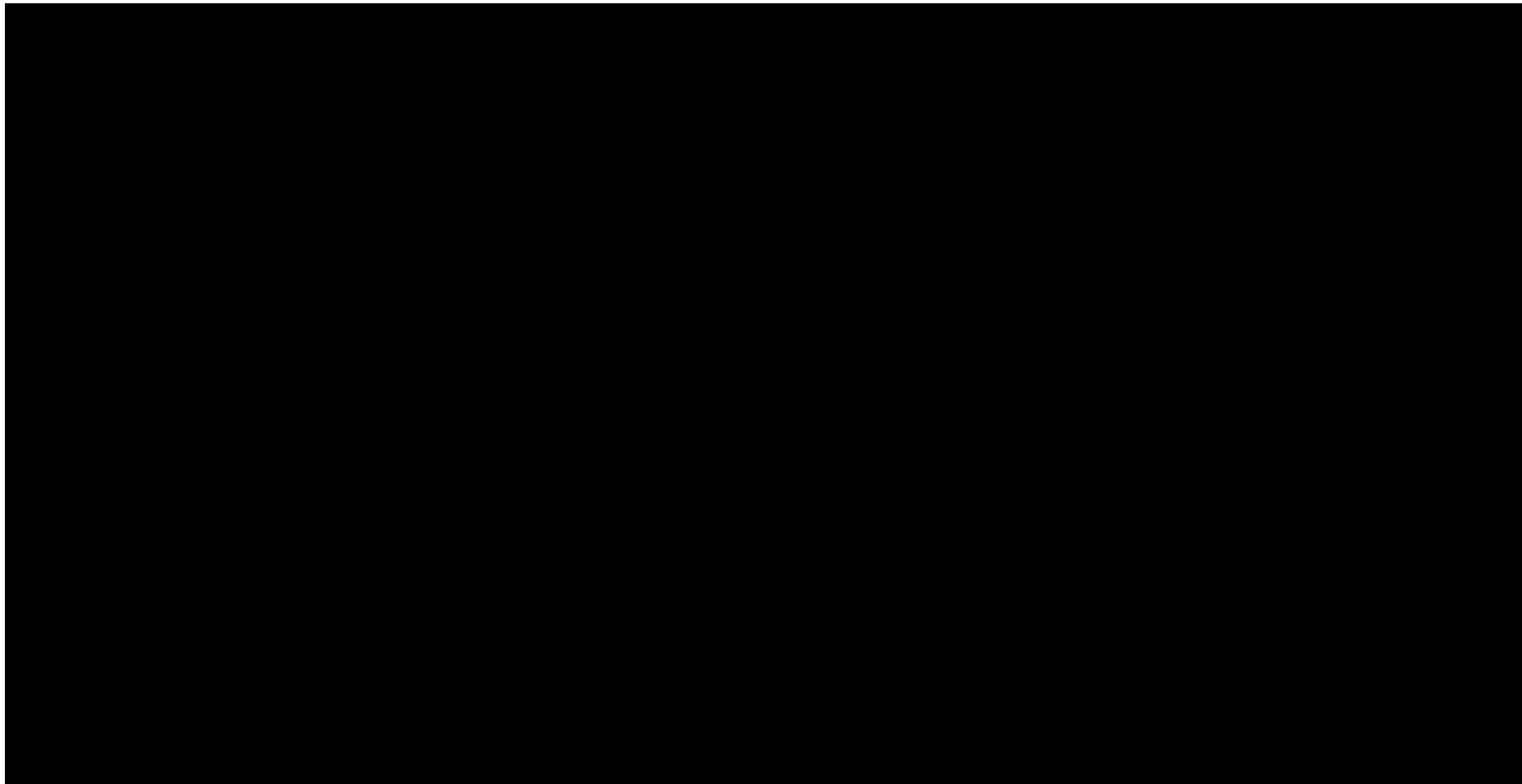


[Redacted text block]

Populacja dzieci

[Redacted text block]

Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja dzieci



[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 text block]

[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 text block]

[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 text block]

[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 text block]

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

8.2.1. Prawdopodobieństwa w stanach głównych

Populacja dorosłych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi początkowej na zastosowane leczenie (odpowiedź płytkowa ogółem)

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

Populacja dzieci

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Tabela 33.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi początkowej na zastosowane leczenie (odpowiedź płytkowa ogółem)

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

Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi > 50 000/ μ l)

Populacja dorosłych

[Redacted table content]

7 [Redacted]

[Redacted text block]

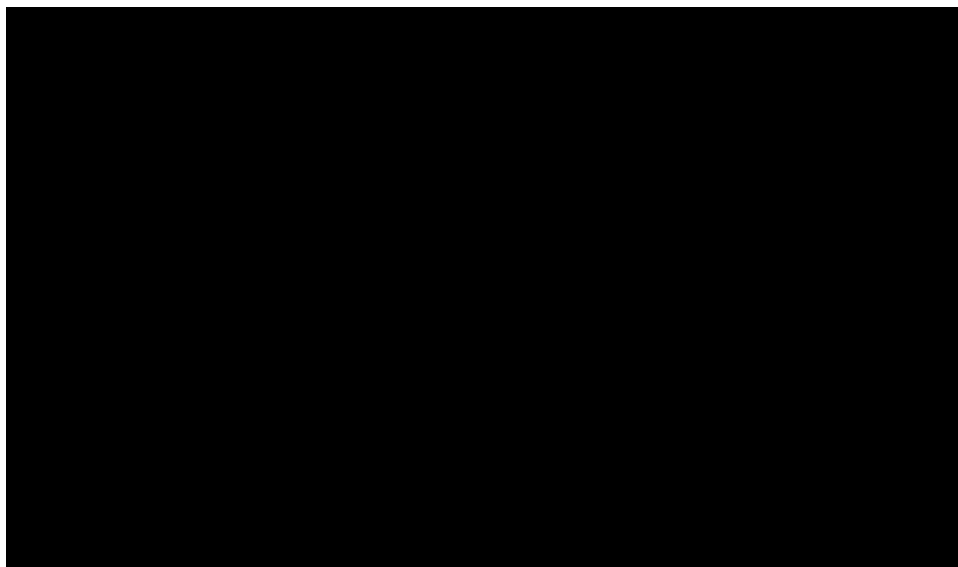
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

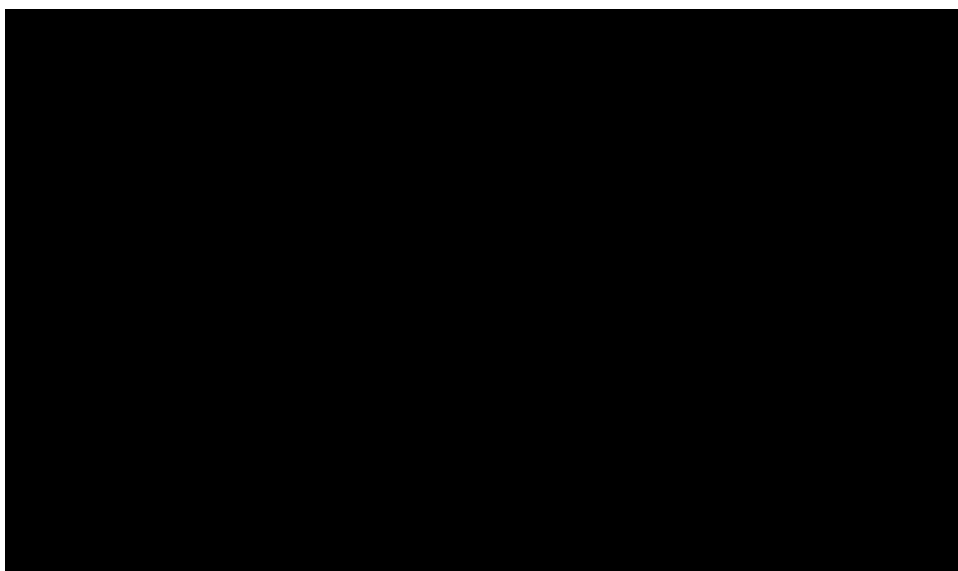
Rysunek 3.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ROM – populacja dorosłych



Rysunek 4.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ELT – populacja dorosłych



