

## ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



### **KAPLACYZUMAB (CABLIVI®) W TERAPII EPIZODU NABYTEJ ZAKRZEPOWEJ PLAMICY MAŁOPŁYTKOWEJ**



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Economic model for caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP)* [1] opracowanej na zlecenie firmy Ablynx.

### **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020 roku

W dniu 19 sierpnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.34.2021.TG.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Sanofi-Aventis Sp.z o.o.**

ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel .....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	12
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>15</b>
2.1. Technika analityczna .....	15
2.2. Struktura modelu .....	16
2.3. Populacja docelowa .....	19
2.4. Porównywane interwencje .....	20
2.5. Perspektywa analizy .....	20
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	20
2.7. Efekty zdrowotne .....	21
2.8. Koszty .....	21
2.9. ██████████ .....	22
2.10. Dyskontowanie .....	22
2.11. Korekta połowy cyklu .....	22
2.12. Próg opłacalności .....	22
2.13. Analiza wrażliwości .....	23
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>26</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	26
3.2. Efektywność interwencji .....	26
3.2.1. Śmiertelność z powodu epizodu aTTP .....	26
3.2.2. Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP .....	28
3.2.3. Częstość występowania oporności .....	29
3.2.4. Częstość występowania nawrotu objawów aTTP .....	30
3.2.5. Częstość występowania powikłań długoterminowych .....	31
3.2.6. Częstość występowania kolejnych epizodów aTTP .....	37
3.2.7. Śmiertelność w remisji po epizodzie aTTP .....	37
3.3. Zdarzenia niepożądane .....	40
3.4. Śmiertelność ogólna .....	42
3.5. Zużycie zasobów .....	43

3.5.1.	Dawkowanie KPL .....	43
3.5.2.	Czas trwania leczenia KPL .....	44
3.5.3.	Długość hospitalizacji i liczba wykonanych PEX .....	46
3.5.4.	Monitorowanie pacjentów .....	53
3.5.5.	Leczenie immunosupresyjne .....	55
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia .....	57
3.6.1.	Badania kliniczne .....	57
3.6.2.	Dane z przeglądu literatury .....	58
	Ostry epizod aTTP .....	59
	Remisja aTTP .....	60
3.6.3.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego .....	65
3.7.	Koszty .....	66
3.7.1.	Koszty kaplacyzumabu .....	66
3.7.2.	Koszty podania kaplacyzumabu .....	67
	████████████████████ .....	67
3.7.4.	Koszty kwalifikacji do programu lekowego .....	68
3.7.5.	Koszt hospitalizacji .....	69
3.7.6.	Koszt plazmaferezy .....	70
3.7.7.	Koszty leczenia immunosupresyjnego .....	71
3.7.8.	Koszty monitorowania pacjentów w programie .....	73
3.7.9.	Koszt monitorowania pacjentów poza programem .....	75
3.7.10.	Koszt leczenia powikłań długoterminowych w remisji .....	76
3.7.11.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	78
<b>4.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>82</b>
4.1.	Wyniki zdrowotne .....	82
4.2.	Wyniki ekonomiczne .....	82
	████████████████████ .....	82
	████████████████████ .....	83
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>85</b>
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	85
5.2.	Wyniki .....	88
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości .....	91
<b>6.</b>	<b>PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>92</b>
<b>7.</b>	<b>WALIDACJA .....</b>	<b>95</b>
7.1.	Walidacja wewnętrzna .....	95
7.2.	Walidacja konwergencji .....	95

---

7.3. Walidacja zewnętrzna .....	96
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>98</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>100</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>102</b>
<b>11. Bibliografia .....</b>	<b>105</b>
<b>12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>109</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>113</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>116</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	116
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	116
A.1.2. Użyteczności.....	118
A.2. Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	135
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	143

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>aHUS</b>	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy ( <i>Atypical hemolytic-uremic syndrome</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aTTP</b>	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa ( <i>Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HUS</b>	Zespół hemolityczno-mocznicowy ( <i>Hemolytic-uremic syndrome</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>KPL</b>	Kaplacyzumab

<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate dehydrogenase</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OAIIT</b>	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
<b>PEX</b>	Transfuzja osocza, plazmafereza ( <i>Plasma exchange</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>■</b>	■
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności ( <i>Standardised Mortality Ratio</i> )
<b>SoC</b>	Standardowa terapia ( <i>Standard of Care</i> )
<b>TMA</b>	Mikroangiopatie zakrzepowe ( <i>Thrombotic microangiopathy</i> )
<b>TTP</b>	Zakrzepowa plamica małopłytkowa ( <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>ULvWF</b>	Duże multimery czynnika von Willebranda ( <i>Ultra large von Willebrand factor multimers</i> )
<b>vWF</b>	Czynnik von Willebranda ( <i>Von Willebrand factor</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności kaplacyzumabu (Cabliivi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

## ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii kaplacyzumabem dodanym do terapii standardowej oraz alternatywnych sposobów leczenia epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci oraz młodzież w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg z epizodem aTTP, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Terapia kaplacyzumabem (KPL) dodanym do standardowego postępowania (SoC, ang. *standard of care*) została porównana z samym standardowym postępowaniem, tj. plazmaferezą (PEX) i leczeniem immunosupresyjnym.

Ze względu na potwierdzoną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność KPL + SoC w porównaniu z SoC analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego. Model ten obejmuje drzewo decyzyjne do modelowania ostrego epizodu aTTP (obejmujący 3-miesięczny horyzont czasowy) oraz kohortowy model Markowa do modelowania pacjentów w remisji i po nawrocie. Model został dostosowany do warunków polskich.

Dane dotyczące efektywności oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z danych z dostępnych badań obserwacyjnych oraz badania HERCULES odnalezione w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ i aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku. [REDACTED]

[REDACTED] Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego w ramach oryginalnego modelu systematycznego przeszukania literatury. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty kaplacyzumabu, koszty hospitalizacji, koszty plazmaferez, koszty kortykosteroidów, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania, koszty powikłań długoterminowych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla KPL. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.



Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki).

## ■ Wyniki

[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]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności kaplacyzumabu (preparat Cablivi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

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

### Populacja

Dorośli pacjenci oraz młodzież w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg z epizodem aTTP, tj:

[Redacted text block]

### Interwencja

KPL + SoC: kaplacyzumab (preparat Cablivi®, KPL) dodany do standardowego postępowania (SoC, ang. *standard of care*), czyli plazmaferezy (PEX) i leczenia immunosupresyjnego.

### Komparatory

Standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*), czyli plazmafereza (PEX) i leczenie immunosupresyjne

### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [4], w ramach której zidentyfikowano 2 badania kliniczne obejmujące populację dorosłych pacjentów z aTTP: badanie rejestracyjne III fazy HERCULES i badanie II fazy TITAN.

Do analizy klinicznej włączono także 3 opisy przypadku aTTP leczonej KPL w populacji dzieci i młodzieży, jednak ze względu na niską wiarygodność tego typu badań nie zostały one uwzględnione w analizie ekonomicznej. Aczkolwiek należy zauważyć, że we wszystkich 3 przypadkach dodanie KPL do terapii standardowej, którą stanowiły zabiegi PEX i immunosupresja, przyczyniło się do uzyskania szybkiej normalizacji liczby płytek krwi i poprawy stanu zdrowia pacjentek.

Zgodnie z analizą kliniczną [4] badania HERCULES oraz TITAN różniły się pomiędzy sobą, w szczególności pod kątem metodyki, populacji i interwencji:

- W badaniu HERCULES, będącym rejestracyjnym badaniem III fazy, zastosowano podwójne zaślepienie, natomiast w badaniu II fazy TITAN zastosowano wyłącznie pojedyncze zaślepienie pacjenta.
- Badania różniły się także w odniesieniu do kryteriów włączenia. Do badania HERCULES włączano wyłącznie pacjentów, którzy przed randomizacją do badania przebyli już dokładnie jeden zabieg PEX. W badaniu TITAN przebycie zabiegu PEX nie było wymagane i pomimo że dopuszczalne było przebycie jednego zabiegu PEX, dotyczyło to niewielkiego odsetka pacjentów (6% w grupie badanej oraz 10% w grupie kontrolnej). Pacjenci z badania TITAN w większości byli zatem na wcześniejszym etapie procesu terapeutycznego aTTP.
- W obu badaniach, w każdym z ich ramion w ramach schematu SoC stosowano różne terapie, zgodne z lokalną praktyką i decyzją lekarza. Jednakże w badaniu TITAN różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnośnie do odsetka pacjentów otrzymujących RTX była istotna statystycznie (RTX stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym, wartość  $p < 0,05$ ) i była prawdopodobnie związana z lokalną praktyką ośrodków biorących udział w badaniu.

- Zgodnie z protokołem w badaniu HERCULES dopuszczano *cross-over* pacjentów z ramienia PLC + SoC do ramienia KPL + SoC w przypadku wystąpienia pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia lub pierwszego późnego nawrotu, które miało miejsce w trakcie stosowania PLC. W przypadku późnego nawrotu aTTP, który miał miejsce po zakończeniu stosowania terapii, pacjenci otrzymywali wyłącznie schemat SoC. W badaniu TITAN nie dopuszczano *cross-over* pomiędzy ramionami badania.
- Znaczną różnicę pomiędzy badaniami stanowił schemat cyklu leczenia KPL/PLC:
  - W badaniu HERCULES jeden cykl leczenia obejmował 2 lub 3 etapy leczenia i był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi®:
    - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
    - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
    - 3. etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP<sup>1</sup>.
  - Z kolei w badaniu TITAN przewidziano wyłącznie 2 etapy leczenia, pomijając możliwość przedłużenia terapii KPL/PLC (brak etapu 3.), nie będąc przez to zgodnym z zarejestrowanym dawkowaniem:
    - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
    - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX.

W związku ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy badaniami, wnioskowanie w analizie klinicznej oparto o rejestracyjne badanie III fazy (HERCULES). Zgodnie z analizą kliniczną w ramach analizy ekonomicznej również uwzględniono jedynie wyniki badania HERCULES [5].

W badaniu HERCULES w wybranych ośrodkach dopuszczano możliwość włączenia do badania dzieci i młodzieży (od 2 lat do 18 lat), jednak ostatecznie włączono wyłącznie dorosłych pacjentów. Nabyta postać aTTP dotyczy przede wszystkim dorosłych pacjentów. Wśród dzieci i młodzieży występuje stosunkowo rzadko, a dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KPL w tej subpopulacji są ograniczone. Obraz kliniczny oraz przebieg choroby jest podobny u dorosłych, dzieci i młodzieży. Zastosowanie wyników badania HERCULES do całej populacji wyników analizy ekonomicznej wydaje się być zatem uzasadnione.

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Stosowanie KPL + SoC względem SoC przyczyniło się także do poprawy przebiegu epizodu aTTP. Ryzyko wystąpienia nawrotu objawów choroby było istotnie statystycznie niższe w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej. Także liczba dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX była znamienne statystycznie niższa w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z grupą PLC + SoC. Ponadto średni czas trwania hospitalizacji i czas przebywania na

---

<sup>1</sup> Tj. z czynnikami takimi jak trwale obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13, jeżeli była sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką).

oddziale intensywnej terapii pacjentów w ramieniu KPL + SoC był krótszy niż w ramieniu PLC + SoC, a różnice te były istotne statystycznie [4].

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności KPL + SoC w porównaniu z SoC, analizę ekonomiczną dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [6] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące bezpośrednio KPL + SoC i SoC oraz dowodzące o wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. W konsekwencji, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [8] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla KPL + SoC nie były wyższe niż dla SoC.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy

której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

## 2.2. Struktura modelu

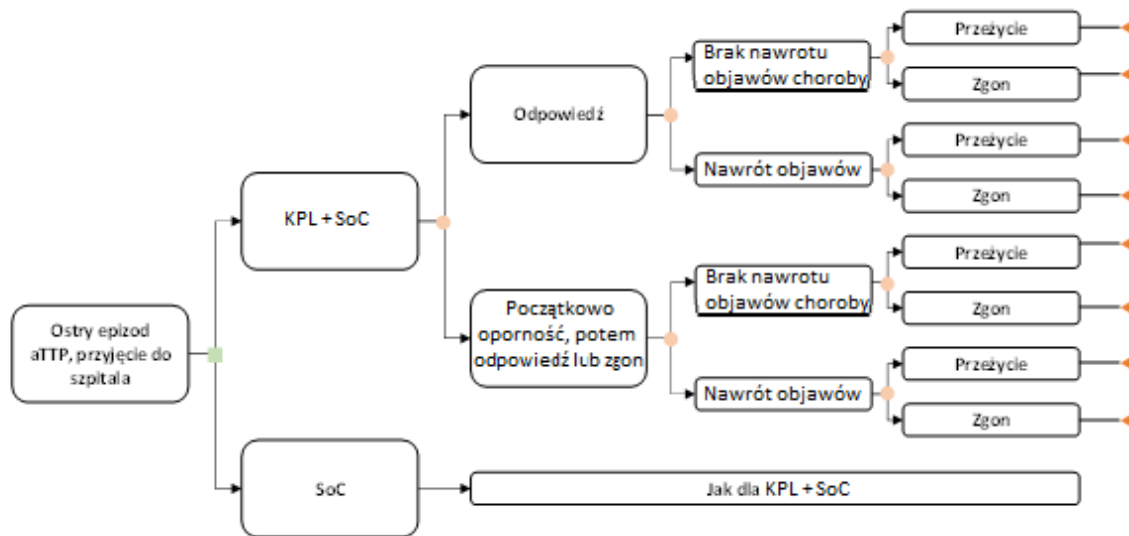
Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [1], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Adaptowany model umożliwia symulowanie przebiegu choroby u pacjentów z populacji docelowej w dożywotnim horyzoncie czasowym w oparciu o dwa submodele. W pierwszym cyklu modelu, który trwa 90 dni i obejmuje okres pierwszego epizodu aTTP uwzględnionego w analizie, zastosowano drzewo decyzyjne. Modelowanie przebiegu choroby w kolejnych cyklach u pacjentów, którzy nadal żyją po zakończeniu pierwszego cyklu, przeprowadzono za pomocą kohortowego modelu Markowa obejmującego 3 stany: „remisja”, „kolejny epizod aTTP” i „zgon”.

W pierwszym węźle drzewa decyzyjnego u pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala z potwierdzoną diagnozą aTTP, rozpoczynana jest terapia z zastosowaniem KPL w skojarzeniu z SoC albo tylko SoC (zależnie od ramienia). W wyniku zastosowanego leczenia u części pacjentów stwierdzana jest odpowiedź na leczenie lub oporność, przy czym u pacjentów, u których początkowo stwierdzono oporność, ostatecznie wystąpi odpowiedź na leczenie lub zgon. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u części pacjentów może wystąpić nawrót objawów choroby. Założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia jest niezależne od tego, czy u pacjenta wystąpiła wcześniej oporność na leczenie. W modelu założono konserwatywnie, że pacjenci mogą doświadczyć tylko jednego nawrotu objawów choroby. W praktyce pacjenci mogą doświadczać większej liczby tych zdarzeń, ale zgodnie z odnalezionymi badaniami klinicznymi terapia z zastosowaniem KPL istotnie redukuje częstość ich występowania. Pacjenci, którzy nadal żyją po 90 dniach od wystąpienia pierwszego analizowanego epizodu aTTP (koniec pierwszego cyklu w modelu i modelowania w ramach drzewa decyzyjnego) przechodzą do modelu Markowa.



**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu, ostry epizod aTTP – drzewo decyzyjne**



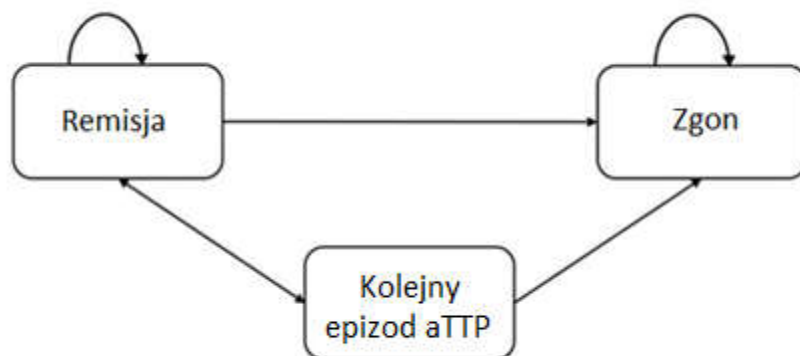
W modelu Markowa pacjenci rozpoczynają symulację w stanie „remisja”. Pod koniec każdego cyklu modelu pacjenci mogą przejść do stanu „kolejny epizod aTTP”, „zgon” lub pozostać w stanie „remisja”. Stany „kolejny epizod aTTP” i „zgon” są stanami pochłaniającymi.

Stan zdrowia „remisja” został dodatkowo podzielony na 4 podstany związane z występowaniem powikłań długoterminowych:

- „zaburzenia funkcji poznawczych”,
- „zaburzenia neuropsychologiczne”,
- „jednoczesne zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia neuropsychologiczne”,
- „brak powikłań długoterminowych”.

Ze względu na brak różnic w przeżyciu pacjentów w wymienionych podstanach stanu „remisja” generowane w nich koszty i efekty są modelowane w sposób uproszczony przy uwzględnieniu w każdym cyklu modelu stałego rozkładu pacjentów między wymienione podstany.

**Rysunek 2.**  
**Struktura modelu, pacjenci w remisji i po kolejnym epizodzie aTTP – model Markowa**

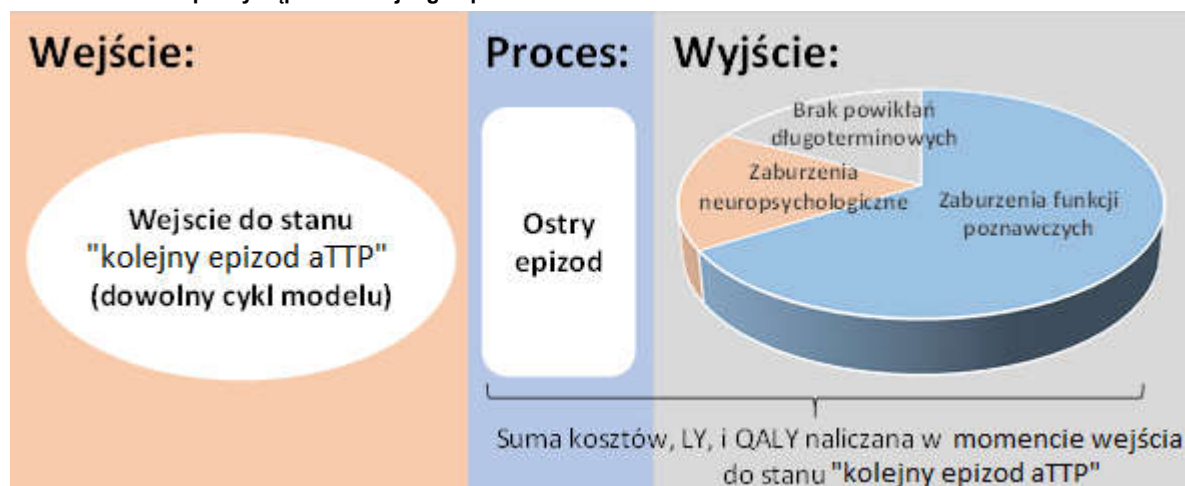


Stan zdrowia „remisja” został podzielony na podstany związane z występowaniem powikłań długoterminowych („zaburzenia funkcji poznawczych”, „zaburzenia neuropsychologiczne”, „jednoczesne zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia neuropsychologiczne”, „brak powikłań długoterminowych”).

W przypadku przejścia do stanu „kolejny epizod aTTP” koszty i efekty, które występują w dalszym życiu pacjenta, są w modelu naliczane jednorazowo (jako ryczałt) w momencie wejścia do tego stanu zgodnie z podejściem „*payoff*” opisanym w wytycznych NICE (*NICE Decision Support Unit Technical Support Document 19* [9]). Zastosowane podejście polega na oszacowaniu pozostałego czasu przeżycia pacjentów od momentu wejścia do stanu „kolejny epizod aTTP”, a następnie podzielenia tego okresu na czas spędzony w poszczególnych stanach zdrowia i w oparciu o przypisane do nich koszty i efekty zdrowotne wyznaczeniu tych wyników w horyzoncie dożywnym. Oznacza to, że choć przejście ze stanu „kolejny epizod aTTP” do stanu „remisja” nie zostało dopuszczone w modelu, to zostało ujęte w sposobie wyznaczenia kosztów i efektów naliczanych w momencie wejścia do stanu „kolejny epizod aTTP”. W szczególności parametry te uwzględniają te same parametry i sposób naliczania kosztów i efektów, które zastosowano do modelowania epizodu aTTP w pierwszym cyklu modelu w ramach submodelu drzewa decyzyjnego.

Na poniższym schemacie zaprezentowano przepływ pacjentów w przypadku wystąpienia kolejnego epizodu aTTP (Rysunek 3). Uwzględniono przy tym zarówno stan związany z kolejnym epizodem aTTP, jak również podstany wyodrębnione w ramach stanu „remisja” i stan „zgon”, do których pacjenci przechodzą w kolejnych cyklach modelu.

**Rysunek 3.**  
**Struktura modelu po wystąpieniu kolejnego epizodu aTTP**



Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.6). Założono, że koszty i użyteczności związane z podstanami stanu „remisja” są jednakowe, niezależnie czy występują u pacjentów po wystąpieniu pierwszego czy kolejnego epizodu aTTP.

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia tylko jednego kolejnego epizodu aTTP. Uwzględnienie możliwości wystąpienia większej liczby tych zdarzeń wiązałoby się z koniecznością znacznej komplikacji struktury modelu przy jednoczesnym znikomym wpływie na wyniki modelowania (ze względu na niskie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP).

Zastosowany model ekonomiczny zawiera kilka upraszczających założeń, co stanowi typowe podejście związane z koniecznością matematycznego ujęcia skomplikowanego procesu klinicznego. Modelowanie zostało ocenione jako odzwierciedlające rzeczywisty przebieg choroby przez ekspertów klinicznych w ramach walidacji przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu.

## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci oraz młodzież w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP), tj.:

[Redacted text block]

## 2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest kaplacyzumab (preparat Cablivi®, KPL) dodany do standardowego postępowania (SoC, ang. *standard of care*), czyli plazmaferezy (PEX) i leczenia immunosupresyjnego.

Rozważanymi komparatorami dla terapii KPL dodanym do SoC jest zastosowanie samego SoC.

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Jedynie koszty leczenia immunosupresyjnego obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W przypadku pozostałych kategorii kosztowych, w tym kosztów KPL, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ponieważ różnica w wartościach ICUR między perspektywami wynosi jedynie [REDACTED], w dokumencie analizy ekonomicznej zaprezentowano jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dostępne są w pliku obliczeniowym.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 55-letni horyzont czasowy. Ponieważ średni wiek pacjentów z aTTP zgodny z badaniem HERCULES wynosi [REDACTED] lat, przyjęcie takiego horyzontu czasowego odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu [5]. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [6], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat. Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których jak w przypadku aTTP przebieg leczenia ma wpływ na

długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywności pacjenta.

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- śmiertelność z powodu epizodu aTTP,
- śmiertelność w okresie remisji,
- częstość występowania oporności na leczenie,
- częstość występowania nawrotów objawów aTTP,
- długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii i oddziale ogólnym,
- długość okresu stosowania wymiany osocza,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych,
- częstość występowania powikłań długoterminowych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.5.3 i 3.3.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanu zdrowia w poszczególnych punktach czasowych uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników systematycznego przeszukania baz informacji medycznych przeprowadzonego na potrzeby oryginalnego modelu [1]. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz w Aneksie A.1.2.

## 2.8. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty KPL,
- koszty SoC (plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego),
- koszty hospitalizacji,
- koszty diagnostyki aTTP (w tym kwalifikacji do programu lekowego),
- koszty monitorowania pacjenta,
- koszty leczenia powikłań długoterminowych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

## 2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako

trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł [10].

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

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa jest kwalifikowana jako choroba rzadka [11], a preparat Cabliivi® w 2009 roku został desygnowany przez EMA jako sierocy produkt medyczny [12]. Stanowiska eksperckie, zalecenia z debaty EUROPLAN II oraz Petycja Kongresu Chorób Rzadkich i Leków Sierocych, a także wnioski krajowych organizacji pacjentów wskazują na społecznie uzasadnioną potrzebę egalitarnego traktowania chorób rzadkich i niezbędne, zgoła odmienne finansowe podejście do zagadnień efektywności kosztowej przy ocenie sierocych technologii medycznych prowadzonej w ramach postępowań administracyjnych o objęcie leków i technologii sierocych refundacją [13]. Zespół Parlamentarny ds. Chorób Rzadkich wraz z Parlamentarnym Zespołem ds. Onkologii rekomendują, aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęcie refundacją leków oznaczonych przez EMA jako sieroce produkty medyczne oraz stosowanych w terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, w przypadku pierwszego wniosku o objęcie refundacją, odstąpić od stosowania kryterium, o którym mowa w art. 12 pkt 13 [13]. Tym samym uznano, że w przypadku leków sierocych, jakim jest preparat Cabliivi®, obowiązujący próg opłacalności nie jest odpowiednim punktem odniesienia dla wartości współczynnika ICUR uzyskanej dla porównania ocenianej interwencji z opcją alternatywną. Zasadność podejmowania decyzji refundacyjnych na podstawie innych niż efektywność kosztowa aspektów ocenianej interwencji została wskazana również w wytycznych AOTMiT [6].

## 2.13. Analiza wrażliwości

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

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego i współczynnika SMR przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. śmiertelności, oporności, występowania nawrotów objawów aTTP, występowania powikłań długoterminowych), proporcji, prawdopodobieństw przejść i użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających czas trwania (czas do zgonu, długość terapii KPL, czas trwania powikłań długoterminowych, długość okresu naliczania spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych) przyjęto rozkład normalny [14].

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- śmiertelności z powodu epizodu aTTP,
- częstości występowania oporności na leczenie,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami poznawczymi,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi,
- wartości RR dla powikłań długoterminowych,
- czasu trwania powikłań długoterminowych,



- częstości występowania kolejnego epizodu aTTP,
- śmiertelności w remisji,
- stosowania KPL u pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 30 dni od zakończenia terapii KPL,
- użyteczności,
- kosztów zdarzeń niepożądanych,
- kosztów powikłań długoterminowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

Jako charakterystyki początkowe pacjentów z aTTP w modelu określane są wiek i odsetek kobiet w populacji. Nie odnaleziono odpowiednich danych dotyczących polskiej populacji pacjentów z aTTP.

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu uwzględniono średni wiek pacjentów i odsetek kobiet z badania HERCULES [5]. Poniżej (Tabela 1) zestawiono dane przyjęte w niniejszej analizie.

**Tabela 1.**  
Charakterystyka pacjentów wykorzystana w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	■	Badanie HERCULES [5]
Odsetek kobiet	■	Badanie HERCULES [5]

Badanie HERCULES obejmuje jedynie pacjentów dorosłych. Średni wiek pacjentów po uwzględnieniu dzieci byłby prawdopodobnie nieznacznie niższy od raportowanego w tym badaniu. Jednakże ponieważ wśród dzieci i młodzieży aTTP występuje stosunkowo rzadko, można się spodziewać, że nie miałyby to istotnego wpływu na wyniki analizy.

### 3.2. Efektywność interwencji

#### 3.2.1. Śmiertelność z powodu epizodu aTTP

W badaniu HERCULES w ramieniu KPL + SoC odnotowano jeden zgon (1,4%), który wystąpił w ciągu 1 miesiąca po zakończeniu leczenia KPL (ang. *follow-up*), a w ramieniu PLC + SoC 3 zgony (4,2%), wszystkie w trakcie stosowania PLC + SoC. Wszystkie zdarzenia zostały uznane za związane z aTTP. [5]

Zgodnie z opinią ekspertów uzyskaną w trakcie opracowywania oryginalnego modelu na potrzeby oceny terapii KPL w leczeniu aTTP przez NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES dla terapii SoC jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością obserwowaną w praktyce klinicznej [1, 15]. Uznano, że badanie HERCULES przeprowadzono w specjalistycznych ośrodkach, co dało lepsze efekty leczenia epizodu aTTP niż uzyskiwane w ramach ogólnej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii, a zatem prawdopodobnie i w Polsce. Ponadto wskazano, że zgodnie z protokołem badania HERCULES pacjentów z ramienia PLC + SoC, u których wystąpił nawrót objawów choroby w trakcie 30 dni od zakończenia stosowania PEX, włączano do terapii KPL (ang. *cross-over*). Sposób zaplanowania badania w tym zakresie mógł mieć zatem wpływ na zniekształcenie wyników zdrowotnych otrzymanych



W *Final appraisal document* opublikowanym przez NICE dla KPL w listopadzie 2020 r. [18] rekomendowaną wartością śmiertelności dla SoC jest 10%. Wartość tę rozważono w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości przy jednoczesnym zachowaniu wartości RR dla KPL + SoC z analizy podstawowej (■).

Zestawienie danych o śmiertelności przyjętej w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Śmiertelność z powodu epizodu aTTP przyjęta w analizie

	Śmiertelność	Źródło
<b>Analiza podstawowa</b>		
SoC	■	■
KPL + SoC	■	■
Ryzyko względne (RR)	■	
<b>Analiza wrażliwości</b>		
SoC	■	■
KPL + SoC	■	■
Ryzyko względne (RR)	■	
<b>Analiza wrażliwości</b>		
SoC	10%	<i>Final appraisal document</i> - NICE [18]
Ryzyko względne (RR)	■	Analiza podstawowa
KPL + SoC	■	

### 3.2.2. Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP

Pierwszy cykl modelu, w którym symulowany jest przebieg epizodu aTTP, obejmuje stosunkowo długi okres 3 miesięcy. Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP został uwzględniony w modelu w celu uniknięcia założenia, że zgony te występują w modelu pod koniec cyklu, co zawyżałoby korzyści zdrowotne dla danego ramienia. Biorąc pod uwagę wyższą śmiertelność w ramieniu SoC (patrz rozdz. 3.2.1) założenie to byłoby korzystne dla interwencji ocenianej.

Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP wyznaczono w modelu na podstawie danych dla 4 pacjentów, u których wystąpił zgon w badaniu HERCULES [5] – 3 pacjentów z ramienia SoC i 1 pacjenta z ramienia KPL.



**Tabela 5.**  
**Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP przyjęte w analizie**

Parametr	KPL + SoC	PLC + SoC
<b>Analiza podstawowa</b>		
Odsetek pacjentów z opornością na leczenie aTTP	0/71 (0,0%)	5/73 (6,8%)
Wartość RR dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	0,0	
<b>Analiza wrażliwości</b>		
Odsetek pacjentów z opornością na leczenie aTTP	■	■
Wartość RR dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	■	

### 3.2.4. Częstość występowania nawrotu objawów aTTP

W ramach badania HERCULES nawrót objawów choroby definiowano jako ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX. Ze względu na moment pojawienia się nawrotów choroby zdarzenia te dzielono na:

- zaostrzenie aTTP (ang. *exacerbation*) definiowane jako nawrót objawów choroby w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania PEX,
- nawrót odległy aTTP (ang. *relapse*) definiowane jako nawrót objawów choroby w okresie 1 miesiąca następującego po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX [3, 5].