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

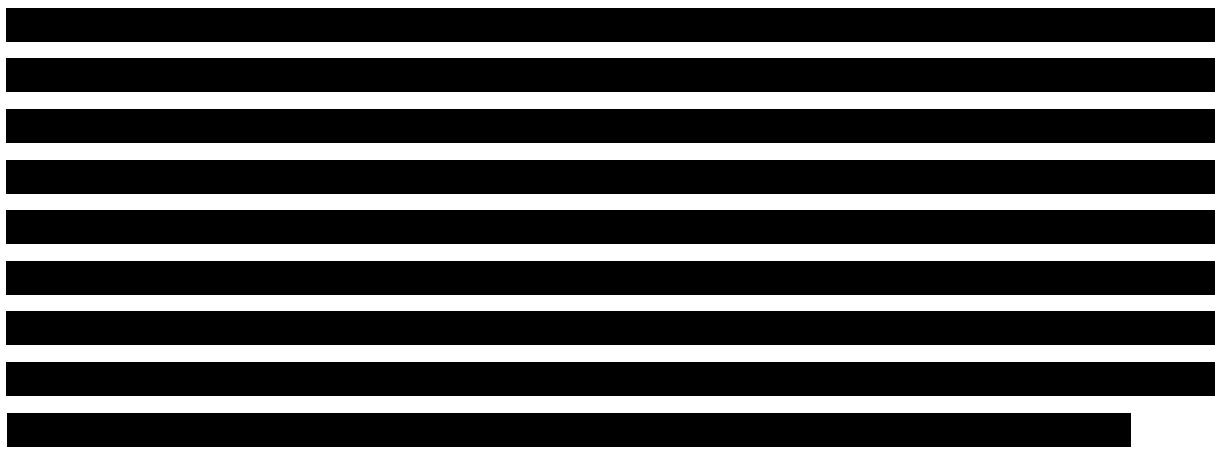
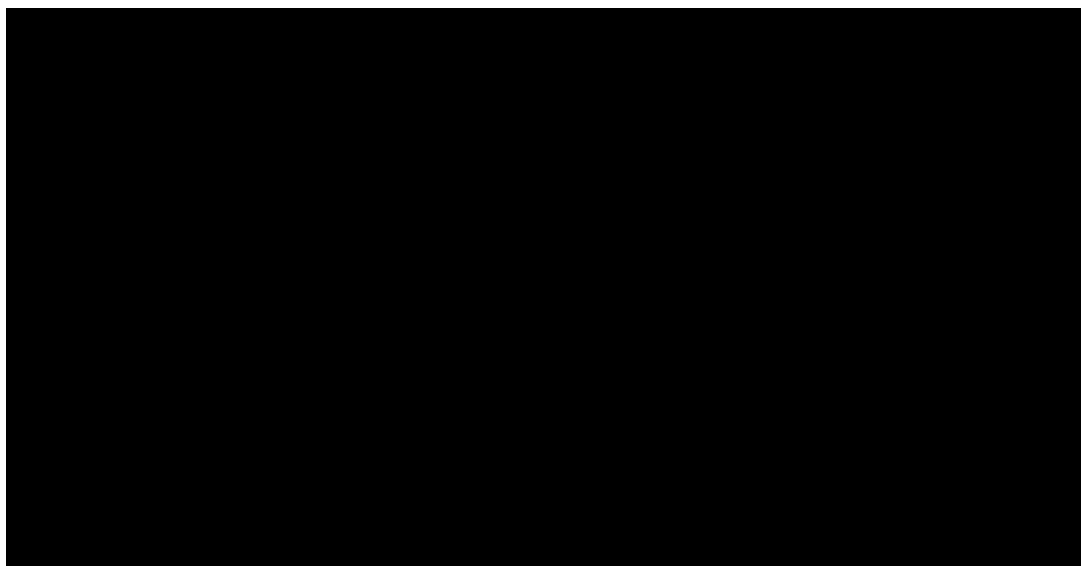
Populacja dzieci

[Redacted text block]

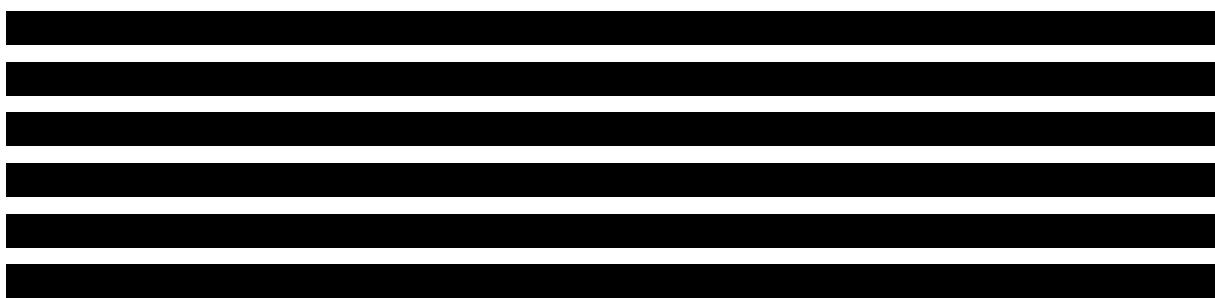


Rysunek 5.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ROM – populacja dzieci



Brak odpowiedzi na leczenie (poziom płytek krwi < 50 000/μl)



[Redacted text block]

Tabela 34

[Redacted text block]

Tabela 34.
Struktura i skuteczność stosowania IVIg oraz sterydów jako terapii ratunkowej

[Redacted]	[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]

ZGON

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 35.
Ryzyko zgonu z powodu poważnych krwawień (wymagających hospitalizacji)

[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]

8.2.2. Przynależność chorego do podstanu w ramach danego głównego stanu zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 36.
Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień

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

Tabela 37.
Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień w zależności od poziomu płytek krwi

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 38.
Częstość występowania poszczególnych rodzajów poważnych krwotoków

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 39.
Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień ogółem – populacja dorosłych

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

Tabela 40.
Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień ogółem – populacja dzieci

Tabela 41.
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekkich krwawień

[Redacted text block]

Tabela 42.

Prawdopodobieństwo, że chory znajduje się w danym podstanie stanów Odpowiedź na leczenie i Brak odpowiedzi na leczenie – populacja dorosłych

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

Tabela 43.

Prawdopodobieństwo, że chory znajduje się w danym podstanie stanów Odpowiedź na leczenie i Brak odpowiedzi na leczenie – populacja dzieci

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

[Redacted text block]

Tabela 44.

Prawdopodobieństwo stosowania IVIg

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

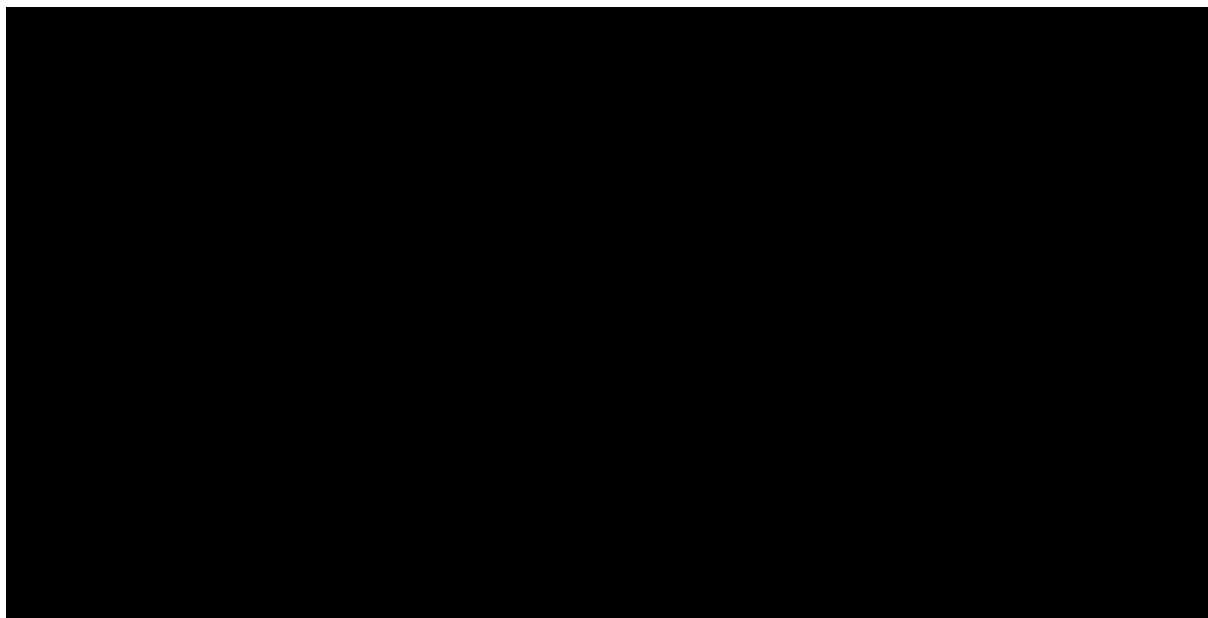
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 6.

Dane empiryczne oraz dopasowana krzywa dla chorych, którzy spontanicznie wyzdrowieli – populacja dzieci



8.3. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

W analizie, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [58], w analizie uwzględniono stopy dyskontowe kosztów na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8.4. Jakość życia

Populacja dorosłych

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku

z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie publikacji:

- ⊗ *Szende 2010* [64] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych (rozdział 14.1) i określa ona jakość życia chorych w większości stanów w modelu przy pomocy TTO (ang. *time trade off* – metoda handlowania czasem);
- ⊗ *Lee 2013* [42] – publikację tę włączono na podstawie przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych (rozdział 14.2.) i określa ona jakość życia chorych w stanach modelu, w których jakość życia nie została określona w badaniu *Szende 2010* oraz określa jakość życia chorych przy pomocy alternatywnej metody EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach). Przedstawia ona również jakość życia określoną w badaniu *Sanz 2011* [60] za pomocą metody EQ-5D.

W publikacji *Lee 2013* (metodykę badania opisano w rozdziale 14.2.5.) wyszczególniono następujące stany zdrowotne (S):

- ⊗ S1: wystarczający poziom płytek krwi ($>50 \times 10^9/l$), brak krwawień;
- ⊗ S2: wystarczający poziom płytek krwi, krwawienia łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego, nie wymagające hospitalizacji);
- ⊗ S3: niski poziom płytek krwi ($<50 \times 10^9/l$), brak krwawień;
- ⊗ S4: niski poziom płytek krwi, krwawienia łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego, nie wymagające hospitalizacji);
- ⊗ S5: niski poziom płytek krwi, krwotok śródmózgowy (wymagający hospitalizacji);

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do badania podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby	Średnia jakość życia (TTO)	Średnia jakość życia (EQ-5D)	Liczba pacjentów w badaniu (EQ-5D)
Lee 2013	S1	0,863	0,790	117
	S2	0,734	0,730	
	S3	0,841	0,840	
	S4	0,732	0,730	
	S5	0,038	0,038	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 49.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, uwzględnione w populacji dorosłych chorych na ITP

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

Populacja dzieci

[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 text block]

[Redacted text block]

Tabela 49

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

8.5. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższych tabelach.