Zgodnie z konstrukcją oryginalnego modelu występowanie zarówno zaostrzeń aTTP, jak i nawrotów odległych aTTP jest modelowane w pierwszym cyklu modelu (obejmującym 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia epizodu aTTP). Średni całkowity okres obserwacji pacjentów w badaniu HERCULES wynosi 63,7 dni, nie obejmuje zatem pełnego okresu pierwszego cyklu w modelu [5]. Jednakże wszystkie nawroty objawów choroby, które wystąpiły w badaniu HERCULES [5], miały miejsce maksymalnie w 8. dniu po zakończeniu leczenia KPL (tj. po 42 dniach w badaniu), zatem można spodziewać się, że prawdopodobieństwo wystąpienia dodatkowych nawrotów w okresie między 63,7 dni a końcem 3-miesięcznego cyklu jest znikome.

Zgodnie z protokołem badania HERCULES niezależnie od ramienia badania w przypadku wystąpienia zaostrzenia aTTP podejmowane było leczenie z zastosowaniem KPL. Natomiast w przypadku nawrotów odległych stosowano SoC.

Zgodnie z wynikami badania HERCULES ryzyko wystąpienia zaostrzenia aTTP było znacznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących KPL niż w grupie pacjentów leczonych SoC (4,2% vs 38,4%, Tabela 6). Z kolei ryzyko nawrotu odległego wystąpił u 6 pacjentów z ramienia KPL, natomiast nie wystąpił u żadnego pacjenta z ramienia SoC (8,5% vs 0,0%, Tabela 6). Skumulowana częstość występowania nawrotu objawów aTTP wyniosła 12,7% w ramieniu KPL + SoC i 38,4% w ramieniu SoC (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Częstość występowania zaostrzeń i nawrotów odległych w badaniu HERCULES**

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC
Zaostrzenie aTTP (do 30 dni od zakończenia PEX)	3/71 (4,2%)	28/73 (38,4%)
Nawrót odległy aTTP (po 30 dniach od zakończenia PEX)	6/71 (8,5%)	0/73 (0,0%)
Skumulowana częstość występowania nawrotu objawów aTTP	9/71 (12,7%)	28/73 (38,4%)

Zgodnie z wynikami badania HERCULES u wszystkich pacjentów, u których po zakończeniu terapii KPL wystąpił nawrót objawów choroby, w momencie zakończenia terapii KPL obserwowano aktywność choroby (tj. aktywność ADAMTS13 < 10%). Leczenie KPL u tych pacjentów można zatem uznać za nieskuteczne, a jego kontynuację za niezasadną. W takim przypadku można oczekiwać zmiany stosowanego leczenia aTTP na SoC. W związku z powyższym w analizie podstawowej dla ramienia KPL, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu oraz badania HERCULES, w przypadku wystąpienia nawrotu objawów aTTP w trakcie terapii KPL (zaostrzenie aTTP) założono kontynuację terapii KPL, zaś w przypadku wystąpienia nawrotu objawów aTTP po zakończeniu leczenia KPL (nawrót odległy) - podjęcie terapii SoC. Dla ramienia SoC niezależnie od momentu wystąpienia u pacjenta nawrotu objawów aTTP przyjęto zastosowanie terapii SoC.

### 3.2.5. Częstość występowania powikłań długoterminowych

Ostry epizod aTTP jest związany z ryzykiem wystąpienia długoterminowych powikłań, tj. zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń neuropsychologicznych, bólu głowy, nadciśnienia, przewlekłej choroby nerek, udaru i zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci [1]. Ponadto pobyt na oddziale intensywnej terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów lękowych, depresji oraz zespołu stresu pourazowego [1]. W ramach opracowania oryginalnego modelu dla KPL najbardziej wiarygodne dane zidentyfikowano w odniesieniu do zaburzeń poznawczych i depresji / lęku / zespołu stresu pourazowego, określanych łącznie jako zaburzenia neuropsychologiczne. W związku z powyższym właśnie te stany zdrowia zostały uwzględnione w konstruowanym modelu. Eksperti kliniczni również potwierdzili, że stany te mają długoterminowe konsekwencje dla pacjentów [1].

W przeglądzie literatury przeprowadzonym w ramach oryginalnego modelu [1] odnaleziono dwie publikacje raportujące częstość zaburzeń poznawczych u pacjentów po epizodzie TTP - Kennedy 2009 [22] oraz Cataland 2011 [23], jednakże tylko publikacja Kennedy 2009 raportowała dane w podziale na stopień ciężkości tych zaburzeń i z tego względu została wybrana do uwzględnienia w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono częstości zaburzeń poznawczych z badania

Cataland 2011 z uwzględnieniem udziału zaburzeń w stopniu łagodnym do umiarkowanych lub ciężkich z badania Kennedy 2009 (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi po epizodzie aTTP**

Wariant analizy	Odsetek pacjentów (n/N)			Źródło
	Łagodne zaburzenia poznawcze	Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia poznawcze	Zaburzenia poznawcze ogółem	
<b>Analiza podstawowa</b>	54,2% (13/24)	20,8% (5/24)	<b>75,0% (18/24)</b>	Kennedy 2009 [22]
<b>Analiza wrażliwości</b>	45,5% <sup>a</sup>	17,5% <sup>a</sup>	<b>63,0% (17/27)</b>	Cataland 2011 [23]

a) Na podstawie udziału zaburzeń w stopniu łagodnym do umiarkowanych lub ciężkich z badania Kennedy 2009

Częstość występowania zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów po aTTP określono na podstawie częstości występowania depresji. W tabeli poniżej (Tabela 8) zestawiono publikacje raportujące takie dane dla pacjentów po epizodzie TTP odnalezione w ramach przeszukania opracowanego na potrzeby oryginalnego modelu.

**Tabela 8.**  
**Odsetek pacjentów po epizodzie TTP z depresją – odnalezione dane**

Badanie	Odsetek pacjentów (n/N)	Stan w badaniu
<b>Chaturvedi 2015</b>	36,8% (77/209)	Ciężka depresja
<b>Deford 2013</b>	18,9% (7/37)	Poważna depresja
<b>Falter 2013</b>	47,6% (10/21)	Depresja - odsetek pacjentów poddanych leczeniu
<b>Falter 2017</b>	14,3% (12/84)	Ciężka / bardzo ciężka depresja
<b>Han 2015</b>	28,8% (15/52)	Ciężka depresja

Odsetek pacjentów po epizodzie TTP z depresją z badania Chaturvedi 2015 (36,8%) stanowi wartość wpisującą się w zakres wyznaczony przez wyniki pozostałych badań (14,3-47,6%). Ponadto został uznany przez ekspertów klinicznych biorących udział w opracowaniu oryginalnego modelu za odpowiedni dla populacji chorych, którzy przeżyją ostry epizod aTTP [1]. W związku z powyższym odsetek pacjentów z depresją po epizodzie TTP z badania Chaturvedi 2015 został uwzględniony jako odpowiednik odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi po epizodzie aTTP w analizie podstawowej (Tabela 9). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny odsetek z powyższego zestawienia (odpowiednio z badań Falter 2017 i Falter 2013).

**Tabela 9.**  
**Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi po epizodzie aTTP – wartości przyjęte w analizie**

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi	Źródło
<b>Analiza podstawowa</b>	36,8%	Chaturvedi 2015
<b>Wariant minimalny</b>	14,3%	Falter 2017



Wariant analizy	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi	Źródło
Wariant maksymalny	47,6%	Falter 2013

Odsetek pacjentów, u których wystąpią równocześnie zaburzenia poznawcze i neuropsychologiczne, wyznaczono jako iloczyn odsetka pacjentów z zaburzeniami poznawczymi i odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi przyjętych w analizie. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów wyłącznie z jednym z tych zaburzeń od całkowitego odsetka pacjentów z danym zaburzeniem odjęto otrzymany w opisany powyżej sposób odsetek pacjentów z równoczesnym wystąpieniem zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych.

Z uwagi na fakt, że opisane powyżej badania obejmują chorych nieleczonych KPL otrzymane częstości występowania powikłań długoterminowych przypisano w modelu do ramienia SoC. W tabeli poniżej (Tabela 10) zestawiono rozkłady pacjentów między wyróżnione stanami w zależności od wariantu analizy (por. Tabela 7, Tabela 9).

**Tabela 10.**  
Częstości występowania powikłań długoterminowych w ramieniu SoC

Parametr	Wariant analizy			
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (Cataland 2011)	Analiza wrażliwości (Falter 2017)	Analiza wrażliwości (Falter 2013)
Odsetek pacjentów z równoczesnymi zaburzeniami poznawczymi i neuropsychologicznymi	27,6%	23,2%	10,7%	35,7%
Odsetek pacjentów tylko z zaburzeniami poznawczymi	47,4%	39,8%	64,3%	39,3%
Odsetek pacjentów tylko z zaburzeniami neuropsychologicznymi	9,2%	13,6%	3,6%	11,9%
Odsetek pacjentów bez powikłań długoterminowych	15,8%	23,4%	21,4%	13,1%

Zgodnie z wynikami opracowanej analizy efektywności klinicznej, KPL pozwala na skrócenie czasu trwania epizodu aTTP, w trakcie którego pacjent jest narażony na pojawienie się poważnych konsekwencji [3]. Zgodnie z opinią ekspertów dodanie KPL do SoC skróci czas, w którym pacjenci z epizodem aTTP są narażeni na ryzyko uszkodzenia mikronaczyniowego, a w konsekwencji znacznie zmniejszy częstość występowania powikłań długoterminowych oraz zgonu w okresie remisji po epizodzie aTTP [1, 15].





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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


Czas trwania powikłań długoterminowych w modelu określono zgodnie z oryginalnym modelem.

Zgodnie z opinią ekspertów mało prawdopodobne jest, aby stan pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych uległ poprawie. Regeneracja u tych pacjentów jest rzadka ze względu na zaburzenia szlaków nerwowo-mózgowych, a problemy z pamięcią prawdopodobnie utrzymają się przez pozostały okres życia pacjenta [1]. Dlatego w modelu przyjęto dożywotni czas trwania zaburzeń poznawczych. W ramach analizy wrażliwości zgodnie z oryginalnym modelem rozważono przyjęcie czasu trwania zaburzeń poznawczych wynoszące 20 lat (Tabela 14).

Według ekspertów stan pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi poprawia się z upływem czasu od epizodu aTTP. [REDACTED]

[REDACTED] Według publikacji WHO [25] nieleczony epizod depresji trwa średnio od 5 do 6 miesięcy, podczas gdy do 50% pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem depresyjnym cierpiało na epizody trwające dłużej niż 1 rok [26]. Według ERG natomiast leczenie depresji może trwać nawet do 2 lat u pacjentów wysokiego ryzyka [1]. *Final appraisal document* opublikowany przez NICE dla KPL w listopadzie 2020 r. [18] rekomenduje z kolei dożywotni czas trwania zaburzeń neuropsychologicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 14.



### 3.2.6. Częstość występowania kolejnych epizodów aTTP

Zgodnie z konstrukcją oryginalnego modelu nawroty objawów aTTP, które występują w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia pierwszego epizodu aTTP uwzględnionego w analizie, są rozważane w pierwszym cyklu modelu. Kolejne epizody aTTP (określane jako *true relapse*) mogą wystąpić w kolejnych cyklach modelu.

W ramach oceny modelu opracowanej przez NICE wskazano, że zgodnie z publikacją Shin 2019 [27] odsetek pacjentów z kolejnym epizodem aTTP wśród pacjentów z brytyjskiego rejestru TTP w latach 2009-2018 wyniósł 19%, zaś zgodnie z opiniami ekspertów 10% pacjentów z aTTP doświadczy kolejnego epizodu choroby w ciągu swojego życia [15].

Terapia KPL ma istotny wpływ na leczenie epizodu aTTP poprzez skrócenie czasu jego trwania – znacznie skraca czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania hospitalizacji i liczbę oraz objętość przyjmowanych plazmaferez. Ze względu na mechanizm działania leku, terapia KPL ukierunkowana jest na leczenie pojedynczego ostrego epizodu aTTP i nie zmniejsza ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu aTTP. W związku z tym przyjęte w analizie prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia są takie same niezależnie od rozważanej interwencji [1, 3].

### 3.2.7. Śmiertelność w remisji po epizodzie aTTP

Zgodnie z opinią klinicystów biorących udział w opracowaniu oryginalnego modelu należy spodziewać się wzrostu śmiertelności oraz niższej oczekiwanej długości życia u pacjentów po epizodzie aTTP w porównaniu z populacją ogólną. [1]

W ramach oryginalnego modelu rozważono w tym zakresie dane z dwóch publikacji opisujących śmiertelność pacjentów w remisji po epizodzie TTP - Upreti 2019 [28] oraz Deford 2013 [29].

W publikacji Upreti 2019 [28] przedstawiono dane ze szpitala *The Johns Hopkins Hospital* w stanie Maryland w USA. Zgodnie z wynikami tego badania śmiertelność wśród pacjentów będących w remisji po epizodzie TTP wyniosła 8,8% (po wykluczeniu pacjentów z nawrotem, Tabela 17). W ramach oryginalnego modelu przytoczoną wartość odniesiono do śmiertelności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii i na tej podstawie wyznaczono wartość standaryzowanego współczynnika śmiertelności (ang. *standardized mortality ratio*, SMR) dla pacjentów po epizodzie aTTP względem populacji ogólnej równą 8,3. Ponieważ śmiertelność ogólna w Wielkiej Brytanii odbiega od śmiertelności w stanie Maryland w USA, w którym przeprowadzono badanie Upreti 2019, w ramach niniejszej analizy dokonano korekty przytoczonej wartości SMR poprzez odniesienie śmiertelności pacjentów z badania Upreti 2019 do śmiertelności populacji ogólnej stanu Maryland w USA [30] dostosowanej pod względem wieku i rozkładu płci do populacji z badania Upreti 2019 (Tabela 18; w celu wyznaczenia śmiertelności ogólnej uwzględniono średnią długość obserwacji w badaniu Upreti 2019).

**Tabela 17.**  
Dane z badania Upreti 2019 uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Liczba pacjentolat obserwacji w badaniu	700,7
Liczba pacjentów	170
Średni okres obserwacji	4,12 lat
Mediana wieku pacjentów na koniec okresu obserwacji	48,8 lat
Odsetek kobiet	67,9%
Śmiertelność u pacjentów w remisji po epizodzie TTP	8,8%

**Tabela 18.**  
Średnie przeżycie populacji ogólnej w stanie Maryland w USA dostosowanej pod względem wieku i płci do populacji z badania Upreti 2019

Wiek z tablic przeżycia	Śmiertelność ogólna		Wiek na koniec roku	Przeżycie warunkowe	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
43	0,28%	0,14%	44	100%	100%
44	0,28%	0,14%	45	99,72%	99,86%
45	0,52%	0,30%	46	99,21%	99,56%
46	0,52%	0,30%	47	98,69%	99,26%
47	0,52%	0,30%	48	98,18%	98,96%
48	0,52%	0,30%	49	98,12%	98,93%
Średnie przeżycie w populacji ogólnej (dopasowanej pod względem wieku i płci do populacji badania Upreti 2019)				98,67%	

Dopasowana pod względem wieku i płci śmiertelność ogólna w stanie Maryland wynosi 1,3%. Porównując tę wartość ze śmiertelnością u pacjentów w remisji po epizodzie TTP z badania Upreti 2019 (8,8%), otrzymano wartość SMR równą 6,6 (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Upreti 2019**

Parametr	Wartość	Źródło
Dopasowana pod względem wieku i płci śmiertelność ogólna	1,3%	Maryland Vital Statistics Annual Report 2018 [30]
Śmiertelności w remisji po epizodzie TTP	8,8%	Upreti 2019
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP względem populacji ogólnej	6,6	

Drugą z rozważanych publikacji było badanie Deford 2013 [29], w którym porównano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów będących w remisji po epizodzie TTP z rejestru Oklahoma TTP-HUS oraz dopasowanej do niej populacji ogólnej stanu Oklahoma. W ramach prac nad oryginalnym modelem krzywe Kaplana-Meiera poddano digitalizacji, a następnie wykorzystano algorytm Guyota w celu odtworzenia indywidualnych danych pacjenckich. W następnym kroku dopasowano model proporcjonalnego hazardu Coxa w pakiecie oprogramowania statystycznego R, na podstawie którego wyznaczono współczynnik SMR równy 7,8 (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Deford 2013**

Parametr	Wartość
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP	7,8

Z uwagi na fakt, że opisane powyżej badania obejmują chorych nieleczonych KPL otrzymane wartości SMR przypisano w modelu do ramienia SoC. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość SMR uzyskaną na podstawie publikacji Deford 2013 (7,8) ze względu na wykorzystanie do niej wyznaczenia danych tylko z jednego źródła. W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie wartości zgodnej z publikacją Upreti 2019 (6,6), której wyznaczenie wymagało wykorzystania dwóch źródeł danych, co jest mniej wiarygodne (Tabela 21). Ponadto przy założeniach analizy podstawowej przyjęcie wyższej wartości SMR z badania Deford 2013 jest konserwatywne.

**Tabela 21.**  
**SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP przyjęte w analizie dla ramienia SoC**

Wariant analizy	SMR dla pacjentów TTP w remisji	Źródło
Analiza podstawowa	7,8	Deford 2013 [29]
Analiza wrażliwości	6,6	Upreti 2019 [28], Maryland Vital Statistics Annual Report 2018 [30]

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w rozdziale 3.2.5, dodanie KPL do SoC skraca czas, w którym pacjenci są narażeni na ryzyko uszkodzenia mikronaczyniowego, a w konsekwencji zmniejsza częstość występowania powikłań długoterminowych oraz zgonu w remisji po epizodzie aTTP [1, 15]. W związku z tym w oryginalnym modelu w celu wyznaczenia SMR w remisji po epizodzie aTTP w ramieniu KPL+SoC do wartości tego parametru przyjętej dla ramienia SoC zastosowano współczynnik ryzyka względnego (RR) w odniesieniu do powikłań długoterminowych dla porównania KPL+SoC vs SoC (por. rozdz. 3.2.5).

### 3.3. Zdarzenia niepożądane

Schematy KPL + SoC i SoC mają porównywalne profile bezpieczeństwa, przy czym jedyną istotną statystycznie różnicą jest zwiększone ryzyko ciężkich krwawień (takich jak krwawienie z nosa i krwawienie dziąseł) u pacjentów leczonych KPL.

W modelu zostały uwzględnione ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia w całym okresie badania HERCULES [5]. Z powodu małej liczby pacjentów doświadczających pojedynczych zdarzeń niepożądanych, zostały one pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów:



- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia układu oddechowego,
- zaburzenia czynności serca,
- zaburzenia układu nerwowego,
- zaburzenia naczyniowe,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze,
- zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych [1].

Sposób uwzględniania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizie został zwalidowany w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi w trakcie przygotowywania oryginalnego modelu złożonego do NICE [1]. Klinicyści uznali, że krwawienie z nosa jest istotnym zdarzeniem, ale łatwym do opanowania. Wystąpienie tego zdarzenia uwzględniono w grupie „zaburzenia układu oddechowego”, natomiast krwawienie z dziąseł przypisano do „zaburzeń żołądkowo-jelitowych”. Zgodnie z opinią ekspertów uwzględniono również powikłania związane z PEX – terapia KPL przyczynia się do skrócenia czasu podania PEX, co prawdopodobnie zmniejsza częstość występowania zdarzeń niepożądanych z tym związanych, tj. zakrzepicy żył głębokich i infekcji. Ciężkie zdarzenia związane z PEX, mimo że występowały one wśród mniej niż 5% pacjentów, zostały uwzględnione w niniejszej analizie - w grupie zdarzeń „zaburzenia naczyniowe” oraz „zakażenia i zarażenia pasożytnicze” [1].

W trakcie przygotowywania analizy złożonej do NICE [1], eksperci kliniczni podkreślili znaczenie zdarzeń niepożądanych ze strony nerek i dróg moczowych. W trakcie badania HERCULES nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia ze strony nerek, w związku z tym zaburzenia nerek i dróg moczowych zostały w modelu uwzględniane niezależnie od ich ciężkości.

Całkowity okres obserwacji w badaniu HERCULES obejmował 3 fazy: *Double Blind*, *Open Label* i *Follow up*. Pacjenci w ramieniu SoC, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, w badaniu byli włączani do fazy *Open Label* i rozpoczynali leczenie KPL (*cross-over*). W przypadku tych pacjentów w modelu uwzględniono jedynie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących w fazie *Double Blind* badania, gdyż po włączeniu do leczenia KPL w fazie *Open Label* raportowana u nich częstość występowania zdarzeń niepożądanych mogłaby być nieadekwatna dla ramienia SoC uwzględnionego w niniejszej analizie. Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w fazie *Open Label*, a potem w fazie *Follow up* u tych pacjentów, stanowi podejście konserwatywne [1, 5].

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczone na podstawie danych dla całego okresu obserwacji w badaniu HERCULES uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

**Tabela 23.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu

Grupa zdarzeń niepożądanych	KPL + SoC	SoC	Źródło
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	████████	████████	

Grupa zdarzeń niepożądanych	KPL + SoC	SoC	Źródło
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	████████	████████	Badanie HERCULES [5]
Zaburzenia czynności serca	████████	████████	
Zaburzenia układu nerwowego	████████	████████	
Zaburzenia naczyniowe	████████	████████	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	████████	████████	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	████████	████████	

### 3.4. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej w Polsce na potrzeby oszacowań ryzyka zgonu u pacjentów w stanie remisji po epizodzie aTTP wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [31] za 2019 rok. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,37%	50	0,64%	0,24%
1	0,03%	0,02%	51	0,70%	0,26%
2	0,02%	0,01%	52	0,77%	0,29%
3	0,01%	0,01%	53	0,84%	0,32%
4	0,01%	0,01%	54	0,92%	0,35%
5	0,01%	0,01%	55	1,01%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,12%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,49%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,54%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,61%
10	0,01%	0,01%	60	1,61%	0,67%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,74%
12	0,01%	0,01%	62	1,91%	0,81%
13	0,01%	0,01%	63	2,08%	0,88%
14	0,02%	0,01%	64	2,26%	0,96%
15	0,03%	0,02%	65	2,44%	1,04%
16	0,04%	0,02%	66	2,63%	1,14%
17	0,05%	0,02%	67	2,80%	1,24%
18	0,06%	0,02%	68	2,98%	1,35%
19	0,07%	0,02%	69	3,16%	1,47%
20	0,08%	0,02%	70	3,34%	1,60%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
21	0,08%	0,02%	71	3,55%	1,75%
22	0,09%	0,02%	72	3,78%	1,92%
23	0,09%	0,02%	73	4,03%	2,11%
24	0,10%	0,02%	74	4,31%	2,31%
25	0,10%	0,03%	75	4,63%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,98%	2,78%
27	0,11%	0,03%	77	5,37%	3,04%
28	0,12%	0,03%	78	5,81%	3,34%
29	0,12%	0,03%	79	6,33%	3,71%
30	0,13%	0,03%	80	6,95%	4,19%
31	0,14%	0,04%	81	7,67%	4,79%
32	0,15%	0,04%	82	8,54%	5,56%
33	0,16%	0,04%	83	9,51%	6,46%
34	0,17%	0,05%	84	10,52%	7,44%
35	0,18%	0,05%	85	11,53%	8,45%
36	0,19%	0,06%	86	12,52%	9,47%
37	0,20%	0,06%	87	13,50%	10,50%
38	0,21%	0,07%	88	14,52%	11,56%
39	0,23%	0,07%	89	15,62%	12,71%
40	0,25%	0,08%	90	16,84%	13,96%
41	0,27%	0,09%	91	18,22%	15,39%
42	0,29%	0,10%	92	19,68%	16,91%
43	0,32%	0,11%	93	21,23%	18,53%
44	0,35%	0,13%	94	22,86%	20,25%
45	0,39%	0,14%	95	24,58%	22,07%
46	0,43%	0,16%	96	26,38%	23,98%
47	0,48%	0,18%	97	28,27%	25,99%
48	0,53%	0,20%	98	30,23%	28,09%
49	0,58%	0,22%	99	32,27%	30,28%

### 3.5. Zużycie zasobów

#### 3.5.1. Dawkowanie KPL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi® [32], pierwsze podanie KPL obejmuje wstrzyknięcie dożylnie KPL w dawce 10 mg przed wymianą osocza. Kolejne podania KPL następują

codziennie w podskórnym wstrzyknięciu w dawce 10 mg po każdej wymianie osocza, a następnie codzienne wstrzyknięcia podskórne KPL w dawce 10 mg przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza. Jeżeli na koniec tego okresu stwierdzi się objawy utrzymującej się choroby immunologicznej, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych wstrzyknięć KPL w dawce 10 mg do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13). Dawkowanie produktu leczniczego Cablivi u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała przynajmniej 40 kg, jest takie samo jak u dorosłych. Nie można zalecić dawkowania produktu leczniczego Cablivi w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

### 3.5.2. Czas trwania leczenia KPL

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego, KPL stosuje się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem wymiany osocza (wraz z ewentualną immunosupresją). Etapy pojedynczego kursu leczenia KPL obejmują:

- a. pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza,
- b. drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza,
- c. opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia KPL) następujący po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:
  - iii. kwalifikacja do etapu trzeciego: zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nabytej Zakrzepowej Plamicy Małopłytkowej/Zespół Kwalifikujący/lekarz prowadzący podejmuje decyzje o możliwości wdrożenia opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużony okres leczenia KPL) u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 <10%.
  - iv. czas trwania leczenia w etapie trzecim: leczenie KPL w trakcie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużony okres leczenia KPL) stosowane jest do momentu uzyskania pierwszego wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego  $\geq 10\%$  (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej niż przez 28 dni (4 tygodnie).

Ponadto chorzy, u których pojawi się nawrót objawów aTTP, mogą być ponownie zakwalifikowani do podawania pełnego kursu leczenia KPL (ponownie zaczynają leczenie od etapu pierwszego).

Średni czas trwania leczenia epizodu aTTP za pomocą KPL wyznaczono na podstawie danych z badania HERCULES. Średni czas trwania leczenia KPL z okresu podwójnego zaślepienia w badaniu (ang. *Double Blind*) odpowiada długości terapii z uwzględnieniem wszystkich trzech etapów kursu leczenia KPL wymienionych w projekcie programu lekowego. Ponadto w badaniu HERCULES u 3 pacjentów z ramienia KPL wystąpiło zaostrzenie choroby (tj. nawrót objawów w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania codziennych PEX). 2 spośród nich zostało włączonych do fazy otwartej (ang. *Open Label*), w ramach której otrzymali oni ponowny kurs leczenia z zastosowaniem KPL, poczynając od etapu pierwszego. Postępowanie to jest zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego.

U 6 pacjentów w badaniu w ramieniu KPL (8,5%) wystąpił nawrót objawów choroby w okresie po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX. Zgodnie z protokołem badania tacy pacjenci nie byli ponownie włączani do leczenia KPL i otrzymywali leczenie SoC. Zgodnie z wynikami badania u pacjentów z rozważanej grupy w momencie zakończenia terapii KPL obserwowano aktywność choroby (tj. aktywność ADAMTS13 < 10%). Leczenie KPL u tych pacjentów można zatem uznać za nieskuteczne, a jego kontynuację za niezasadną. W takim przypadku można oczekiwać zmiany stosowanego leczenia aTTP na SoC. W związku z powyższym w analizie podstawowej dla ramienia KPL, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu oraz badania HERCULES, w przypadku wystąpienia nawrotu objawów aTTP po 30 dniach od zakończeniu stosowania PEX, założono zastosowanie terapii SoC (por. rozdz. 3.5.3).

W związku z powyższym średni czas trwania leczenia KPL w pierwszym cyklu modelu, wynoszący [REDACTED], wyznaczono na podstawie średniego czasu trwania leczenia w okresie *Double Blind* oraz *Open Label* z badania HERCULES (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Średnia liczba dni terapii KPL

Parametr	N	Średnia	SD	Źródło
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Double Blind</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Open Label</i> <sup>a)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
<b>Łączna liczba dni terapii KPL</b>		[REDACTED]		

a) Dotyczy pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby

W celu wyznaczenia średniej liczby dawek KPL, jaką otrzyma pacjent w ramach leczenia pojedynczego epizodu aTTP, skompilowano dane określające stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) z badania HERCULES i wyznaczoną powyżej liczbę dni terapii KPL. Założono, że pacjent otrzymuje 1 dawkę wprowadzającą KPL przed pierwszą wymianą osocza oraz jedną dawkę każdego dnia trwania leczenia (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
Średnia liczba dawek KPL

Parametr	N	Compliance	Średnia	Źródło
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Double Blind</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Open Label</i> <sup>a)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Liczba dawek wprowadzających		[REDACTED]		
<b>Średnia liczba dawek KPL</b>		[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 27.

Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL z uwzględnieniem leczenia KPL u pacjentów z nawrotem objawów aTTP po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX

Okres leczenia KPL	N	Średnia liczba dni terapii KPL	Średnia liczba dawek KPL	Źródło
1.-3. etap leczenia oraz nawrót choroby do 30 dni od zakończenia stosowania PEX	■	■	■	HERCULES
Nawrót po 30 dniach od momentu zakończenia PEX	■	■	■	Założenie
Łącznie		■	■	

Średnią liczbę dni terapii i liczbę dawek KPL w pierwszym cyklu modelu przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).

Tabela 28.

Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL w pierwszym cyklu przyjęta w analizie

Wariant	Średnia liczba dni terapii KPL	Średnia liczba dawek KPL
Analiza podstawowa	■	■
Analiza wrażliwości	■	■

W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu aTTP (por. rozdz. 3.2.6) w modelu uwzględniono takie samo zużycie KPL, jak w 1. epizodzie aTTP (przedstawione w powyższej tabeli, Tabela 28).

### 3.5.3. Długość hospitalizacji i liczba wykonanych PEX

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawę leczenia epizodu aTTP stanowi wymiana osocza (PEX, ang. *plasma exchange*), która usuwa przeciwciała przeciw ADAMTS13 i uzupełnia ADAMTS13. PEX najczęściej łączy się z immunosupresją, polegającą na przyjmowaniu glikokortykosterydów – prednizonu lub metyloprednizolonu [3]. W przypadku objęcia refundacją proponowanego programu lekowego terapia ta będzie stosowana wraz z KPL.

Liczbę dni hospitalizacji ogółem, liczbę dni na oddziale na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) oraz liczbę wykonanych PEX w przypadku zastosowania SoC samodzielnie lub w skojarzeniu z KPL określono zgodnie z oryginalnym modelem. Uwzględniono w nim dane z badania HERCULES określone osobno dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie, pacjentów opornych, pacjentów z nawrotem objawów aTTP i bez nawrotu objawów aTTP będących w ramieniu KPL lub SoC. Dane te

podane zostały osobno dla 3 faz badania HERCULES – *Double Blind*, *Open Label* i *Follow up* [1]. Okres *Follow up* obejmował obserwację pacjentów przez 1 miesiąc po zakończeniu terapii KPL/PLC w badaniu.

W oryginalnym modelu średnia liczba dni hospitalizacji na OAiIT wyznaczona na podstawie danych tylko dla tych pacjentów, u których taka hospitalizacja wystąpiła (ok. 37% pacjentów z badania [5]), przypisywana była wszystkim pacjentom w modelu. Podejście to zawyża jednak liczbę dni hospitalizacji na OAiIT i sumaryczną liczbę dni hospitalizacji w modelu, dlatego w niniejszej analizie dokonano korekty tych liczb zgodnie z odsetkiem pacjentów, u których hospitalizacja na OAiIT wystąpiła w badaniu HERCULES.