Populacja dorosłych

Tabela 52.
Charakterystyka danych wejściowych do modelu i przyjęte założenia – populacja dorosłych

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta kosztów	5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań [32]
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań [32]
Horyzont czasowy	Dożywotni (technicznie przyjęto 50 lat)	Założenie na podstawie wytycznych AOTMiT [1]
Długość cyklu w modelowaniu (tygodnie)	4	Założenie
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	52,67	Kuter 2008 [37]
Średnia masa ciała chorych (kg)	74,28	badanie Estymator [73]
Jakość życia chorych	Tabela 49	Publikacje Szende 2010 oraz Lee 2013 [64, 42]
Dawka ROM	Tabela 3	Kuter 2008 (data on file) [37]
Dawka ELT	Tabela 6	raport <i>Eltrombopag</i> STA 2009 [49]
Dawka IVIg	Tabela 8	Polskie zalecenia dotyczące małopłytkowości immunologicznej [78]
Dawka metyloprednizolonu	Tabela 8	Polskie zalecenia dotyczące małopłytkowości immunologicznej [78]
CHB ROM (fiolka)	Tabela 11	dane dostarczone przez Zamawiającego [19]
CHB ELT	Tabela 13	Dane DGL
Koszt przetoczenia jednego grama IVIg	Tabela 14	Zarządzenie Prezesa NFZ 102/2019/DSOZ [77]
CHB/g metyloprednizolonu	Tabela 15	Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [53]
Koszt podania i przepisania – ROM	Tabela 16	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [75]; <i>Charakterystyka produktu leczniczego Nplate®</i> [11]; badanie Kuter 2010 [38]
Koszt podania i przepisania – ELT	Tabela 18	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [75]
Koszt podania i przepisania – IVIg	Tabela 19	Zarządzenie Nr 102/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [77]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt przepisania i podania IV sterydów (metyloprednizolon)	Tabela 20	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [74]
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM	1 718,00 PLN	Założenie
Koszt monitorowania i oceny skuteczności – ELT	1 718,00 PLN	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [75]
Koszt monitorowania i oceny skuteczności – IVIg	Tabela 21	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [74]
Koszt monitorowania i oceny skuteczności - IV sterydy (metyloprednizolon)	Tabela 21	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [74]

Populacja dzieci

Tabela 53.

Charakterystyka danych wejściowych do modelu i przyjęte założenia – populacja dzieci

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta kosztów	5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań
Horyzont czasowy	Dożywotni (technicznie przyjęto 90 lat)	Założenie na podstawie wytycznych AOTMiT
Długość cyklu w modelowaniu (tygodnie)	4	Założenie
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	10,00	Tarantino 2016 [65]
Średnia masa ciała chorych (kg) < 18 r.ż.	■	badanie Estymator
Średnia masa ciała chorych (kg) >= 18 r.ż.	■	
Jakość życia chorych	Tabela 51	publikacje Szende 2010, Sanz 2011, Lee 2013, Golicki 2015
Dawka ROM	Tabela 4	Tarantino 2016
Dawka ELT	Tabela 7	Grainger 2015 [29]
Dawka IVIg	Tabela 8	Polskie zalecenia dotyczące małopłytkowości immunologicznej
Dawka metyloprednizolonu	Tabela 8	Polskie zalecenia dotyczące małopłytkowości immunologicznej
CHB ROM (fiolka)	Tabela 11	dane dostarczone przez Zamawiającego
CHB ELT	Tabela 13	Dane z przetargów

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt przetoczenia jednego grama IVIg	Tabela 14	Zarządzenie Prezesa NFZ 102/2019/DSOZ
CHB/g metyloprednizolonu	Tabela 15	Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Koszt podania i przepisania – ROM	Tabela 16	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Charakterystyka produktu leczniczego Nplate®, Kuter 2010
Koszt podania i przepisania – ELT	Tabela 18	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
Koszt podania i przepisania – IVIg	Tabela 19	Zarządzenie Nr 102/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
Koszt przepisania i podania IV sterydów (metyloprednizolon)	Tabela 20	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [74]
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia – ROM < 18 r.ż.	1 395,00 PLN	Założenie
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia – ROM >= 18 r.ż.	1 718,00 PLN	Założenie
Koszt monitorowania i oceny skuteczności – ELT < 18 r.ż.	1 395,00 PLN	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
Koszt monitorowania i oceny skuteczności – ELT >= 18 r.ż.	1 718,00 PLN	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
Koszt monitorowania i oceny skuteczności – IVIg	Tabela 21	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
Koszt monitorowania i oceny skuteczności - IV sterydy (metyloprednizolon)	Tabela 21	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.2.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

W poniższej tabeli zestawiono raport z walidacji najbardziej istotnych parametrów modelu wraz ze wskazaniem kierunku zmian wyniku. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie testowano skrajny horyzont czasowy, który obejmował okres jednego roku. Należy jednak podkreślić, że jest to zabieg techniczny, który nie pozwala na logiczną interpretację uzyskanego wyniku.

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

*Koszt całej terapii w ramach leczenia ratunkowego zawiera: koszt leków, koszt przepisania i podania leków oraz koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Tabela 56.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w populacji dorosłych,

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

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 57.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym dla porównania ROM vs. ELT w populacji dorosłych

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 58.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja dzieci

Tabela 59.
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w populacji dzieci, porównanie ROM vs. ELT

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

wartości stóp dyskonta oraz horyzontu czasowego, gdyż wówczas interpretacja wyników nie byłaby możliwa i zrozumiała.). Parametry te określono w analizie wrażliwości – Rozdział 10.2.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 61.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ROM vs. ELT – populacja dorosłych

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

Tabela 62.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania [REDACTED]

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

Populacja dorosłych

Tabela 64.

[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]

Tabela 65.

[Redacted text block]

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

Populacja dzieci

Tabela 66.

Tabela 67.

10. Metodyka analizy progowej i analizy wrażliwości

10.1. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [58] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [70]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [68]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016* [52] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**. Wyniki analizy progowej znajdują się w tabelach zawierających wyniki analiz wrażliwości.

10.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla

parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*) oraz wartości alternatywnych, która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższych tabelach.

Tabela 68.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych – populacja dorosłych

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy analizy (lata)	25,00	[REDACTED]	kalkulator analizy ekonomicznej
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	51,00	Wiek chorych leczonych ROM w badaniu	badanie <i>Kuter 2008</i> [37]
	56,00	Wiek chorych leczonych PLC w badaniu	badanie <i>Kuter 2008</i> [37]
Masa ciała chorych (kg)	77,00	Średnia masa ciała Polaków w wieku 51+ lat (jest to masa określona dla chorych w przedziale wiekowym, który był przedmiotem analizy – średni wiek chorych rozpoczynających leczenie wynosił 52,67 lat)	badania ankietowe: <i>waga i nadwaga Polaków</i> [73]
	89,00	Masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu	badanie <i>Kuter 2008</i> [37]
Odsetek kobiet	0,52	Odsetek kobiet w ramieniu PLC	badanie <i>Kuter 2008</i> [37]
	0,64	Odsetek kobiet w ramieniu ROM	badanie <i>Kuter 2008</i> [37]
Łączna dawka IVIg zużywana podczas jednej terapii ratunkowej (g)	102,13	Średnia dawka w charakterystykach produktów leczniczych dostępnych w Polsce	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Gammagard S/D 50 mg/ml</i> [10]
Odpowiedź na leczenie - wybór funkcji parametrycznej	rozkład wykładniczy	Rozkłady o najlepszym dopasowaniu, zaraz po logarytmiczno-normalnym (przyjętym w analizie podstawowej dla ROM)	Rozdział 0., rozdział 14.6
	rozkład Gompertza		
	rozkład loglogistyczny		
Dawka ROM (w jednym podaniu)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Użyteczność	EQ-5D na podstawie Lee 2013, Sanz 2011	Alternatywne wartości użyteczności, uzyskane za pomocą metody EQ-5D	Lee 2013 [42], Sanz 2011 [60]
CHB/mg ELT	6,44	Alternatywnie przyjęto CHB/mg ELT na podstawie Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie MZ [53]
Odpowiedź na leczenie ELT	Brak wykorzystania OR	Alternatywne podejście określenie odpowiedzi na leczenie ELT bezpośrednio z badania (bez uwzględnienia OR) oraz przy uwzględnieniu OR z publikacji STA 2012	STA 2012 [62]
	Wykorzystanie OR z publikacji STA 2012		


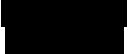























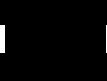












































Tabela 69.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych – populacja dzieci

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy analizy (lata)	10,00	Okres pozwalający ocenić koszty w krótkim horyzoncie czasowym	Założenie
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	7,50	Wiek chorych leczonych PLC w badaniu	Tarantino 2016 [65]
	9,40	Wiek chorych leczonych ELT w badaniu	Grainger 2015 [29]
Masa ciała chorych (kg)		Wiek chorych leczonych ELT w badaniu	Grainger 2015 [29]
		Masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu	Tarantino 2016 [65]
Odsetek kobiet	0,55	Odsetek kobiet w ramieniu PLC	Tarantino 2016 [65]
	0,57	Odsetek kobiet w ramieniu ROM	Tarantino 2016 [65]

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Łączna dawka IVig zużywana podczas jednej terapii ratunkowej (g/kg m.c.)	1,38	Średnia dawka w charakterystykach produktów leczniczych dostępnych w Polsce	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Gammagard S/D 50 mg/ml [10]</i>
Odpowiedź na leczenie - wybór funkcji parametrycznej	rozkład Weibulla	Rozkłady o najlepszym dopasowaniu do danych empirycznych	Rozdział 14.6
	rozkład Gompertza		
	rozkład lognormalny		
Dawka ROM (w jednym podaniu)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczność	EQ-5D na podstawie Lee 2013, Sanz 2011	Alternatywne wartości użyteczności, uzyskane za pomocą metody EQ-5D	Lee 2013 [42], Sanz 2011 [60]
CHB/mg ELT	6,44	Alternatywnie przyjęto CHB/mg ELT na podstawie Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie MZ [53]
Odpowiedź na leczenie ELT	Wykorzystanie OR bazując na wynikach Analizy klinicznej	Alternatywne podejście określenie odpowiedzi na leczenie ELT wykorzystując wyniki z Analizy klinicznej	Analiza kliniczna [24]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.