W badaniu HERCULES u 6 pacjentów w ramieniu KPL (8,5%) wystąpił nawrót objawów choroby w okresie po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX [5]. W badaniu tym tacy pacjenci nie byli ponownie włączani do leczenia KPL, otrzymywali natomiast leczenie SoC w fazie *Follow up*. Dane uwzględnione w oryginalnym modelu obejmują jedynie liczbę dni hospitalizacji w tym okresie. Nie zostały tam natomiast uwzględnione informacje o liczbie dni stosowania PEX w fazie *Follow up*. W celu uwzględnienia pełnych kosztów terapii SoC u 6 pacjentów, u których wystąpił nawrót objawów choroby po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX, w ramach niniejszej analizy wyznaczono średnią liczbę dni stosowania PEX w fazie *Follow up* na podstawie danych pacjenckich z CSR [5] i zastosowano w obliczeniach analizy.

W badaniu HERCULES pacjenci w ramieniu SoC, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, byli włączani do fazy *Open Label*, w której otrzymali leczenie KPL (*cross-over*). Jednocześnie u pacjentów takich w ramieniu SoC niniejszej analizy - zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną w Polsce - założono zastosowanie ponownego kursu leczenia SoC. W związku z tym liczba dni hospitalizacji i liczba dni stosowania PEX raportowane dla faz *Open Label* i *Follow up* (która obejmowała okres po zakończeniu terapii KPL u tych pacjentów) dla ramienia SoC w badaniu są niereprezentatywne dla ramienia SoC w niniejszej analizie. W celu zasymulowania wartości tych parametrów w przypadku braku możliwości zastosowania KPL w leczeniu zaostrzeń choroby w ramieniu SoC w badaniu przyjęto, że są one zgodne z liczbą dni hospitalizacji i liczbą dni stosowania PEX u pacjentów z ramienia SoC bez zaostrzenia choroby.

Ze względu na brak pacjentów opornych na leczenie aTTP w ramieniu KPL w badaniu HERCULES, brak jest danych o zużyciu zasobów u tych pacjentów. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono warianty obliczeń, w których założono niezerową częstość występowania tych zdarzeń w ramieniu KPL (por. rozdz. 3.2.3). Na potrzeby obliczeń dla tych wariantów analizy wrażliwości konserwatywnie przyjęto, że zużycie zasobów u pacjentów opornych na leczenie w ramieniu KPL jest takie jak u pacjentów opornych na leczenie w ramieniu SoC.

W tabeli poniżej zestawiono pełne dane o liczbie dni hospitalizacji (ogółem i OAiIT) i zużyciu zabiegów PEX zgodne z badaniem HERCULES uwzględnione w modelu (Tabela 29). W obliczeniach

wykorzystano sumaryczną liczbę dni hospitalizacji i liczbę dni PEX z wszystkich faz badania: *Double Blind*, *Open Label* i *Follow-up* (Tabela 30) skorygowane zgodnie z opisanym powyżej sposobem.



Tabela 29.  
Liczba dni hospitalizacji i zużycie PEX w fazach *Double Blind*, *Open Label* i *Follow up* w badaniu HERCULES

Grupa	Liczba dni hospitalizacji	Faza Double Blind				Faza Open Label				Faza Follow up
		Liczba dni hospitalizacji		Zużycie PEX		Liczba dni hospitalizacji		Zużycie PEX		
		Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
Grupa 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	
Grupa 2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	
Grupa 3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	

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

	Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby				Klasyfikacja choroby			
	Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby	
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										

a) [Redacted]

**Tabela 30.**  
**Liczba dni hospitalizacji i zużycie PEX uwzględnione w analizie**

Grupa	Kontrola		Kapłacyzumab		Kontrola		Kapłacyzumab	
	N	PEX	N	PEX	N	PEX	N	PEX
Grupa 1	10	1	10	1	10	1	10	1
Grupa 2	10	1	10	1	10	1	10	1
Grupa 3	10	1	10	1	10	1	10	1

### 3.5.4. Monitorowanie pacjentów

W analizie przyjęto, że pacjenci po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP (dla ramienia SoC) lub udziału w proponowanym programie lekowym (dla ramienia KAP + SoC), u których nie wystąpiło upośledzenie funkcji poznawczych i neuropsychologicznych, będą monitorowani w ramach wizyt u hematologa.

Średnią liczbę wizyt po zakończeniu epizodu aTTP określono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 31, Tabela 32).

**Tabela 31.**  
Średnia liczba wizyt / cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP

[REDACTED]	[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 32.**  
Średnia roczna liczba wizyt / cykl w kolejnych latach po epizodzie aTTP

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

[REDACTED] określono również średni okres monitorowania pacjentów po epizodzie aTTP (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Średnia liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodzie aTTP

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

Monitorowanie pacjentów leczonych KPL+SoC odbywa się w ramach programu lekowego. Finansowanie wizyt monitorujących przeprowadzonych w tym czasie rozliczane jest w formie ryczałtu, który został wyznaczony dla pełnej terapii kaplacyzumabem (łącznie [REDACTED] dni, por. rozdz. 3.7.8). W związku z tym liczbę wizyt monitorujących po zakończeniu epizodu aTTP w 1. cyklu modelu dla ramienia KPL+SoC wyznaczono od momentu zakończenia okresu, dla którego wyznaczony został ryczałt w programie lekowym (tj. [REDACTED] dniach), zaś dla ramienia SoC – od momentu zakończenia hospitalizacji z powodu aTTP.

Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba wizyt u hematologa w 3-miesięcznym cyklu w 1. roku po epizodzie aTTP wynosi [REDACTED]. Wartość tę skorygowano proporcjonalnie do czasu po zakończeniu pełnej terapii KPL dla ramienia KPL+SoC oraz czasu spędzonego poza szpitalem dla ramienia SoC w pierwszym cyklu modelu (Tabela 34, Tabela 35).

**Tabela 34.**  
Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu SoC

Parametr	SoC			
	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie		Pacjenci oporni na leczenie	
	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP
Liczba dni hospitalizacji w 1. cyklu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni w 1. cyklu po zakończeniu hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 35.**  
Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu KPL+SoC

Parametr	KPL+SoC			
	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie		Pacjenci oporni na leczenie	
	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP
Okres pełnej terapii KPL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni w 1. cyklu po zakończeniu pełnej terapii KPL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W kolejnych cyklach modelu częstotliwość wykonywania wizyt monitorujących u pacjentów po epizodzie aTTP bez powikłań długoterminowych jest niezależna od pierwotnie zastosowanego leczenia. W tabeli poniżej (Tabela 36) zestawiono wartości przyjęte w analizie.



**Tabela 37.**  
Średni czas leczenia GKS w leczeniu aTTP

Populacja chorych	Czas leczenia GKS (w tym także stopniowe odstawianie GKS)				
	1. epizod przy braku zaostrzenia	1. epizod z zaostrzeniem	≥2. epizod przy braku zaostrzenia	≥2. epizod z zaostrzeniem	
1. epizod aTTP przy braku zaostrzenia					
1. epizod aTTP z zaostrzeniem					
≥2. epizod przy braku zaostrzenia					
≥2. epizod z zaostrzeniem					

a) Ekspert 1 wskazał czas leczenia 6-7 tyg., do obliczeń przyjęto wartość średnią

Przyjęto, że koszty leczenia immunosupresyjnego stosowanego w trakcie pobytu w szpitalu będą rozliczane w ramach kosztu hospitalizacji. Na potrzeby analizy wyznaczono liczbę dni stosowania tego leczenia po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP, dla których naliczane zostały w analizie koszty GKS (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Liczba dni stosowania GKS po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP

Parametr	SoC				KPL+SoC	
	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie		Pacjenci oporni na leczenie		Pacjenci z odpowiedzią na leczenie	
	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP	Bez nawrotu objawów aTTP	Z nawrotem objawów aTTP
Całkowita liczba dni stosowania GKS						
Liczba dni hospitalizacji						
Liczba dni stosowania GKS po hospitalizacji						

Średnią dzienną dawkę GKS stosowaną w leczeniu immunosupresyjnym u chorych z aTTP przyjęto na podstawie średniej skumulowanej dawki GKS podzielonej przez średnią całkowitą liczbę dni stosowania tych leków w badaniu HERCULES [5] (Tabela 39). Badanie HERCULES obejmuje jedynie pacjentów dorosłych. Średnia dzienna dawka GKS po uwzględnieniu dzieci byłaby prawdopodobnie nieznacznie niższa od raportowanej w tym badaniu. Jednakże ponieważ wśród dzieci i młodzieży aTTP występuje stosunkowo rzadko, można się spodziewać, że nie miałyby to istotnego wpływu na wyniki analizy.

**Tabela 39.**  
Średnia dawka GKS odpowiadająca dawce prednizolonu na podstawie badania HERCULES

Parametr	Wartość
Skumulowana dawka GKS (odpowiadająca dawce prednizolonu) w badaniu	
Całkowita liczba dni stosowania GKS w badaniu	
Średnia dawka GKS / dzień	



W badaniu podano dawkę skumulowaną odpowiadającą stosowaniu prednizolonu, natomiast aktualnie w Polsce w leczeniu aTTP refundowane są prednizon i metyloprednizon [3]. Ponieważ 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 5 mg prednizolonu lub 4 mg metyloprednizonu [35, 36], przyjęto, że dawka dzienna prednizonu w rozważanym wskazaniu będzie równa dawce prednizolonu obliczonego na podstawie badania HERCULES (██████████ / dzień), natomiast dzienna dawka metyloprednizonu będzie równa ██████████ / dzień.

**Tabela 40.**  
Średnia dzienna dawka GKS stosowana w leczeniu aTTP przyjęta w analizie

Substancja czynna	Średnia dawka / dzień
Prednizon	██████████
Metyloprednizon	██████████

### 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględnione zostały następujące parametry związane z jakością życia pacjentów z aTTP:

- użyteczności w fazie ostrej aTTP:
  - wartość bazowa - przed epizodem,
  - mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu,
  - mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala,
- użyteczności w remisji aTTP:
  - wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP,
  - mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych,
  - mnożnik użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych,
  - mnożnik użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych,
- spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych [1].

#### 3.6.1. Badania kliniczne

Badania kliniczne TITAN [37] oraz HERCULES [5] nie zbierały danych o jakości życia u pacjentów z epizodem aTTP. Aktualnie w toku jest przedłużenie badania HERCULES (post-HERCULES). Dotychczas nie opublikowano żadnych wyników tego badania, jednak w przyszłości może ono po raz pierwszy zapewnić długoterminowe dane dotyczące jakości życia pacjentów z aTTP z badania klinicznego [1].

### 3.6.2. Dane z przeglądu literatury

#### Przegląd literatury ukierunkowany na aTTP/TTP

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z epizodem aTTP wykorzystano systematyczny przegląd literatury ukierunkowany na aTTP/TTP przeprowadzony w ramach oryginalnego modelu [1] obejmujący przeszukanie 8 baz: MEDLINE, PubMed, Embase, EconLit, Cochrane, HTA database, NHS EED oraz SchARRHUD. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeszukano bazę ISPOR. Strategię oraz wyniki przeglądu przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1.2).

W przeglądzie zidentyfikowano 6 badań raportujących użyteczności stanów zdrowia u chorych w remisji aTTP. W dwóch badaniach (Cataland 2011 [23] i Lewis 2009 [38]) przedstawiono użyteczności za pomocą kwestionariusza SF-36, w trzech (Chaturvedi 2017 [39], Falter 2017 [40] i Han 2015 [41]) zastosowano specyficzne dla choroby instrumenty związane z zaburzeniami neuropsychologicznymi i poznawczymi. We wszystkich badaniach dotyczących miar specyficznych dla choroby odnotowano wysoki odsetek zaburzeń poznawczych i zaburzeń neuropsychologicznych w stosunku do populacji ogólnej. Jedna publikacja, będąca abstraktem konferencyjnym (Burns 2018 [42]), opisuje analizę mapowania wyników SF-36 dla pacjentów z remisją aTTP z rejestru z Oklahomy w USA na wartości użyteczności EQ-5D. To jedyne badanie odnalezione w ramach przeglądu systematycznego ukierunkowanego na aTTP włączone do dalszej analizy.

#### Przegląd literatury ukierunkowany na inne choroby

Biorąc pod uwagę niedostatek danych o jakości życia pozwalających określić użyteczności dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów zdrowia, w ramach oryginalnego modelu przeprowadzono dodatkowe przeszukanie ukierunkowane na choroby, których jakość życia mogłaby być reprezentatywna dla aTTP. Na podstawie opinii ekspertów wybrano choroby o podobnym charakterze do aTTP: uszkodzenie mózgu, zakrzepica żył mózgowych, zespół Guillain-Barré, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych. Ponadto poszukiwano danych o pacjentach otrzymujących plazmaferezę oraz przebywających na oddziale intensywnej terapii niezależnie od choroby [1]. Strategię oraz wyniki przeszukania przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1.2). Na podstawie przeglądu zidentyfikowano 33 badania, które następnie sklasyfikowano według stopnia przydatności zawartych w nich danych dla opracowywanego modelu (wysoka, średnia, niska). Jedynie 7 badań uznanych za wysoce przydatne uwzględniono w dalszych rozważaniach na potrzeby modelu ekonomicznego (Burns 2018 [42], Davies 2005 [43], Ersson 2018 [44], Hernandez 2013 [45], Kim 2011[46], Pappas 2018 [47], Shankar 2017 [48]).