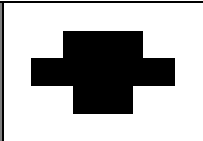
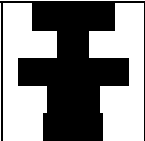

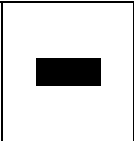

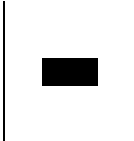

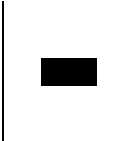

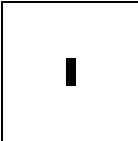



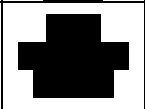





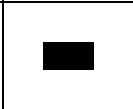

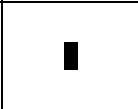


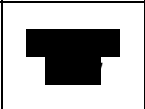

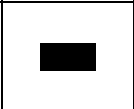

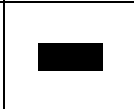

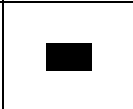

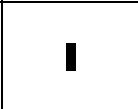




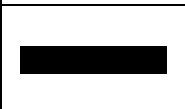

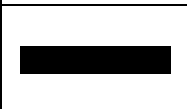

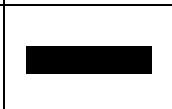
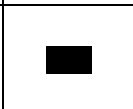
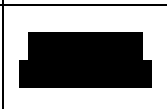


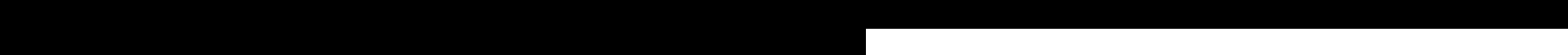

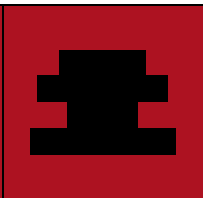
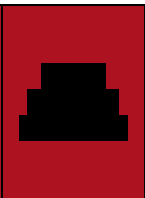

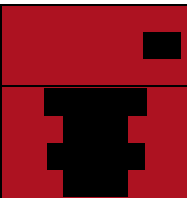


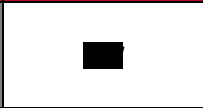
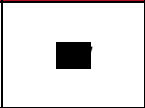

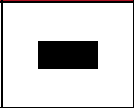

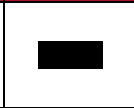

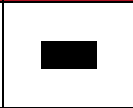

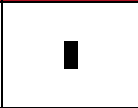













											
											
											
											

Tabela 73



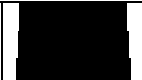







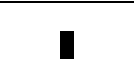











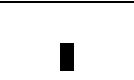


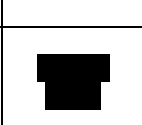
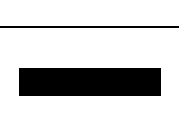
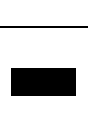
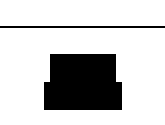


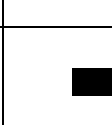
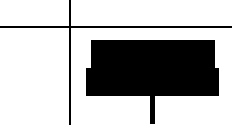
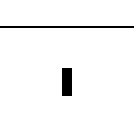

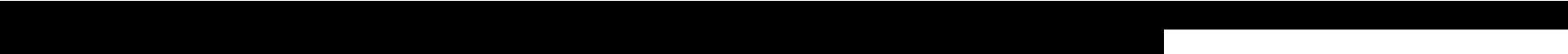

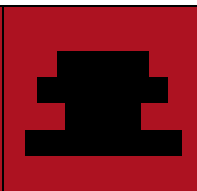











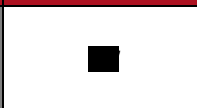
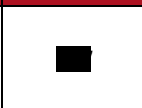











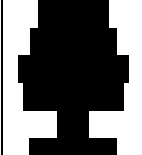






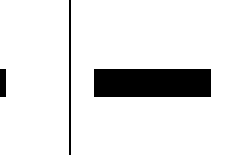

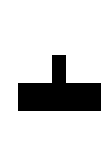



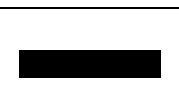

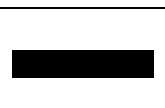


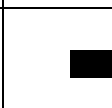
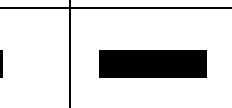


											
											
											

Tabela 77.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki porównania ROM z ELT w populacji dorosłych mają następujące parametry:

- ⊗ przyjęcie alternatywnej masy ciała chorych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin (g) – *ChPL Gammagard S/D 50 mg/ml*;
- ⊗ przyjęcie dawkowania ROM na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- ⊗ przyjęcie CHB/mg ELT na podstawie *Obwieszczenia MZ*;
- ⊗ uwzględnienie OR dla odpowiedzi na leczenie ELT.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana nie wpływa znacząco na oszacowania kosztów stosowania terapii i osiągnane wyniki zdrowotne.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki

- ⊗ przyjęcie alternatywnej masy ciała chorych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin (g) – *ChPL Gammagard S/D 50 mg/ml*;
- ⊗ przyjęcie dawkowania ROM na podstawie opinii ekspertów klinicznych;

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana nie wpływa znacząco na oszacowania kosztów stosowania terapii i osiągnane wyniki zdrowotne.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ROM z ELT w populacji dzieci mają:

- ⊗ przyjęcie alternatywnych stóp procentowych;
- ⊗ przyjęcie alternatywnego źródła dla liczby zużywanych immunoglobulin (g) – *ChPL*

Gammagard S/D 50 mg/ml;

- ⊗ przyjęcie CHB/mg ELT na podstawie *Obwieszczenia MZ*.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana nie wpływa znacząco na oszacowania kosztów stosowania terapii i osiągnane wyniki zdrowotne

11. Ograniczenia i założenia

W konstrukcji modelu przyjęto, że jakość życia chorych oraz wszelkie prawdopodobieństwa wystąpienia krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej zależą nie od stosowanej interwencji natomiast od poziomu płytek krwi chorego. Dlatego też wykorzystywano punkty końcowe przedstawione w *Analizie klinicznej* i opisywanych publikacjach, które różnicowały nie tyle stosowane interwencje co grupę chorych uzyskującą odpowiedź na leczenie z grupą nie uzyskującą odpowiedzi (chorzy z płytkami powyżej i poniżej 50 000/ μ l).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 652 cyklom w modelu dla dorosłych oraz 1 174 cyklom w modelu dla dzieci. Przyjęto więc czas modelowania równy 50-letniemu horyzontowi czasowemu w przypadku populacji dorosłych oraz 90-letni horyzont czasowy w przypadku populacji dzieci (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Na podstawie wytycznych *Provan 2010* [55] przyjęto, że średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ROM wynosi 1 – 4 tygodnie, ELT 2 tygodnie. W związku z tym przyjęto, że wszyscy chorzy po pierwszym cyklu leczenia bezpowrotnie opuszczą stan początkowy modelu (poziom płytek poniżej 50 000/ μ l), przechodząc albo do stanu Odpowiedź na leczenie albo do stanu Brak odpowiedzi na leczenie.

W sytuacji, gdy chory znajdzie się w stanie Brak odpowiedzi na leczenie przestaje otrzymywać terapię stałą (czyli ROM, ELT) i przechodzi na doraźne leczenie ratujące (nie ma możliwości powrotu na terapię stałą). Chory taki może jednak na okres jednego cyklu osiągnąć poziom płytek powyżej 50 000/ μ l w wyniku zastosowania terapii ratunkowej (opisano to szerzej w rozdziale 8.2.) – wówczas adekwatne są dla niego wszystkie prawdopodobieństwa (krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej) i jakość życia jak dla chorego Odpowiadającego na leczenie, jednak po jednym cyklu chory automatycznie wraca do poziom płytek poniżej

50 000/ μ (dla uproszczenia samego opisu modelu przyjęto, że chorzy cały czas pozostają w stanie Brak odpowiedzi na leczenie).

Ponieważ nie odnaleziono publikacji, w których wskazana została skuteczność stosowania sterydów w terapii ratunkowej przyjęto, że skuteczność sterydów będzie taka sama jak dla stosowania surowicy anty-D. Założenie to jest analogiczne, jak w uprzednio weryfikowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) modelu i zostało wówczas przyjęte przez analityków AOTMiT.

W niniejszej analizie przyjęto, że ryzyko zgonu chorego jest równe ryzyku w populacji generalnej. Jedyny wyjątek stanowią chorzy, u których stwierdzono wystąpienie poważnego krwotoku wymagającego hospitalizacji. Dla odsetka chorych, u którego wystąpi taki krwotok wyznaczono dodatkowe prawdopodobieństwo zgonu związane z tym krwotokiem.

Jedynym dożylnym lekiem zawierającym metyloprednizolon w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [53], który zgodnie z ChPL [12] jest wskazany do stosowania w chorobach hematologicznych takich jak idiopatyczna plamica małopłytkowa jest Solu-Medrol®. Założono zatem, że wszyscy chorzy w ramach terapii sterydami leczeni są z wykorzystaniem tego leku.

Ponieważ wyniki odnośnie stosowania sterydów w ramach terapii ratunkowej nie były istotne statystycznie ze względu na stosowaną interwencję (porównanie ROM vs. PLC) przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo stosowania sterydów oraz immunoglobulin dożylnych w ramieniu ROM oraz ELT było identyczne jak dla PLC (chorzy z płytkami poniżej 50 000/ μ l).

Inne ograniczenie jest związane z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z ELT na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*). Za dodatkowe ograniczenie można uznać ekstrapolację danych poza zdefiniowany w badaniach horyzont czasowy. Ekstrapolacji dokonano jednak na podstawie najlepszych dostępnych danych pochodzących bezpośrednio z badań. Dane, na podstawie których ekstrapolowano wyniki skuteczności dla ELT i ROM były przedłużeniami badań randomizowanych (długoterminowe open label). Potwierdzeniem słuszności takiego podejścia jest utrzymywanie się efektu w czasie (czego dowodem są m.in. wyniki publikacji *Kuter 2013*).

Dla ELT dane ekstrapolowano w oparciu o niewielką liczbę punktów (wskazujących odsetek odpowiedzi na leczenie w czasie). Należy jednak zaznaczyć, że dopasowanie danych do rozkładu w przypadku ELT ma na celu umożliwienie wskazania odpowiednich wartości odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych cykli ujętych jeszcze w horyzoncie samego badania klinicznego. Ponieważ Odpowiedź na leczenie w ostatnim raportowanym okresie dotyczyła już tylko 1,32% chorych błąd przy ekstrapolacji danych nie był istotnym ograniczeniem modelowania nawet pomimo uwzględnienia niewielkiej liczby dostępnych punktów Kaplana – Meiera.

[REDACTED]

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W celu porównania ROM z ELT [REDACTED] w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) wykorzystano model globalny otrzymany od Zamawiającego, który dostosowano do polskiej praktyki klinicznej. Elementarnymi parametrami modelu są: odpowiedź początkowa, średni czas odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień oraz zastosowanie leczenia ratunkowego. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

[REDACTED]

Finansowanie ROM w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia przyczyni się do zwiększenia skuteczności leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

Ponadto, lek Nplate® posiada status leku sierociego. W przypadku technologii sieroczych zazwyczaj należy się spodziewać wyższych wartości kosztów oraz współczynników kosztów - efektywności, niż w analizach wykonywanych dla technologii standardowych.

13. Dyskusja

W niniejszej analizie podjęto próbę znalezienia innych analiz ekonomicznych prezentujących opłacalność kosztową stosowania ROM w podanym wskazaniu. W tym celu dokonano systematycznego przeglądu, opisanego w rozdziale 14.2. W wyniku przeglądu znaleziono dwie publikacje: *Lee 2013* [42] i *Mowatt 2009* [46]. Wyniki odnalezionych analiz, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, ekonomicznych przedstawiono poniżej.

Celem analizy *Lee 2013* było określenie opłacalności stosowania ROM względem standardowej ścieżki leczenia (ST¹¹) chorych z ITP z uwzględnieniem (ST+ELT) i bez uwzględnienia ELT. W analizie wykazano, że w przyjętym, dożywotnym horyzoncie czasowym, stosowanie ROM pozwoli uniknąć choremu średnio 20,2 i 29,3 terapii ratunkowych w porównaniu odpowiednio z ST + ELT i z ST. W analizie zakładano, że charakterystyka

¹¹ Standardowa ścieżka leczenia obejmowała rytuksymab (u 80% chorych), azatioprynę (59%), mykofenolan mofetylu (37%) oraz cyklosporynę (4%)

populacji będzie spójna pod względem tej, prezentowanej w publikacji *Kuter 2008* [37]. Analiza wrażliwości pokazała, że w 90% przypadków ROM charakteryzował się wyższą efektywnością kosztową w porównaniu z ST+ELT. Taka sama sytuacja została stwierdzona w 96% przypadków w przypadku porównania ROM z ST. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej Lee 2013**

Porównanie	Koszt inkrementalny (EUR)	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
Romiplostym vs. ST+ELT	13 258,00	- 57 298,42	0,76	Dominujący
Romiplostym vs. ST	22 673,00	- 97 988,17	1,17	Dominujący

**Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 6.09.2018 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,3218 PLN

Wnioski autorów są jednoznaczne: ROM jest skuteczną i efektywną kosztowo terapią w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Dodatkowo autorzy zauważają, że w porównaniu z obecnymi na rynku terapiami, pacjenci leczeni ROM charakteryzują się lepszą jakością życia (QALY). Zauważyć jednak należy, że autorzy publikacji *Lee 2013*, przy szacowaniu efektywności ROM, biorą pod uwagę zarówno pacjentów po, jak i z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii (w odróżnieniu od podejścia zastosowanego w niniejszej analizie). Ponadto, analiza opisana w *Lee 2013* przewiduje, że chorzy stosują złożone terapie (ścieżki) przyjmując kolejne leki w przypadku braku odpowiedzi na lek wcześniejszy. W niniejszej analizie brano pod uwagę chorych, którzy nie odpowiadają już na standardowe leczenie przez co porównano się z brakiem stałej terapii (BST). Warto też nadmienić, że w publikacji *Lee 2013*, w ramieniu ELT i ROM u chorych stosowana jest kolejna linia leczenia po niepowodzeniu terapii (obejmująca rytuksymab, azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz cyklosporynę),

Celem drugiej analizy włączonej do raportu, tj. *Mowatt 2009* [46] również było określenie efektywności kosztowej ROM. W tym celu porównywano ROM z ST¹² oraz z ST

¹² Standardowa ścieżka leczenia obejmowała standard opieki zgodny z międzynarodowymi wytycznymi leczenia ITP

uwzględniającym rytuksymab. W niniejszej analizie brano pod uwagę chorych, którzy nie odpowiadają już na standardowe leczenie przez co porównano się z brakiem stałej terapii (BST). Populacja w analizie *Mowatt 2009* obejmowała zarówno pacjentów po splenektomii, jak i z przeciwwskazaniami do tego zabiegu. Jak zostało poprzednio nakreślone, nie jest to populacja spójna z populacją określoną w niniejszej analizie, jednak wyniki przedstawiono dla obu grup oddzielnie. W opracowaniu *Mowatt 2009* wykorzystano wyniki skuteczności pochodzące z tego samego badania klinicznego co w niniejszym opracowaniu. Wyniki analizy wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 83.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej *Mowatt 2009* – chorzy po splenektomii

Porównanie	Współczynnik kosztów-efektywności (GBP/QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (PLN/QALY)
ROM vs. ST	15 595,00	74 966,72
ROM vs. ST + Rytuksymab	29 771,00	143 112,17

*Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 06.09.2018 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 4,8071 PLN

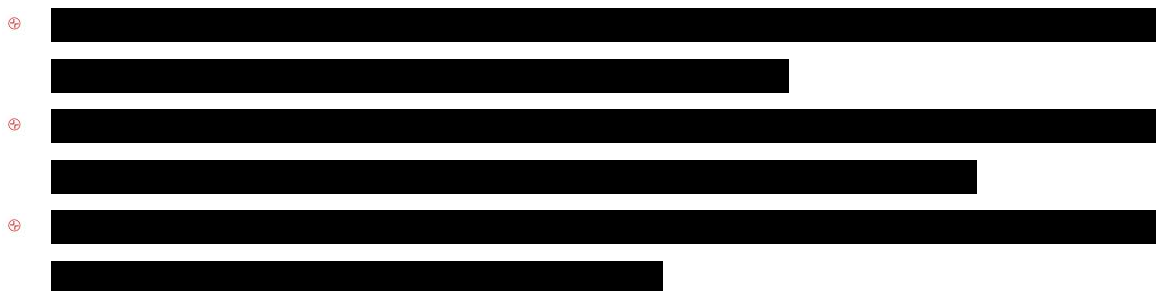
Oprócz przeglądu innych analiz ekonomicznych, w niniejszym opracowaniu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania ROM z ELT największy wpływ na wartość oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych (w obu rozważanych perspektywach analizy) mają parametry: uwzględnienie dawkowania ROM na podstawie publikacji *Steurer 2016* [63] oraz uwzględnienie OR z badania *Cooper 2012* [16] do szacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie ELT.

Wykonano również analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Nplate® jest niższa niż:



W perspektywie **wspólnej** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Nplate® jest niższa niż:



14. Załączniki

14.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych – populacja dorosłych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dzieci od pierwszego roku życia i dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

14.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 84.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

■	██████████	██████████
■	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████
■	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████
■	██████████	██████████

Data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

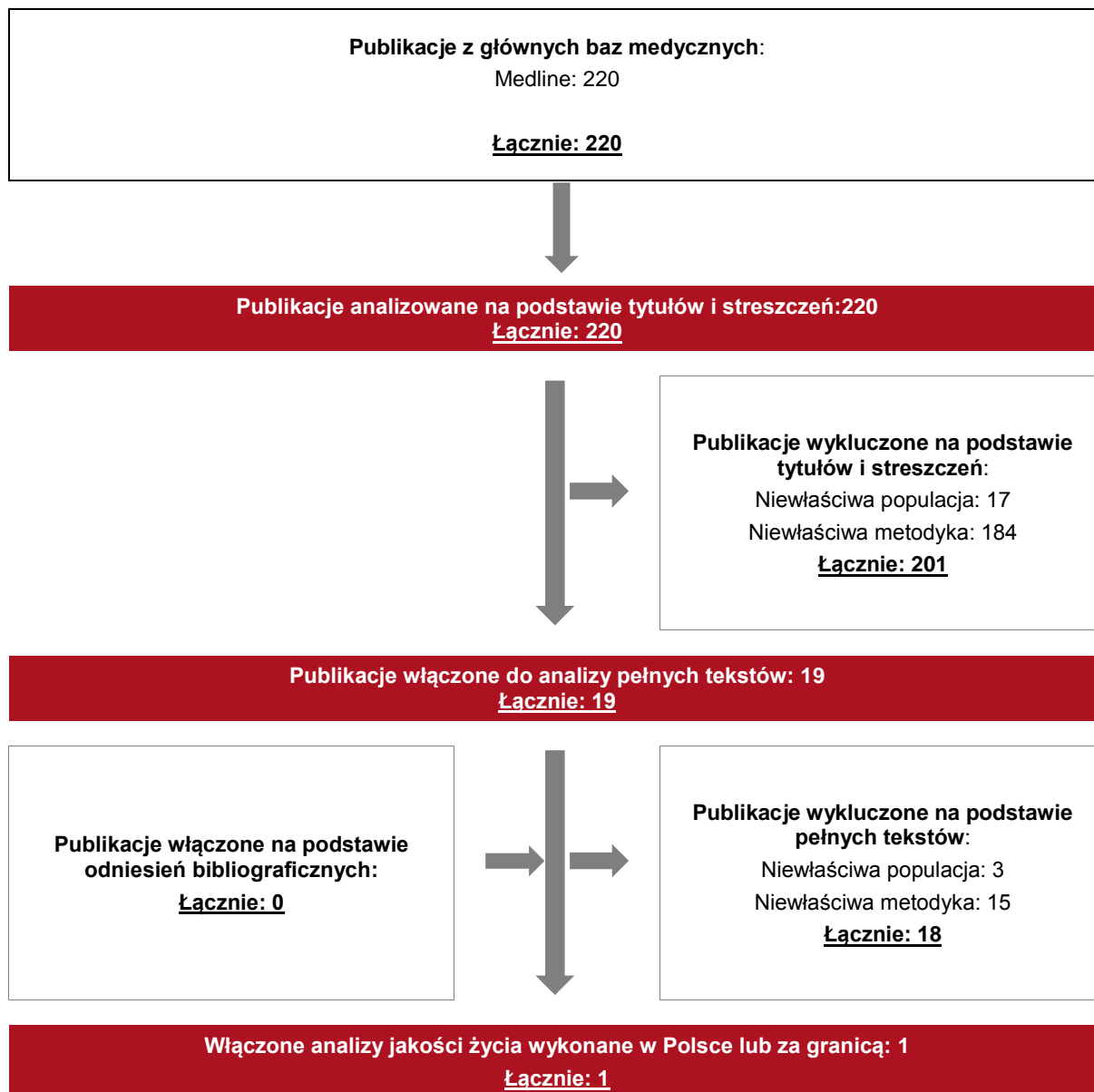
14.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 14.1.1.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



14.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 220 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

14.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Jak wskazano powyżej, ostatecznie w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *Szende 2010* [64].