## Ostry epizod aTTP

### Bazowa użyteczność (przed epizodem)

Bazową wartość użyteczności pacjentów przed epizodem określono na podstawie danych z badania HERCULES oraz publikacji Ara 2010 [49]. W ramach badania Ara 2010 zaprezentowano model regresji umożliwiający na podstawie wieku i płci wyznaczenie wartości użyteczności EQ-5D odpowiadającej populacji ogólnej. Model ten zastosowano do średniego wieku oraz odsetka mężczyzn z badania HERCULES (Tabela 1), uzyskując w ten sposób użyteczność stanu zdrowia pacjentów z aTTP przed epizodem, wynoszącą [REDACTED] (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Wyznaczenie użyteczności bazowej (przed epizodem)

Parametr	Współczynnik regresji	Dane z badania HERCULES
Odsetek mężczyzn	0,0212126	[REDACTED]
Wiek (lata)	-0,0002587	[REDACTED]
Wiek <sup>2</sup>	-0,0000332	[REDACTED]
Stała	0,9508566	-
Wartość użyteczności pacjentów przed epizodem		[REDACTED]

### Mnożniki użyteczności związane z pobytem pacjenta w szpitalu

Z siedmiu badań uważanych za najbardziej odpowiednie dla ostrego epizodu aTTP, trzy nie raportowały rodzaju instrumentu wykorzystanego do oceny jakości życia (Ersson 2018 [44], Kim 2011[46], Shankar 2017 [48]), a jedno zgromadziło dane jedynie w fazie remisji (Burns 2018 [42]). Badania te nie zostały zatem uznane za odpowiednie do opisu stanów zdrowia w ostrym epizodzie. Z pozostałych badań za najbardziej przydatną do wykorzystania w oryginalnym modelu uznano publikację Pappas 2018 [47]. W publikacji tej, wykorzystując metodę opartą na publikacji Chit 2015 [50] oraz danych z badania McPhail 2010 [51], określono spadek użyteczności z powodu hospitalizacji wśród pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym lub udarem niedokrwiennym na poziomie -0,4272. Biorąc pod uwagę, że użyteczność pacjentów przyjętych do szpitala w ciągu 72 godzin w australijskim badaniu McPhail 2010 [51] wynosiła 0,368, wyznaczono bazową użyteczność przed hospitalizacją na poziomie 0,7952. Wykorzystując dane o użyteczności pacjentów na początku hospitalizacji oraz przy wypisie ze szpitala z badania McPhail 2010 [51], wyznaczono następnie średnią wartość użyteczności w trakcie hospitalizacji równą 0,512. Na podstawie powyższych wartości wyznaczono mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu, który zastosowano w niniejszej analizie. W celu wyznaczenia mnożnika użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala obliczono iloraz użyteczności przy wypisie ze szpitala z badania McPhail 2010 [43] do użyteczności bazowej przed hospitalizacją (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
**Użyteczności stanów zdrowia (kwestionariusz EQ-5D) uwzględnione w modelu dla pacjentów hospitalizowanych na podstawie danych z badania Pappas 2018 [47]**

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	Mnożnik użyteczności	Opis
Wartość bazowa (przed hospitalizacją)	0,7952	-	Pappas 2018 [47], McPhail 2010 [51]
Przyjęcie do szpitala	0,368	-	Użyteczność w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala (McPhail 2010 [51]).
Wypis ze szpitala	0,656	-	Użyteczność w momencie wypisu ze szpitala (McPhail 2010 [51]).
Średnia wartość w trakcie hospitalizacji	-	0,512	Średnia z wartości 0,368 i 0,656 z McPhail 2010 [51]
Mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu	-	0,64	Mnożnik użyteczności obliczony na podstawie średniej użyteczności w trakcie hospitalizacji (0,512) i bazowej wartości przed hospitalizacją (0,7952)
Mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala	-	0,82	Mnożnik użyteczności obliczony na podstawie użyteczności przy wypisie ze szpitala (0,656) podzielonej przez bazową wartość przed hospitalizacją (0,7952)

W *Final appraisal document* opublikowanym przez NICE dla KPL w listopadzie 2020 r. [18] zarekomendowano obniżenie wartości użyteczności w trakcie hospitalizacji związanej z ostrą fazą aTTP o 25% u pacjentów stosujących SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi KPL+SoC. W związku z tym w ramach niniejszej analizy rozważono analizę wrażliwości, w której pacjentom stosującym SoC obniżono użyteczność stanu zdrowia w trakcie hospitalizacji związanej z ostrą fazą epizodu aTTP o 25% w porównaniu z wartością dla pacjentów leczonych KPL+SoC (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
**Spadek użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC**

Wariant analizy	Spadek użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC
Analiza podstawowa	0%
Analiza wrażliwości	25%

## Remisja aTTP

Jakość życia pacjentów po ostrym epizodzie aTTP nie powraca do poziomu przed epizodem. Pacjenci odczuwają obawę przed pogorszeniem się parametrów krwi, zaburzenia pamięci i koncentracji, zmęczenie oraz lęk. Problemy te mają wpływ na codzienne życie pacjentów i na ich jakość życia, co znajduje odzwierciedlenie w źródłach literaturowych zidentyfikowanych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono spadku użyteczności opiekunów pacjentów z aTTP.

Publikacja Burns 2018 [42], będąca abstraktem konferencyjnym odnalezionym w bazie ISPOR [52], opisuje analizę mapowania wyników SF-36 dla 55 pacjentów z remisją aTTP z rejestru Oklahoma TTP-HUS na wartości użyteczności EQ-5D (Tabela 44). Średni czas od zakończenia leczenia pierwszego epizodu aTTP w badaniu Burns 2018 wynosił 5,72 lata [1]. W badaniu tym zastosowano algorytm mapowania wartości użyteczności przedstawiony w publikacji Rowen 2009 [53]. Algorytm ten został wykorzystany w kilku analizach NICE i charakteryzuje się wysokim poziomem precyzji przy wysokich wartościach użyteczności. Poniżej pewnego progu algorytm powoduje przeszacowanie użyteczności, co należy wziąć pod uwagę przy interpretacji uzyskanych wartości.

**Tabela 44.**  
**Dane o jakości życia z badania Burns 2018**

Publikacja	Metoda	Opis badania	Wyniki badania
Burns 2018 [42]	SF-36 zmapowane na EQ-5D-3L	Dane dot. podgrupy 55 pacjentów z rejestru Oklahoma TTP-HUS w stanie remisji po epizodzie aTTP	<p><u>Surowa średnia zmapowanych wartości użyteczności: 0,736</u></p> <p><u>Modele regresji z efektami mieszanymi:</u> 0,707 [0,649; 0,766],</p> <p><u>Modele regresji z efektami mieszanymi uwzględniający wystąpienie problemów neurologicznych u pacjentów:</u> Z problemami neurologicznymi: 0,682 [0,622; 0,742] Bez problemów neurologicznych: 0,736 [0,674; 0,798]</p>

### **Bazowa wartość użyteczności w remisji**

Wartość użyteczności bez problemów neurologicznych z badania Burns 2018 [42] równą 0,736 wykorzystano do oszacowania bazowej wartości użyteczności dla remisji aTTP w modelu. W rejestrze Oklahoma TTP-HUS odsetek kobiet był wyższy (74,5%) niż w badaniu HERCULES (69%), pacjenci byli również młodsi (39,75 lat) w porównaniu z populacją badania HERCULES (46,1 lat) [1]. W celu zniwelowania tych różnic zastosowano korektę wartości z badania Burns 2018 [42]. Na podstawie odpowiednich charakterystyk z badań Burns 2018 i HERCULES oraz modelu regresji z badania Ara 2010 [49] umożliwiającego wyznaczenie wartości użyteczności EQ-5D dla grupy osób z populacji ogólnej w zadanym wieku i rozkładzie płci (por. Tabela 41) oszacowano użyteczności stanu zdrowia dostosowane pod względem wymienionych charakterystyk do populacji z obydwu badań (uzyskując odpowiednio 0,89 i 0,87). Wykorzystując następnie wartości użyteczności dla osób z populacji ogólnej dostosowane do charakterystyk pacjentów z obydwu badań, uzyskano skorygowaną wartość użyteczności z badania Burns 2018 według poniższych obliczeń:

$$\text{wartość użyteczności w remisji} = 0,736 \times \frac{0,87}{0,89} = 0,721.$$

Dodatkowo należy wziąć pod uwagę, że pewna część pacjentów z badania Burns 2018 miała już depresję lub inne zaburzenia neuropsychologiczne. Ponieważ w modelu stosowany jest później odpowiedni mnożnik użyteczności dla występowania zaburzeń neuropsychologicznych, należy wykluczyć uwzględnienie takich pacjentów z bazowej wartości użyteczności w remisji określonej na podstawie badania Burns 2018. W tym celu zastosowano poniższy wzór:

bazowa wartość użyteczności w remisji

$$= 0,721 - (\text{odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi} \\ * \text{użyteczność dla pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi}) / (1 \\ - \text{odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi}).$$

Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi (36,8%) zaczerpnięto z badania Chaturvedi 2017 [39]. Wartość użyteczności dla zaburzeń neuropsychologicznych przyjęto na podstawie wartości użyteczności dla depresji z katalogu wyników EQ-5D dla Wielkiej Brytanii (*Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom*) opublikowanego w badaniu Sullivan 2011 [54] (0,64). Ostatecznie bazowa wartość użyteczności w remisji aTTP przyjęta w analizie wynosi 0,769:

$$\text{bazowa wartość użyteczności w remisji} = 0,721 - \frac{(36,8\% \times 0,64)}{(1 - 36,8\%)} = 0,769.$$

### **Mnożniki dla powikłań długoterminowych**

Na podstawie wartości użyteczności pacjentów w remisji aTTP z problemami neurologicznymi oraz wartości użyteczności pacjentów w remisji aTTP bez problemów neurologicznych z badania Burns 2018 [42] wyznaczono mnożnik użyteczności dla powikłań neurologicznych (Tabela 45). W badaniu wzięli udział tylko pacjenci z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, dlatego w niniejszym modelu wartość tę rozważono jedynie jako mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.

**Tabela 45.**  
Mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych na podstawie badania Burns 2018

Parametr	Wartość
Wartość użyteczności pacjentów w remisji aTTP z problemami neurologicznymi	0,682
Wartość użyteczności pacjentów w remisji aTTP bez problemów neurologicznych	0,736
<b>Mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych</b>	<b>0,93</b>

W celu oszacowania wartości mnożników użyteczności dla użyteczności dotyczących umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach poznawczych, a także zaburzeń neuropsychologicznych wykorzystano przegląd literatury ukierunkowanego na inne choroby [1]. Według ekspertów klinicznych użyteczność dla udaru jest właściwym surogatem dla użyteczności u pacjentów cierpiących na cięższe formy zaburzeń poznawczych [1]. Na tej podstawie w celu wyznaczenia mnożnika użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych wykorzystano dane z publikacji Gage 1996 [55] raportującej wartości użyteczności dla łagodnego, umiarkowanego i ostrego udaru mózgu rozkład pacjentów ze względu na ciężkość udaru z badania Freeman 2011 [56]. Ostatecznie wyznaczona wartość mnożnika użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych wyniosła 0,61 (Tabela 46, Tabela 47).

**Tabela 46.**  
**Wyznaczenie mnożników użyteczności dla udaru na podstawie badania Gage 1996**

Parametr	Wartość	Sposób obliczeń
Mnożnik użyteczności dla łagodnego udaru	0,93	Iloraz użyteczności dla łagodnego udaru (0,76) oraz użyteczności dla obecnego stanu zdrowia (0,82)
Mnożnik użyteczności dla umiarkowanego udaru	0,48	Iloraz użyteczności dla umiarkowanego udaru (0,39) oraz użyteczności dla obecnego stanu zdrowia (0,82)
Mnożnik użyteczności dla ciężkiego udaru	0,13	Iloraz użyteczności dla ciężkiego udaru (0,11) oraz użyteczności dla obecnego stanu zdrowia (0,82)
Średni mnożnik użyteczności dla umiarkowanego / ciężkiego udaru	0,30	Przy założeniu takiego samego udziału udarów umiarkowanych i ciężkich

**Tabela 47.**  
**Średni mnożnik użyteczności dla udaru na podstawie badań Gage 1996 i Freeman 2011**

Parametr	Wartość	Rozkład udarów według częstości na podstawie badania Freeman 2011
Mnożnik użyteczności dla łagodnego udaru	0,93	49%
Mnożnik użyteczności dla umiarkowanego / ciężkiego udaru	0,30	51%
Średni mnożnik użyteczności dla udaru	0,61	

Alternatywne źródło danych o użyteczności dla pacjentów z udarem mózgu przedstawiono w Sorenson 2011 [57]. Mnożnik użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji wyznaczony na podstawie tego badania wynosi 0,83 (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Mnożnik użyteczności dla udaru na podstawie badania Sorenson 2011**

Parametr	Wartość
Użyteczność bazowa	0,81
Spadek użyteczności związany z udarem	-0.139
Użyteczność związana z udarem	0,671
Mnożnik użyteczności dla udaru	0,83

W przypadku wyznaczania mnożnika użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych, wykorzystano dane z Katalogu wyników EQ-5D dla Wielkiej Brytanii (*Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom*) raportowane w badaniu Sullivan 2011 [54]. Należy zauważyć, że w badaniu tym użyteczność raportowana jest dla zaburzenia depresyjnego i nie zawiera obniżenia użyteczności związanego z innymi zaburzeniami neuropsychologicznymi. Ponieważ w modelu częstość występowania zaburzeń neuropsychologicznych jest wyższa w ramieniu SoC niż w KPL + SoC, uwzględnienie obniżenia użyteczności jedynie z powodu depresji jest założeniem konserwatywnym. Ostatecznie mnożnik użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych został przyjęty na poziomie 0,77 (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Mnożnik użyteczności dla depresji na podstawie badania Sullivan 2011**

Parametr	Wartość
Użyteczność populacji ogólnej	0,83
Użyteczność pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi	0,64
<b>Mnożnik użyteczności dla depresji</b>	<b>0,77</b>

### Podsumowanie wartości przyjętych w modelu

W poniższych tabelach zestawiono przyjęte w analizie podstawowej bazowe wartości użyteczności oraz mnożniki oraz rozważane scenariusze analizy wrażliwości zgodne z oryginalnym modelem [1] (Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54).

**Tabela 50.**  
**Parametry użyteczności w fazie ostrej aTTP przyjęte w analizie**

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło
Wartość bazowa użyteczności w fazie ostrej aTTP (przed epizodem)	■	badanie HERCULES [5], Ara 2010 [49]
Mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu	0,64	Pappas 2018 [47], McPhail 2010 [51], Chit 2015 [50]
Mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala	0,82	

**Tabela 51.**  
**Wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP przyjęta w analizie**

Scenariusz	Wartość bazowa użyteczności w remisji	Źródło
Analiza podstawowa	0,769	Burns 2018 [42], Sullivan 2011 [54], Chaturvedi 2017 [39]

**Tabela 52.**  
**Wartości mnożnika użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych przyjęta w analizie**

Scenariusz	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych	Źródło
Analiza podstawowa	0,93	Burns 2018 [42]
Analiza wrażliwości	0,61	Gage 1996 [55], Freeman 2011 [56]



Tabela 53.

Wartości mnożnika użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych przyjęta w analizie

Scenariusz	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych	Źródło
Analiza podstawowa	0,61	Gage 1996 [55], Freeman 2011 [56]
Analiza wrażliwości	0,83	Sorenson 2011 [57]

Tabela 54.

Wartość mnożnika użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych przyjęta w analizie

Scenariusz	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych	Źródło
Analiza podstawowa	0,77	Sullivan 2011 [54]

Ponieważ wraz z upływem czasu w modelu, wiek pacjentów będzie wzrastał, a tym samym wartość użyteczności może się zmniejszać, w modelu Markowa w każdym cyklu uwzględniono mnożnik zmniejszający wartość użyteczności w danym stanie związany z wiekiem - iloraz użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej ze względu na aktualny wiek i rozkład płci pacjentów w danym stanie modelu wyznaczonej na podstawie modelu Ara 2010 [49] oraz wartości bazowej użyteczności w fazie ostrej aTTP przed epizodem (0,87, por. Tabela 41). W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem, tj. stałą wartość tego mnożnika równą 1.

### 3.6.3. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego

W modelu uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych (rozd. 3.3). Ponieważ w wyniku systematycznego przeszukania literatury nie zidentyfikowano żadnych badań raportujących użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, do określenia spadków użyteczności wykorzystano dane z wcześniejszych raportów NICE i standardowych źródeł literaturowych [1] (Tabela 55).

Tabela 55.

Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnione w modelu

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Spadki użyteczności	Źródło
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-0,13	Poważne krwawienie: NICE TA327 (2014) [58]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-0,13	Poważne krwawienie: NICE TA327 (2014) [58]
Zaburzenia czynności serca	-0,06	Ostry zawał mięśnia sercowego: NICE TA420 [59]; Sullivan 2011 [54], ICD 410
Zaburzenia układu nerwowego	-0,15	Inne i nieokreślone choroby układu nerwowego: Sullivan 2011 [54], ICD 349
Zaburzenia naczyniowe	-0,25	Zakrzepica żył głębokich: NICE TA327 (2014) [58]

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Spadki użyteczności	Źródło
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-0,37	Sepsa: Wu 2018 [60]; użyteczność bazowa (0,96) pomniejszona o użyteczność dla posocznicy na oddziale szpitalnym (0,59)
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	-0,13	Poważne krwawienie: NICE TA327 (2014) [58]

Wartości z powyższej tabeli dodatkowo skorygowano o ich czas trwania. Zgodnie z oryginalnym modelem [1] w niniejszej analizie przyjęto odpowiednio 28 i 7 dni odpowiednio dla ciężkich i łagodnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
Spadki użyteczności skorygowany o czas trwania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Czas trwania (dni)	Spadek użyteczności skorygowany o czas trwania
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	28	-0,00997
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	28	-0,00997
Zaburzenia czynności serca	28	-0,00480
Zaburzenia układu nerwowego	28	-0,01146
Zaburzenia naczyniowe	28	-0,01916
Zakażenia pasożytnicze	28	-0,02836
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	7	-0,00249

W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.

## 3.7. Koszty

### 3.7.1. Koszty kaplacyzumabu






### 3.7.5. Koszt hospitalizacji

W modelu uwzględniono hospitalizację pacjentów na oddziale intensywnej terapii (OAIiT) oraz na oddziale ogólnym.

#### Hospitalizacja w OAIiT

Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii określa się na podstawie liczby punktów w skali TISS-28 [64, 65]. Ze względu na brak danych o średniej liczbie punktów TISS-28 u pacjentów hospitalizowanych ze względu na epizod TTP, przyjęto koszt osobodnia hospitalizacji zgodnie z najmniejszą liczbą punktów dla dorosłych wykazaną w Zarządzeniach Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ [64] oraz Nr 155/2020/DSOZ [65], co stanowi podejście konserwatywne. Nie uwzględniono hospitalizacji w OAIiT wycenionej dla dzieci ze względu na niewielką ich liczbę w populacji docelowej oraz znikomy wpływ jej uwzględnienia na wyniki analizy.

**Tabela 61.**  
Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień)

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktów	Koszt świadczenia
5.53.01.0005019	Leczenie w OAIiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	850,68	1 zł	850,68 zł

#### Hospitalizacja na oddziale ogólnym

Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym określono na podstawie katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

W tabeli poniżej (Tabela 62) zestawiono grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 M31.1 Zakrzepowa mikroangiopatia, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 97/2020/DSOZ [66] oraz Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ [65].

**Tabela 62.**  
Grupy JGP dla hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M31.1

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0008090	H90 - Zapalenia stawów i układowe choroby tkanki łącznej wymagające intensywnego leczenia > 10 dni	32	6 685	1 zł	6 685,00 zł
5.51.01.0008102	H96D - Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	26	5 019	1 zł	5 019,00 zł
5.51.01.0008107	H96CE - Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.	–	2 206	1 zł	2 206,00 zł
5.51.01.0008108	H96CF - Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.	–	1 771	1 zł	1 771,00 zł

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0009034	J34 - Leczenie chirurgiczne zmian troficznych stopy	11	4 624	1 zł	4 624,00 zł

Z dalszych rozważań wykluczono grupę J34 „Leczenie chirurgiczne zmian troficznych stopy”, ponieważ obejmuje ona jedynie zmiany troficzne kończyny dolnej.

Zgodnie ze statystykami JGP [67] w latach 2016-2019 w grupie H96CE „Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.” mediana długości hospitalizacji wynosiła 4-6 dni, a w grupie H96CF „Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.” – 3 dni w każdym z rozważanych lat. Dane z badania HERCULES zaimplementowane w oryginalnym modelu wskazują na dłuższy czas hospitalizacji pacjentów z aTTP (średnio 5,7-19,1 dni w zależności od ramienia, występowania zaostrzenia i oporności, por. Tabela 30), dlatego grupy H96CE i H96CF nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Z kolei dane NFZ dla grup H90 i H96D wskazują, że pacjenci leczeni w ich zakresach przebywali na oddziale szpitalnym znacznie dłużej (w latach 2016-2019 mediany czasu trwania hospitalizacji wynosiły 13-16 dni dla grupy H90 oraz 8 dni dla grupy H96D). Biorąc pod uwagę średni czas trwania hospitalizacji przyjęty w ramach opracowanej analizy kosztów, założono, że jej rozliczenie odbywa się w ramach grupy H96D, co stanowi założenie konserwatywne. Ponieważ liczba dni pobytu finansowana tą grupą wynosi 26, założono, że pojedynczy ryczałt za hospitalizację w obydwu ramionach modelu będzie obejmował koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem jednego zdarzenia aTTP, w tym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia oraz leczenia zaostrzenia choroby.

**Tabela 63.**  
**Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym przyjęty w analizie**

Nazwa grupy JGP	Koszt świadczenia
H96D - Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	5 019,00 zł

### 3.7.6. Koszt plazmaferezy

Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce finansowany jest ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. Zgodnie z Zarządzeniami Nr 97/2020/DSOZ [66] oraz Nr 155/2020/DSOZ [65] Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zabieg PEX rozliczany jest w katalogu produktów do sumowania (kod produktu: 5.53.01.0000938).

W Polsce ze środków publicznych refundowany jest także zabieg plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją w ramach katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu: 5.52.01.0000938), jednak jest to procedura jednodniowa, co nie odpowiada postępowaniu terapeutycznemu stosowanemu w przypadku leczenia epizodu aTTP, w związku z czym świadczenie to prawdopodobnie nie obejmuje pacjentów z aTTP.

Koszt zabiegu plazmaferezy określono na podstawie wyceny świadczenia Plazmafereza lecznicza (kod świadczenia: 5.53.01.0000938) zgodnej z Zarządzeniami Nr 97/2020/DSOZ [66]. Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml, bez uwzględnienia związanej z nią hospitalizacji (Tabela 64). Jest to świadczenie z katalogu świadczeń do sumowania. Przyjęto, że będzie rozliczane razem z założoną wyceną hospitalizacji.

**Tabela 64.**  
**Koszt zabiegu plazmaferezy**

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0000938	Plazmafereza lecznicza	3 840	1 zł	3 840,00 zł

### 3.7.7. Koszty leczenia immunosupresyjnego

W terapii aTTP, PEX jest stosowana w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, polegającym na przyjmowaniu glikokortykosteroidów (GKS) – w Polsce w tym wskazaniu refundowane są prednizon i metyloprednizolon [33] (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
**Status refundacyjny GKS w Polsce**

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne w aTTP	Wskazanie refundacyjne w aTTP
<b>Metyloprednizolon</b>	TAK (wskazania bardzo szerokie) <sup>a</sup>	TAK, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. ostre choroby hematologiczne (np. niedokrwistość autoimmunohemolityczna, ostra plamica małopłytkowa) [68, 69])
<b>Prednizon</b>	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Przyjęto, że koszty leczenia GKS stosowanych w trakcie pobytu w szpitalu będą rozliczane w ramach kosztu hospitalizacji. W związku z tym w modelu koszty GKS są naliczane dopiero po zakończeniu hospitalizacji związanej z aTTP.

W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe prednizonu i metyloprednizolonu (preparatów zawierających te leki znajdujących się na wykazie otwartym). Ponieważ średnia cena za miligram obu substancji wyznaczona na podstawie kwoty refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań z danych sprzedażowych NFZ za okres 09.2019 – 08.2020 [70] była wyższa niż w przypadku wyznaczaniu ich na podstawie danych z Obwieszczenia MZ [33] ważonych liczbą sprzedanych miligramów, w analizie uwzględniono jedynie ceny z Obwieszczenia MZ [33].

Koszt jednostkowy prednizonu i metyloprednizolonu ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych opakowań leków za okres 09.2019 – 08.2020 [70]. Dla metyloprednizolonu uwzględniono tylko podanie doustne, ponieważ koszty kortykosteroidów są naliczane w modelu już po zakończeniu hospitalizacji.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 66, Tabela 67).

**Tabela 66.**  
**Średni koszt mg prednizonu ważony liczbą sprzedanych miligramów**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt NFZ / mg	Koszt NFZ + pacjent / mg	Sprzedaż [mg] 09.2019-08.2020	Średni ważony koszt NFZ za mg	Średni ważony koszt NFZ + pacjent za mg
Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	5909990405411	0,05 zł	0,07 zł	88 265 600		
Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	5909990405312	0,04 zł	0,10 zł	63 517 000		
Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	5909990641192	0,05 zł	0,06 zł	80 920 400	0,03 zł	0,08 zł
Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	5909990641185	0,03 zł	0,12 zł	22 215 400		
Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	5909990170616	0,00 zł	0,42 zł	843 100		
Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	5909991289416	0,00 zł	0,07 zł	0		

**Tabela 67.**  
**Średni koszt za mg metyloprednizolonu ważony liczbą sprzedanych miligramów**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt NFZ / mg	Koszt NFZ + pacjent / mg	Sprzedaż [mg] 09.2019-08.2020	Średni ważony koszt NFZ za mg	Średni ważony koszt NFZ + pacjent za mg
Medrol, tabl., 16 mg, 50 szt.	5909990683215	0,04 zł	0,05 zł	2 205 600		
Medrol, tabl., 4 mg, 30 szt.	5909990683123	0,04 zł	0,08 zł	3 308 280		
Meprelon, tabl., 4 mg, 30 szt.	5909990834501	0,04 zł	0,07 zł	4 528 920		
Meprelon, tabl., 16 mg, 30 szt.	5909990835539	0,05 zł	0,06 zł	696 480	0,04 zł	0,07 zł
Meprelon, tabl., 8 mg, 30 szt.	5909990834464	0,05 zł	0,06 zł	4 222 800		
Metypred, tabl., 16 mg, 30 szt.	5909990316618	0,05 zł	0,07 zł	71 982 240		
Metypred, tabl., 4 mg, 30 szt.	5909990316519	0,04 zł	0,08 zł	139 409 400		

Przyjęte dawkowanie GKS przedstawiono w rozdziale 3.5.4. W tabeli poniżej przedstawiono koszt za dawkę dla GKS ogółem obliczony jako średni koszt dawki prednizonu i metyloprednizolonu ważony liczbą dawek zrefundowanych w okresie 09.2019 – 08.2020 [70] (Tabela 68).





[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



koszt wizyty u hematologa przyjęto na podstawie wyceny świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z Zarządzeniami Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ [71] oraz Nr 105/2020/DSOZ [72]. W ramach zarządzenia dostępne były wyceny tego świadczenia obowiązujące od 1 lipca 2020 roku (71 punktów) oraz od 1 stycznia 2021 roku (75 punktów). Ze względu na znikomy wpływ tego kosztu na wyniki ekonomiczne oraz niewielką różnicę między tymi wycenami, w analizie przyjęto wycenę obowiązującą od 1 stycznia 2021 r. (Tabela 71).

**Tabela 71.**  
**Koszt wizyty u hematologa**

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1 zł	75 zł

Na podstawie średniej liczby wizyt monitorujących w kolejnych cyklach po epizodzie aTTP przedstawionej w rozdz. 3.5.4 oraz przyjętego kosztu wizyty ambulatoryjnej u hematologa wyznaczono średni koszt monitorowania pacjentów, u których nie wystąpiło upośledzenie funkcji poznawczych i neuropsychologicznych (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
**Koszt monitorowania pacjentów poza programem lekowym przyjęty w analizie**

Okres monitorowania	Liczba wizyt monitorujących / cykl	Koszt wizyty	Koszt monitorowania / cykl
Pierwszy rok po aTTP (cykle 2-5)	■		■
Kolejne 2,5 roku po aTTP (cykle 6-15)	■	75 zł	■
Kolejne lata (cykle ≥16)	■		■

W przypadku pacjentów z zaburzeniami poznawczymi lub neuropsychologicznymi założono, że koszt ich monitorowania jest ujęty w kosztach przedstawionych w rozdziale 3.7.10.

### 3.7.10. Koszt leczenia powikłań długoterminowych w remisji

Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika u pacjentów, którzy po epizodzie aTTP doświadczają zaburzeń poznawczych lub neuropsychologicznych w Polsce, jest trudny do oszacowania ze względu na brak dostępnych danych o postępowaniu u takich pacjentów. W celu uproszczenia obliczeń poszukiwano kosztów leczenia odpowiadających jednostkom chorobowym zbliżonym do aTTP. W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikację Hałdaś 2015 [73] opisującą koszty powikłań cukrzycy w Polsce, m.in. koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu. Koszty leczenia powikłań oszacowano przy uwzględnieniu danych NFZ za rok 2014. Uzyskane wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjentów (Tabela 73).

**Tabela 73.**  
**Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Haldás 2015**

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ + pacjent (2014)
Zawał serca – pierwszy rok	13 363,54 zł
Zawał serca – kolejne lata	2 942,84 zł
Udar mózgu – pierwszy rok	12 866,29 zł
Udar mózgu – kolejne lata	437,86 zł

Ponieważ powyższy koszt leczenia powikłań w pierwszym roku obejmuje również koszt leczenia samego udaru mózgu i zawału serca, w dalszych obliczeniach uwzględniono jedynie koszty dla stanów *Zawał serca – kolejne lata* i *Udar – kolejne lata*. Ze względu na fakt, iż koszty w badaniu Haldás 2015 zostały wyznaczone dla roku 2014, w dalszej części dokonano ich aktualizacji, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem określonych na lata 2014-2019 zgodnie z danymi GUS [74] (Tabela 74).

**Tabela 74.**  
**Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2019 na podst. danych GUS**

Lata	Wartość wskaźnika w kategorii Zdrowie (poprzedni / bazowy rok = 100)
2014→2015	101,9
2015→2016	99,2
2016→2017	101,2
2017→2018	102
2018→2019	103,2
2014→2019	107,7

Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów (Tabela 73) przypisano powyższy wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem za lata 2014-2019 równy 107,7. Otrzymane w ten sposób aktualne koszty rozważanych stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 75). Ze względu na brak danych, jaki odsetek kosztów ponoszonych z perspektywy wspólnej ponosi NFZ, konserwatywnie przyjęto taki sam koszt w obu perspektywach.

**Tabela 75.**  
**Roczne koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Haldás 2015 zaktualizowane o wskaźniki GUS**

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ (2019)	Koszt NFZ + pacjent (2019)
Zawał serca – kolejne lata	3 168,93 zł	3 168,93 zł
Udar mózgu – kolejne lata	471,50 zł	471,50 zł

Koszty zestawione w powyższej tabeli stanowią koszty roczne, przeliczono je zatem na cykl 3-miesięczny (Tabela 76).

**Tabela 76.**  
**Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu na cykl**

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Zawał serca – kolejne lata	792,23 zł	792,23 zł
Udar mózgu – kolejne lata	117,87 zł	117,87 zł

Należy zauważyć, że koszt leczenia udaru mózgu na cykl jest niższy niż koszt monitorowania na cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP u pacjentów bez zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych przyjęty w modelu (por. Tabela 72). Stan taki wydaje się nieadekwatny ze względu na cięższy stan pacjentów z powikłaniami niż bez nich. W związku z tym w analizie podstawowej jako koszt leczenia powikłań długoterminowych przyjęto koszt leczenia zawału serca z badania Hałdaś 2015 (Tabela 77). Koszt ten jest najpewniej znacznie zawyżony względem jego rzeczywistej wartości, niemniej przyjęcie w analizie wrażliwości niższego kosztu leczenia udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 pokazuje, że wpływ tego parametru na wyniki analizy jest nieistotny.

**Tabela 77.**  
**Koszty stanów zdrowia przyjęte w analizie, perspektywa NFZ i NFZ + pacjent**

Koszt stanu zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Pacjenci bez powikłań długoterminowych - pierwszy rok po aTTP (cykle 2-5)	165,63 zł	165,63 zł
Pacjenci bez powikłań długoterminowych - kolejne 2,5 roku po aTTP (cykle 6-15)	87,50 zł	87,50 zł
Pacjenci bez powikłań długoterminowych - Kolejne lata (cykle $\geq 16$ )	0,00 zł	0,00 zł
Pacjenci tylko z zaburzeniami poznawczymi	792,23 zł	117,87 zł
Pacjenci tylko z zaburzeniami neuropsychologicznymi	792,23 zł	117,87 zł
Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi i neuropsychologicznymi	792,23 zł	117,87 zł

### 3.7.11. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie podstawowej założono, że leczenie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu aTTP i nie generuje dodatkowych kosztów.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z występowaniem u pacjentów zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń serca, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń naczyniowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń nerek i układu moczowego. Wskazania szczegółowe w ramach powyższych grup zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania HERCULES [5].