Włączona publikacja *Szende 2010* prezentuje pomiar wartości użyteczności dla dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na przykładzie populacji Anglii, przy pomocy algorytmu TTO (ang. *Time-Trade Off*, metoda handlowania czasem). Wyniki badania zostały opracowane na podstawie wieloetapowego procesu zbioru danych, głównie z badań klinicznych, przeglądu literatury i ankiety internetowej. Autorzy podają, że wyniki zostały opracowane na podstawie odpowiedzi 359 respondentów wybranych losowo. W publikacji zaprezentowano sześć różnych stanów zdrowotnych zależnych od poziomu płytek krwi, ryzyka wystąpienia krwawień jak i działań niepożądanych. W celu określenia różnic między każdą parą stanów posłużono się nieparametrycznym testem Wilcoxon dla par. Na podstawie oceny hematologów, jak i wyników badań autorzy wyszczególniają następujące stany zdrowotne:

- ⊗ stan zdrowia 1 (S1): wystarczający poziom płytek krwi, brak krwawień;
 - ⊗ stan zdrowia 2 (S2): wystarczający poziom płytek krwi, występowanie krwawień niewymagających hospitalizacji;
 - ⊗ stan zdrowia 3 (S3): niski poziom płytek krwi, brak krwawień;
 - ⊗ stan zdrowia 4 (S4): niski poziom płytek krwi, występowanie krwawień niewymagających hospitalizacji;
 - ⊗ stan zdrowia 5 (S5): krwotok wewnątrzczaszkowy (2-6 miesięcy);
-

- ⊕ stan zdrowia 6 (S6): leczenie działań niepożądanych steroidami.

Wartością progową warunkującą czy chory ma wystarczający poziom płytek krwi czy nie, jest wartość 50×10^9 płytek krwi na litr. Zaprezentowane w publikacji wyniki ukazują, że chorzy z pierwotną małopłytkowością immunologiczną doświadczają znacznie niższych wartości użyteczności w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorzy podkreślają również, że jest zapotrzebowanie na nowe sposoby leczenia omawianego wskazania.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do badania podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 85.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Średnia zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Szende 2010 [29]	Time-Trade Off	S1	0,863	±0,15	359 respondentów
		S2	0,734	±0,19	
		S3	0,841	±0,19	
		S4	0,732	±0,19	
		S5	0,038	±0,46	
		S6	0,758	±0,20	

Badanie Szende 2010 nie dostarczyło wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W odniesieniu do pozostałych stanów zdrowotnych zastosowanych w opisywanym w niniejszej analizie ekonomicznej modelu (krwawienie z przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia) przyjęto użyteczności dla pacjentów z chorobami układu krążenia, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, którzy wcześniej doświadczyli udaru (publikacja *Mc Namara* [44]).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie udało się odnaleźć żadnej publikacji, która pozwoliłaby na ocenę jakości życia w populacji dzieci.

14.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą – populacja dorosłych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dzieci od pierwszego roku życia i dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną;
- ⊗ **interwencja:** romiplostym;
- ⊗ **metodyka:** analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

14.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 86.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2018

Dodatkowo, na potrzeby analizy przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 87.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	Romiplostim	2	8
2	Nplate	0	2

Data ostatniego wyszukiwania: 22.08.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

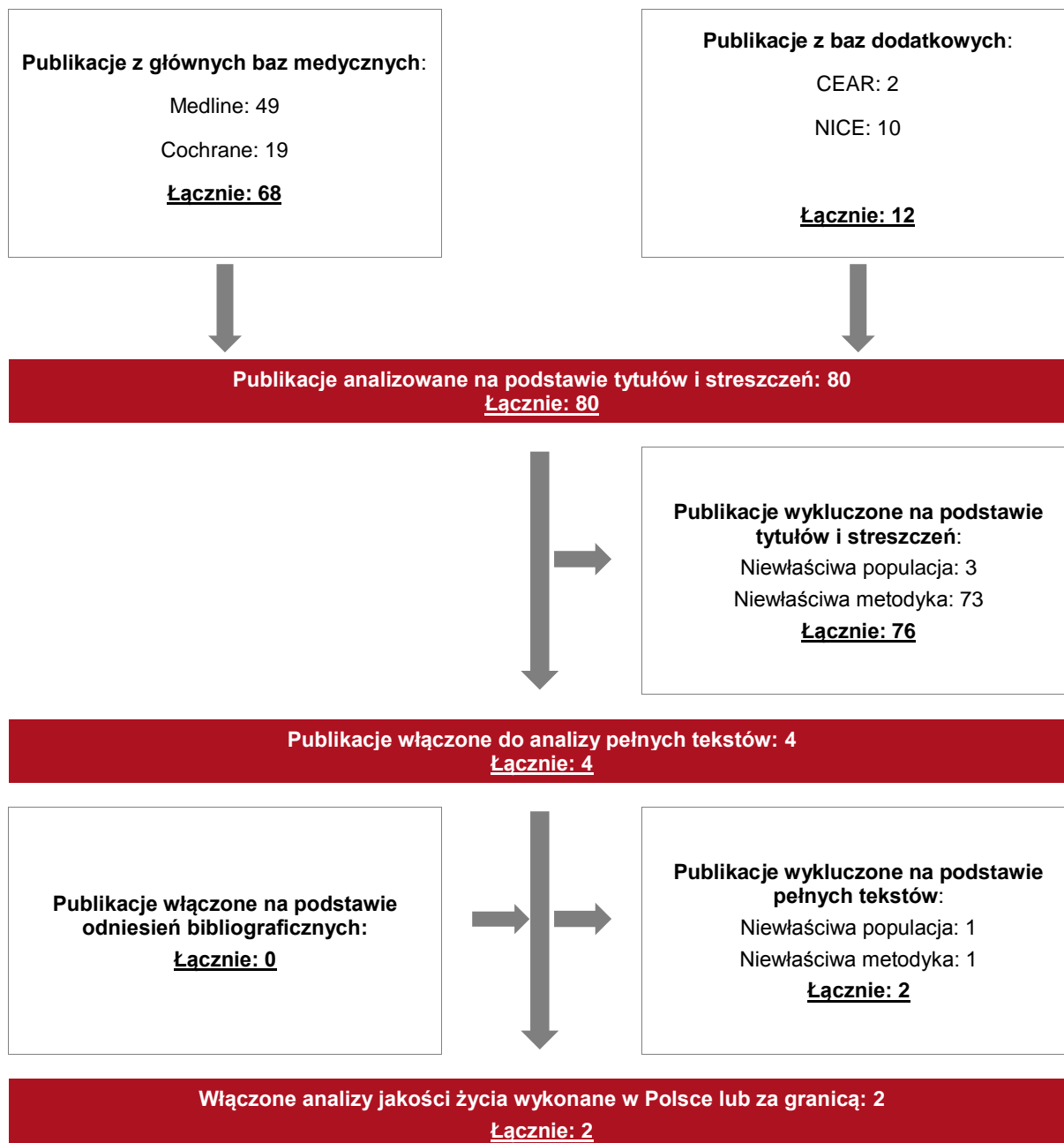
14.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ■■■■■. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■■■ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia

i wykluczenia, opisanych w rozdziale 14.2.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



14.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 80 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 49 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 19 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 2 publikacje;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Lee 2013* [42] i *Mowatt 2009* [46]. Metodykę publikacji przedstawiono w rozdziale poniżej.

14.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Do raportu włączono dwie analizy ekonomiczne, w których zaprezentowano efektywność kosztową ROM w podanym wskazaniu. Analizy te umożliwiają określenie efektywności leku w leczeniu ITP (ang. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* – pierwotna małopłytkowość immunologiczna).

Celem autorów publikacji *Lee 2013* [42] było udowodnienie opłacalności stosowania ROM względem standardowej ścieżki leczenia (ST) chorych z ITP z uwzględnieniem (ST+ELT) i bez uwzględnienia ELT. W analizie wykazano, że w przyjętym, dożywotnym horyzoncie czasowym, stosowanie ROM pozwoli uniknąć choremu średnio 20,2 i 29,3 terapii ratunkowych w porównaniu odpowiednio z ST + ELT i z ST. Badanie zakładało populację spójną pod względem charakterystyki do tej, prezentowanej w publikacji *Kuter 2008* [37]. Analiza wrażliwości pokazała, że w 90% przypadków ROM charakteryzował się wyższą efektywnością kosztową w porównaniu z ST+ELT. Taka sama sytuacja została stwierdzona w 96% przypadków w przypadku porównania ROM z ST. W analizie pokazano wyniki modelu Markowa dla obydwu wymienionych komparatorów. Jako efekt zdrowotny w modelu przyjęto progresję liczby płytek krwi (celem jest osiągnięcie pułapu powyżej $50 \times 10^9/l$), potrzebę zastosowania terapii ratunkowej (immunoglobuliny i steroidy) jak również ryzyko wystąpienia

krwawień. Analizę wykonano z perspektywy społecznej dla populacji Irlandii, założono czterotygodniowy cykl i dożywotni horyzont czasowy. Określenie horyzontu czasowego zostało uargumentowane faktem, że pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą przewlekłą. W analizie uwzględniono wyłączenie bezpośrednie koszty leczenia. Wyniki i koszty ukazane w modelu zostały zdyskontowane o wartość 4% rocznie, zgodnie z rekomendacją HIQA (ang. *Health Information and Quality Authority, Ireland*). Rezultatem omawianej analizy jest wskazanie opłacalności stosowania leczenia ROM.

Drugą pozycją włączoną do raportu jest publikacja *Mowatt 2009* [46]. Jest to podsumowanie raportu NICE (ang. *Single Technology Appraisal*) dotyczącego klinicznej i kosztowej efektywności leczenia ROM w podanym wskazaniu. W tym celu porównywano ROM z ST oraz z ST uwzględniającym rytuksymab. Populacja w analizie *Mowatt 2009* obejmowała zarówno pacjentów po splenektomii, jak i z przeciwwskazaniami do tego zabiegu. Jak zostało poprzednio nakreślone, nie jest więc to populacja w pełni spójna z populacją określoną w niniejszej analizie, jednak wyniki przedstawiono dla obu grup oddzielnie. W opracowaniu *Mowatt 2009* wykorzystano wyniki skuteczności pochodzące z tego samego badania klinicznego co w niniejszym opracowaniu.

14.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Nplate® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [32]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania oraz tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek refundowanego obecnie preparatu.

Objęcie refundacją romiplostymu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Nplate® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

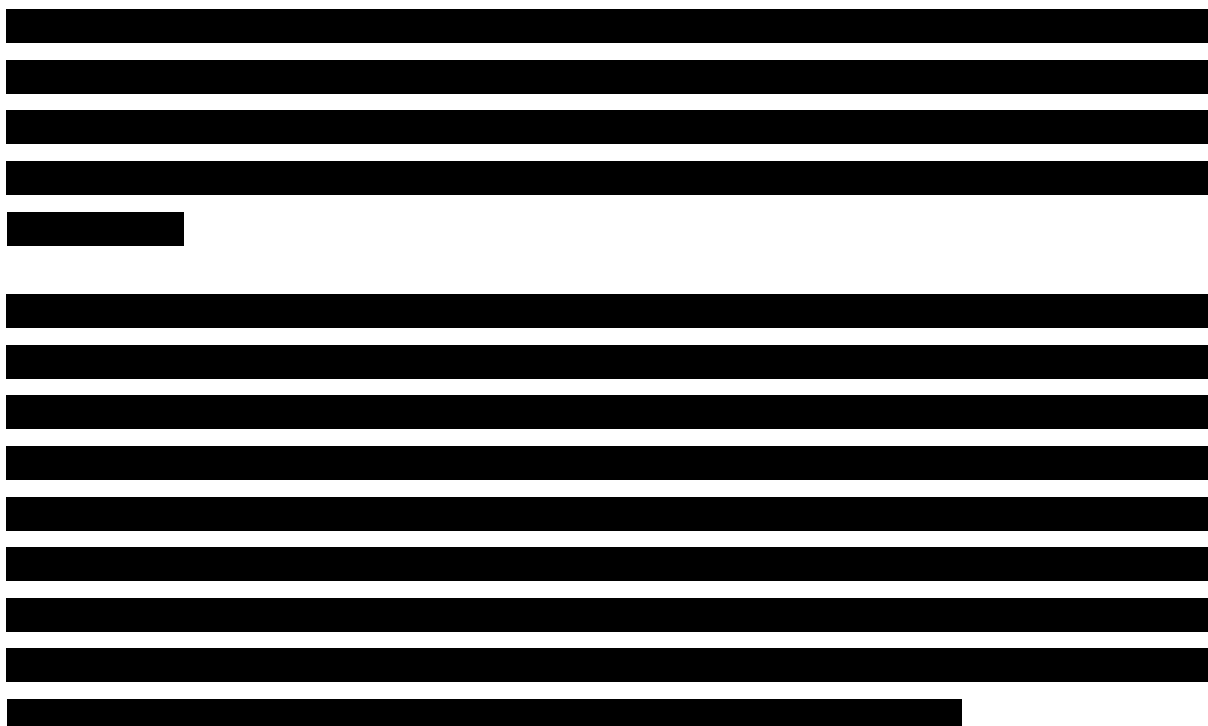
14.4. Występowanie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

13 [REDACTED]



14.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 88.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.2.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 14.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.2.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba	TAK, rozdział 9.3

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 9.3
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 9.3
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 10.2.oraz 8.5.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 8.4.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.2.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.2.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

14.6. Odpowiedź na leczenie – dopasowanie rozkładów parametrycznych

Tabela 89.

Dopasowanie poszczególnych rozkładów parametrycznych do danych empirycznych czasu odpowiedzi na leczenie dla ROM (kryterium AIC) – populacja dorosłych

* w analizie podstawowej przyjęto rozkład lognormalny jako najlepiej dopasowany do danych empirycznych

Tabela 90.

Dopasowanie poszczególnych rozkładów parametrycznych do danych empirycznych czasu odpowiedzi na leczenie dla ELT (kryterium AIC) – populacja dorosłych

* w analizie podstawowej przyjęto rozkład lognormalny jako najlepiej dopasowany do danych empirycznych

Tabela 91.

Dopasowanie poszczególnych rozkładów parametrycznych do danych empirycznych czasu odpowiedzi na leczenie dla ROM (kryterium AIC) – populacja dzieci

* w analizie podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy jako charakteryzujący się dobrym dopasowaniem oraz wiarygodnym modelowaniem długoterminowej odpowiedzi

14.7. Skuteczność stosowanych terapii ratunkowych

Populacja dorosłych

W tabeli poniżej wskazano skuteczność stosowania IVIg jako terapii ratunkowej na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury.

Tabela 92.

Skuteczność stosowania IVIg w ramach terapii ratunkowej – populacja dorosłych

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji odnalezionych w przeglądzie literatury

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tabela 93.

Skuteczność stosowania surowicy anti-D w ramach terapii ratunkowej – populacja dorosłych

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Populacja dzieci

W tabeli poniżej wskazano skuteczność stosowania IVIg jako terapii ratunkowej na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury.

Tabela 94.
Skuteczność stosowania IVIg w ramach terapii ratunkowej – populacja dzieci

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	26
Tabela 2. Schemat dostosowywania dawki ROM	27
Tabela 3. Średnia dawka ROM stosowana w trakcie jednego podania ■	29
Tabela 4. Średnia dawka ROM stosowana w trakcie jednego podania ■	30
Tabela 5. Schemat dostosowywania dawki eltrombopagu	31
.....	31
.....	32
Tabela 8. Średnia dawka leków stosowanych w leczeniu ratunkowym – analiza podstawowa	33
Tabela 9. Średnia dawka dożylnych immunoglobulin stosowanych w leczeniu ratunkowym – wariant analizy wrażliwości	34
Tabela 10.	35
Tabela 11.	35
Tabela 12. Charakterystyka kosztowa poszczególnych prezentacji leku Revolade® wyznaczona na podstawie <i>Obwieszczenia MZ</i> (PLN)	36
Tabela 13. Charakterystyka kosztowa poszczególnych prezentacji leku Revolade® wyznaczona na podstawie danych DGL	36
Tabela 14. Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin	37

Tabela 15. Koszt leków zawierających metyloprednizolon stosowany dożylnie	37
Tabela 16. Jednorazowy koszt podania i przepisania ROM	38
Tabela 17. Jednorazowy koszt podania i przepisania ELT	38
Tabela 18. Koszt podania i przepisania ELT.....	38
Tabela 19. Koszt przepisania i podania IVIg	39
Tabela 20. Koszt podania i przepisania metyloprednizolonu	39
.....	40
Tabela 22. Koszt leczenia krwotoku śródczaszkowego.....	41
Tabela 23. Koszt kontroli stanu chorego po krwotoku śródmózgowym	42
Tabela 24. Koszt leczenia krwawienia z przewodu pokarmowego.....	42
Tabela 25. Koszt kontroli stanu chorego po krwawieniu z przewodu pokarmowego....	42
Tabela 26. Koszt kontroli stanu chorego po innych krwawieniach	43
Tabela 27. Koszt leczenia słabych krwawień.....	44
Tabela 28.	44
Tabela 29.	45
Tabela 30.	46
Tabela 31.	47
Tabela 32. Prawdopodobieństwo odpowiedzi początkowej na zastosowane leczenie (odpowiedź płytkowa ogółem).....	58
Tabela 33. Prawdopodobieństwo odpowiedzi początkowej na zastosowane leczenie (odpowiedź płytkowa ogółem).....	60

Tabela 34. Struktura i skuteczność stosowania IVIg oraz sterydów jako terapii ratunkowej ..	65
Tabela 35. Ryzyko zgonu z powodu poważnych krwawień (wymagających hospitalizacji) ...	66
Tabela 36. Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień	68
Tabela 37. Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień w zależności od poziomu płytek krwi	68
Tabela 38. Częstość występowania poszczególnych rodzajów poważnych krwotoków.....	69
Tabela 39. Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień ogółem – populacja dorosłych	69
Tabela 40. Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień ogółem – populacja dzieci....	70
Tabela 41. Prawdopodobieństwo wystąpienia lekkich krwawień	70
Tabela 42. Prawdopodobieństwo, że chory znajduje się w danym podstanie stanów Odpowiedź na leczenie i Brak odpowiedzi na leczenie – populacja dorosłych	71
Tabela 43. Prawdopodobieństwo, że chory znajduje się w danym podstanie stanów Odpowiedź na leczenie i Brak odpowiedzi na leczenie – populacja dzieci	71
Tabela 44. Prawdopodobieństwo stosowania IVIg.....	71
Tabela 45. Prawdopodobieństwo stosowania IVIg.....	72
Tabela 46. Prawdopodobieństwo stosowania IV sterydów – populacja dorosłych	72
Tabela 47. Prawdopodobieństwo spontanicznego wyzdrowienia w cyklu modelu	73
Tabela 48. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych.....	76
Tabela 49. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, uwzględnione w populacji dorosłych chorych na ITP	77

Tabela 62. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania [REDACTED] [REDACTED]	95
Tabela 63. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ROM vs. ELT – populacja dzieci	96
Tabela 64. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	97
Tabela 65. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	97
Tabela 66. [REDACTED]	98
Tabela 67. [REDACTED]	98
Tabela 68. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych – populacja dorosłych	100
Tabela 69. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych – populacja dzieci	101
Tabela 70 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	103
Tabela 71 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	105
Tabela 72 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	108

Tabela 73 110

Tabela 74. 113

Tabela 75. 115

Tabela 76. 118

Tabela 77. 120

Tabela 78 123

Tabela 79 125







Tabela 80		
		
	127
Tabela 81		
		
	129
Tabela 82.	Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej <i>Lee 2013**</i>	136
Tabela 83.	Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej <i>Mowatt 2009</i> – chorzy po splenektomii	137
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	140
Tabela 85.	Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych.....	143
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	145
Tabela 87.	Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	145
Tabela 88.	Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	150
Tabela 89.	Dopasowanie poszczególnych rozkładów parametrycznych do danych empirycznych czasu odpowiedzi na leczenie dla ROM (kryterium AIC) – populacja dorosłych	153
Tabela 90.	Dopasowanie poszczególnych rozkładów parametrycznych do danych empirycznych czasu odpowiedzi na leczenie dla ELT (kryterium AIC) – populacja dorosłych.....	154

Tabela 91. Dopasowanie poszczególnych rozkładów parametrycznych do danych empirycznych czasu odpowiedzi na leczenie dla ROM (kryterium AIC) – populacja dzieci	154
Tabela 92. Skuteczność stosowania IVIg w ramach terapii ratunkowej – populacja dorosłych	154
Tabela 93. Skuteczność stosowania surowicy anty-D w ramach terapii ratunkowej – populacja dorosłych	155
Tabela 94. Skuteczność stosowania IVIg w ramach terapii ratunkowej – populacja dzieci .	156

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja dorosłych	51
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja dzieci	53
Rysunek 3. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ROM – populacja dorosłych.....	62
Rysunek 4. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ELT – populacja dorosłych	62
Rysunek 5. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ROM – populacja dzieci.....	64
Rysunek 6. Dane empiryczne oraz dopasowana krzywa dla chorych, którzy spontanicznie wyzdrowieli – populacja dzieci	74
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	141
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	146

17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych*, wersja 3.0., sierpień 2016, Warszawa
 2. Aladjidi N., Santiago R., Pondarré C. i in., Revisiting Splenectomy in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Therapies: The French Experience. *Journal of Blood Disorders & Transfusion* 03(03), 2012
 3. Altintop L., Albayrak D., *Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, *American Journal of Hematology* 1997, 56(3): 191-192 (abstrakt)
 4. Analiza weryfikacyjna AOTMiT Nr: AOTM-OT-4351-19/2014 „*Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D69.3)*”
 5. Arnold D. M., *Platelet count or bleeding as the outcome in ITP trials?*, *American Journal of Hematology* 2012, 87: 945-946, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajh.23299> (data dostępu: 15.05.2018 r.)
 6. Bussel J., Raymond W., Saleh M., i in. *Update On The Safety and Efficacy Of EXTENDED Treatment With Eltrombopag (EPAG) In Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)*, Program and abstracts of the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition 2013, Program: Oral and Poster Abstracts, Session: 311. Disorders of Platelet Number or Function: Poster II
 7. Bussel J., Kuter D., Pullarkat V. i in., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*, *American Society of Hematology* 2009, 113: 2161-2171
 8. [Redacted]
 9. [Redacted]
-

-
- [REDACTED]

[REDACTED]
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gammagard S/D 50 mg/ml® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Solu-Medrol® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://chpl.com.pl/data_files/2013-06-14_solu-medrol_lpd_all_dosages_clean.pdf (data dostępu: 13.07.2018r.)
 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 14. Cheng G., Saleh M., Marcher C. i in., *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study*, Lancet 2011, 377: 393-402
 15. Colovic M., Dimitrijevic M., Sonnenburg C. i in., *Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP*. Hematology Journal 2003, 4(5): 358-362
 16. Cooper K., Fitzgerald P., Dillingham K., *Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison*, Int J Technol Assess Health Care. 2012; 28(3):249-58
 17. Cooper K., *Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison*, International Journal of Technology Assessment in Health Care, draft
 18. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/home.aspx> (data dostępu: 4.08.2018 r.)
 19. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 20. Depre F., Aboud N., Mayer B., Salama A., *Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: New data and a concise review.*, Blood Transfusion 2018., 16 (3) (pp 307-312)
-

-
31. Holt D. i in., *Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with immune thrombocytopenic purpura*, *Pediatrics* 111(1):87-90, 2003
 32. Jacobs P., Wood L., Novitzky N., *Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial*, *American Journal of Medicine* 1994, 97(1): 55-59 (abstrakt)
 33. Julia A. i in., *Study on the efficacy and safety of IGIV3I grifols (human intravenous immunoglobulin) in patients diagnosed with chronic immune thrombocytopenic purpura*, *Blood* 2006, 108(11): 66B (abstrakt)
 34. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., *A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia*, *Haematologica*. 2013 Jun; 98 (6): 881-7
 35. Kuhne T., *Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood*, *Hamostaseologie* 37(1):36-44, 2017
 36. Kuhne T. i in., *Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study*, *The Lancet* 358(9299):2122-2125, 2001
 37. Kuter D., Bussel J., Lyons R. i in., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*, *Lancet* 2008, 371: 395-403
 38. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, i in. *Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study (ASH Annual Meeting Abstracts)*. *Blood* 2010, November 19 ,116(21): 68 (data dostępu 22.08.2018 r.) <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper31887.html>
 39. Kuter D., Bussel J., Newland A., *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy*, *British Journal of Haematology* 2013, 161: 411-423
 40. Kuter DJ, Macahilig C. i in., *Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim*, *Int J Hematol*, 14 January 2015
-

-
41. Lakhwani S., Perera M., Fernández-Fuertes F. i in., *Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres.*, Eur J Haematol. 2017 Oct; 99 (4): 372-377
 42. Lee D., Thornton P., Hirst A. i in., *Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in Ireland*, Applied Health Economics and Health Policy 2013, 11: 457 – 469
 43. Leibl H. i in., *Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin in adult subjects with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Blood 2005, 106(11): 76B (abstrakt)
 44. McNamara R.L.; Lima, J.A.C i in., *Echocardiographic Identification of Cardiovascular Sources of Emboli To Guide Clinical Management of Stroke: A Cost-Effectiveness Analysis*, Annals of Internal Medicine 127(9):13.
 45. Milligan D., *Therapy of patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): efficacy, tolerability, and safety of a new liquid intravenous immunoglobulin*, Retrieved from European Hematology Association Website 2004: <http://www.ehaweb.org>
 46. Mowatt G., Boachie C., i in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal*, Health Technology Assessment Journal, 2009 13, Suppl 2:63-8
 47. Narodowy Bank Polski, <http://nbp.pl/home.aspx?f=/statystyka/kursy.html> (data dostępu 7.09.2018 r.)
 48. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 (data dostępu: 03.07.2019))
 49. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura - Single Technology Appraisal (STA)*
 50. Neunert C. i in., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*, Blood 117(16):4190-207, 2011
 51. NICE technology appraisal guidance 293, *Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205)*, lipiec 2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14228/64570/64570.pdf> (data dostępu: 20.01.2014 r.)
-

-
52. 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
 53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019r.
 54. Pugina SA., Evdokimova NM., Rastorguev GG. i in., *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: efficacy of domestic intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia [Russian]*, *Terapevticheskii Arkhiv* 1999, 71(8): 50-54 (abstrakt)
 55. Provan D, Stasi R, Newland AC, i in., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. *Blood*. 2010 Jan 14; 115(2): 168-86
 56. Reid M.M., *Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome*. *Arch Dis Child* 72(2):125-8, 1995
 57. Robak T. i in., *Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin product in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura*, *Blood* 2007, 110(11): 393A-394A (abstrakt)
 58. 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, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 11.07.2018 r.)
 59. Sabhan A.H. i in., *Chronic immune thrombocytopenic purpura in children overview of 60 patients*, *Pediatric Hematology Oncology Journal* 1(1):9-12, 2016
 60. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ. *Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP)* *Value Health*. 2011;14(1):90–96. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.01
 61. Scaradavou A., Woo B., Woloski BM. i in., *Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients*, *Blood* 1997, 89(8): 2689-2700
-

-
62. Single Technology Appraisal (STA), *Eltrombopag for adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (cITP)*, August 2012
 63. Steurer M. i in., *A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice*, European Journal of Haematology 2016, 98 (112–120)
 64. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P., *Measurement of utility values in the UK for health states related to immunethrombocytopenic purpura*, Current Medical Research & Opinion 2010, 26(8): 1893-903
 65. Tarantino M. D., Bussel J., Blanchette V.S. i in., *Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study.*, Lancet. 2016 Jul 2; 388 (10039): 45-54
 66. Tarantino M. D., Bolton-Maggs P. H., *Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children*, Curr Opin Hematol 14(5):526-34, 2007
 67. Unsal, i in., *Anti-D and intravenous immunoglobulin treatments in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Turkish Journal of Haematology 2004, 21(1): 27-32
 68. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 69. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 70. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 71. Weitz I., Sanz M., Henry D. i in., *A novel approach to the evaluation of bleeding - related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Current Medical Research & Opinion 2012, 28(5): 789-796
 72. Wolf HH., Davies SV., Borte M. i in., *Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies*, Vox Sanguinis 2003, 84(1): 45-53 (abstrakt)
-

-
73. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf (data dostępu 12.07.2018 r.)
 74. Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 75. Zarządzenie nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
 76. Zarządzenie Prezesa NFZ 77/2019/DSOZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
 77. Zarządzenie Prezesa NFZ 102/2019/DSOZ z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
 78. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K., *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów*, Medycyna Praktyczna 2010, 120 (Suppl): 2-28
 79. Zhang, J, Kai F. What's the Relative Risk? *A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes*, JAMA 1998, (Nov 19) 280(19)
-