Koszty związane z występowaniem ww. zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wyceny hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach których istnieje możliwość rozliczenia świadczeń związanych z AE uwzględnionymi w niniejszej analizie. Jeśli leczenie z danym

rozpoznaniem mogło zostać rozliczone w ramach kilku grup JGP, koszt leczenia określono jako średni koszt hospitalizacji ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych w roku 2019. W przypadku gdy procedury rozliczane w ramach wybranej grupy JGP obejmowały wskazania szersze niż wskazania odpowiadające analizowanemu AE, do rozważanego zdarzenia niepożądanego przypisywano kod/kody ICD-10 (lub jeśli przypisanie kodu/kodów ICD-10 było niemożliwe, kod/kody odpowiednich procedur ICD-9), a liczbę hospitalizacji dla danej grupy JGP zawężano do hospitalizacji związanych z tymi kodami ICD-10/ICD-9. Oszacowanie kosztów wskazań szczegółowych należących do poszczególnych kategorii AE przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Koszty hospitalizacji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [66] oraz Zarządzeniem Nr 155/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [65], zaś liczby hospitalizacji wyznaczono w oparciu o dane NFZ za rok 2019 prezentowane na stronie Statystyki NFZ [67].

Z powodu różnic w raportowaniu danych na stronie Statystyki NFZ do oszacowania kosztów związanych z leczeniem zawału przyjęto odmienną metodykę. W przypadku ponad połowy grup JGP, w ramach których możliwe jest rozliczanie kosztów związanych z leczeniem zawału, dane prezentowane na stronie Statystyki NFZ nie obejmują kodów ICD-10 (kody ICD-10 uwzględnione w analizie dla zawału serca to: I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4 oraz I21.9), a więc rozpoznać u pacjentów, których leczenie rozliczono w ramach tych grup. Nie ma więc możliwości wyznaczenia liczby hospitalizacji pacjentów z zawałem wśród ogółu hospitalizacji rozliczonych w ramach danej grupy JGP bezpośrednio na podstawie raportowanych danych NFZ. W związku z tym dla każdej grupy JGP wyznaczono odsetek hospitalizacji związanych z zawałem: tam gdzie było to możliwe bezpośrednio na podstawie udziałów kodów ICD-10, w przeciwnym wypadku na podstawie liczby przyjęć w trybie nagłym w ramach danej grupy i średniego odsetka hospitalizacji związanej z zawałem wśród wszystkich hospitalizacji rozliczanych w ramach grup związanych z leczeniem ostrych zespołów wieńcowych (OZW), czyli grup: E10, E11, E12G, E15, E16, E17G, w przypadku których dane dotyczące rozpoznań ICD-10 są dostępne. Obliczenia dotyczące kosztów leczenia zawału przedstawiono w aneksie (Tabela 116).

Finalne koszty leczenia AE przyjęte w modelu określono jako średnie koszty leczenia wskazań szczegółowych należących do grup zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie ważone częstością ich występowania wśród pacjentów w badaniu HERCULES. Podsumowanie kosztów leczenia AE zestawiono w poniższych tabelach:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – Tabela 78,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – Tabela 79,
- zaburzenia serca – Tabela 80,
- zaburzenia układu nerwowego – Tabela 81,

- zaburzenia naczyniowe – Tabela 82,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze – Tabela 83,
- zaburzenia nerek i układu moczowego – Tabela 84.

**Tabela 78.**  
Koszty związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Krwawienie z dziąseł	1	1 299,00 zł
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1	2 607,35 zł
Zapalenie jelita grubego	1	5 653,74 zł
Krwotok z wrzodu żołądka	1	2 740,82 zł
Martwica żołądkowo-jelitowa	1	7 453,19 zł
Wymioty krwawe	1	2 514,32 zł
Niedokrwienie jelit	1	10 598,71 zł
Perforacja jelit	1	6 823,97 zł
Niedrożność jelita cienkiego	1	3 794,92 zł
<b>Średnia</b>		<b>4 831,78 zł</b>

\* Skumulowana liczba pacjentów z ramienia KPL i SoC, u których wystąpiło zdarzenie (na podst. badania HERCULES)

**Tabela 79.**  
Koszty związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Krwawienie z nosa	4	236,00 zł
Niedotlenienie	1	2 359,93 zł
Niewydolność oddechowa	1	2 359,93 zł
Zatorowość płucna	1	4 724,00 zł
<b>Średnia</b>		<b>1 483,98 zł</b>

\* Skumulowana liczba pacjentów z ramienia KPL i SoC, u których wystąpiło zdarzenie (na podst. badania HERCULES)

**Tabela 80.**  
Koszty związane z zaburzeniami serca

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Zawał mięśnia sercowego	2	7 894,79 zł
Skurcz tętnic wieńcowych	1	2 941,00 zł
Tamponada serca	1	3 227,00 zł
Wstrząs kardiogeny	1	13 742,00 zł
Migotanie komór	1	23 865,67 zł
<b>Średnia</b>		<b>9 927,54 zł</b>

\* Skumulowana liczba pacjentów z ramienia KPL i SoC, u których wystąpiło zdarzenie (na podst. badania HERCULES)



**Tabela 81.**  
**Koszty związane z zaburzeniami układu nerwowego**

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Ból głowy	2	1 712,00 zł
Niedokrwienie mózgu	1	6 358,01 zł
Encefalopatia	1	2 451,00 zł
Transformacja krwotoczna udaru niedokrwiennego mózgu	1	7 460,94 zł
Niedowład połowiczny	1	1 830,00 zł
<b>Średnia</b>		<b>3 587,32 zł</b>

\* Skumulowana liczba pacjentów z ramienia KPL i SoC, u których wystąpiło zdarzenie (na podst. badania HERCULES)

**Tabela 82.**  
**Koszty związane z zaburzeniami naczyniowymi**

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Zakrzepica żył głębokich	1	2 802,00 zł
Zakrzepica żył szyjnych	1	2 835,00 zł
<b>Średnia</b>		<b>2 818,50 zł</b>

\* Skumulowana liczba pacjentów z ramienia KPL i SoC, u których wystąpiło zdarzenie (na podst. badania HERCULES)

**Tabela 83.**  
**Koszty związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi**

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Wstrząs septyczny	2	8 266,00 zł
Bakteriemia	1	2 362,00 zł
Posocznica związana z urządzeniem	1	7 198,34 zł
Zapalenie uchyłków	1	3 040,85 zł
<b>Średnia</b>		<b>5 826,64 zł</b>

\* Skumulowana liczba pacjentów z ramienia KPL i SoC, u których wystąpiło zdarzenie (na podst. badania HERCULES)

**Tabela 84.**  
**Koszty związane z zaburzeniami nerek i układu moczowego**

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Krwimocz	650,00 zł

## 4. Wyniki

### 4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 85).

Tabela 85.  
Wyniki oceny klinicznej

Wynik	KPL+SoC	SoC	KPL+SoC vs SoC
QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

## 5. Analiza wrażliwości

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowania,
- śmiertelności z powodu epizodu aTTP,
- odsetka pacjentów z opornością na leczenie,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami poznawczymi,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi,
- wartości RR dla powikłań długoterminowych
- czasu trwania powikłań długoterminowych,
- częstości występowania kolejnych epizodów aTTP,
- SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP,
- stosowania terapii KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kosztów leczenia powikłań długoterminowych.

Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 92). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

**Tabela 92.**  
**Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (55 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyn ki analizy (Rozdz. 2.6)
2	Stopy dyskontowania (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
3a			Alternatywne dane o śmiertelności (Rozdz. 3.2.1)
3b			
4	Odsetek pacjentów z opornością na leczenie (6,8% dla SoC i 0,0% dla KPL+SoC)		Alternatywne dane dot. oporności (Rozdz. 3.2.3)
5	Odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi (dane z badania Kennedy 2009 – 75,0%)	Dane z badania Cataland 2011 – 63,0%	Alternatywne dane (Rozdz. 3.2.5)
6			Alternatywne dane (Rozdz. 3.2.5)
7			
8a	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi (dane z badania Chaturvedi 2015 – 36,8%)	Dane z badania Falter 2017 – 14,3%	Minimalna i maksymalna wartość odsetka (Rozdz. 3.2.5)
8b		Dane z badania Falter 2013 – 47,6%	
9			
10			
11	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP (dane z badania Deford 2013 – 7,8)	Dane z badania Upreti 2019 – 6,6	Alternatywne dane dot. SMR (Rozdz. 3.2.7)
12	Brak uwzględnienia stosowania KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX	Uwzględnienia stosowania KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia PEX	Alternatywne założenie dla długości leczenia KPL (Rozdz. 3.5.2)
13	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (Wartość na podstawie badania Burns 2018 – 0,93)	Wartość na podstawie badania Gage 1996 – 0,61	Alternatywne dane dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.2)
14	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych (Wartość na podstawie badania Gage 1996 – 0,61)	Wartość na podstawie badania Sorenson 2011 – 0,83	Alternatywne dane dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.2)
15	Uwzględnienie spadku użyteczności związanego z wiekiem	Brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem	Alternatywne założenie dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.2)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
16	Uwzględnienie spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi	Brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.	Alternatywne założenie dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.3)
17	Uwzględnienie spadku użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC (brak uwzględnienia - 0%)	25%	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.2)
18	Brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Uwzględnienie dodatkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Alternatywne założenie dot. kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (Rozdz. 3.7.11)
19	Koszt powikłań długoterminowych / cykl (jak dla zawału serca – 792,23 zł)	117,87 zł	Przyjęcie kosztu jak dla udaru mózgu (Rozdz. 3.7.10)





Lp.	Przebieg choroby					Przebieg choroby		Przebieg choroby					Zmiany w obrazie klinicznym	Zmiany w obrazie klinicznym
	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy			
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														

**Przebieg choroby**

Lp.	Przebieg choroby					Przebieg choroby		Przebieg choroby					Zmiany w obrazie klinicznym	Zmiany w obrazie klinicznym
	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy	Objawy			
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														



### 5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

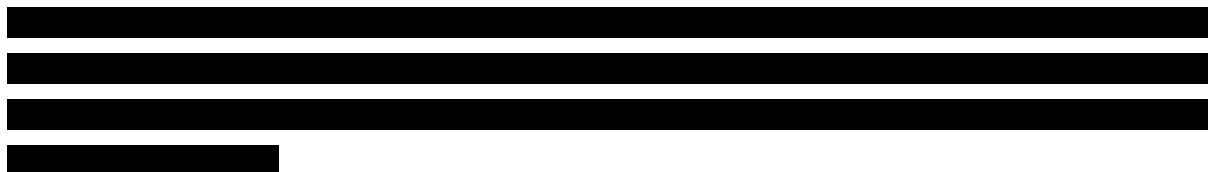
[Redacted text block]

[Redacted text block]

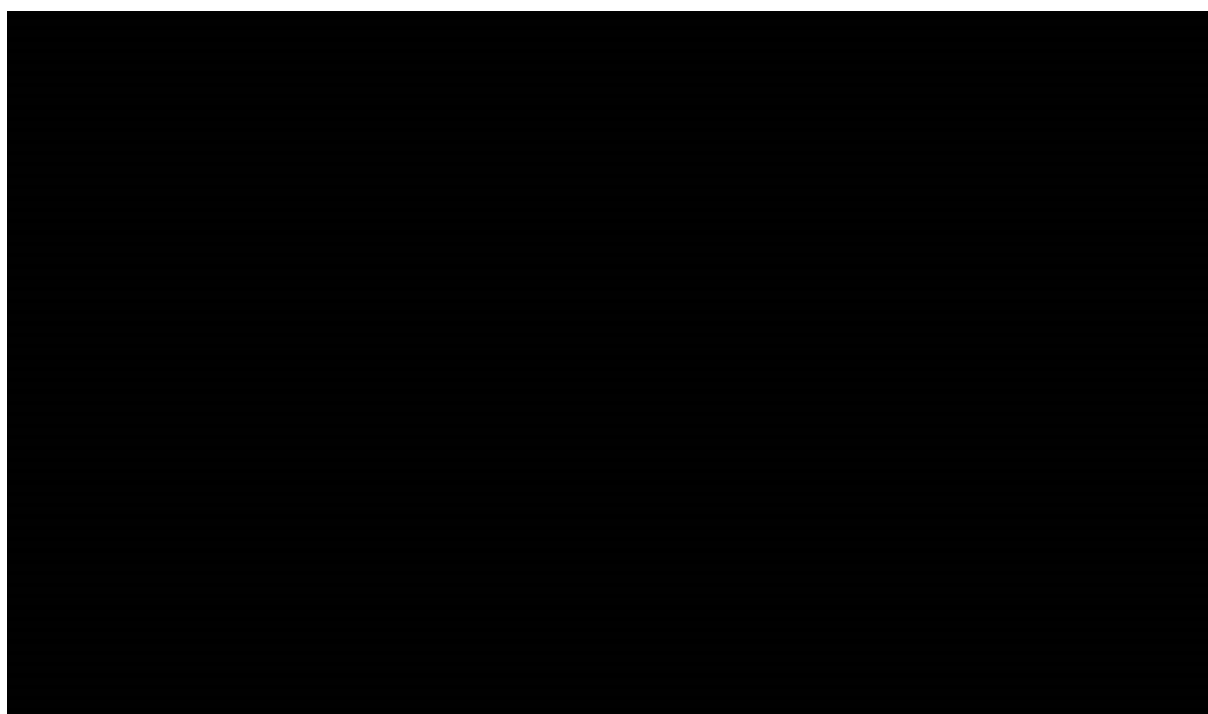
[Redacted text block]

## 6. Probabilistyczna analiza wrażliwości

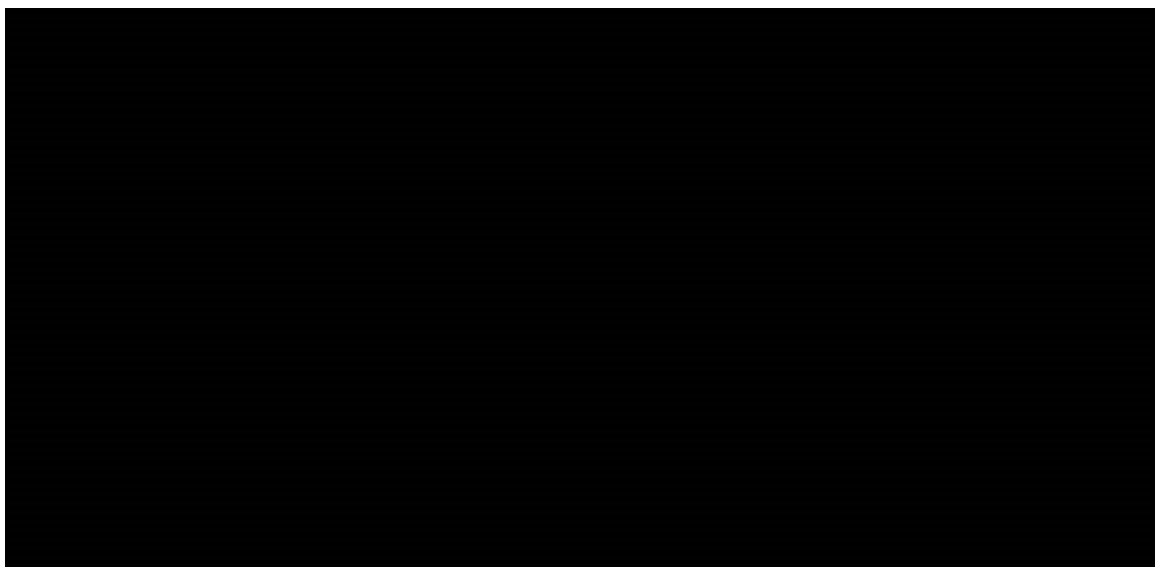
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4).



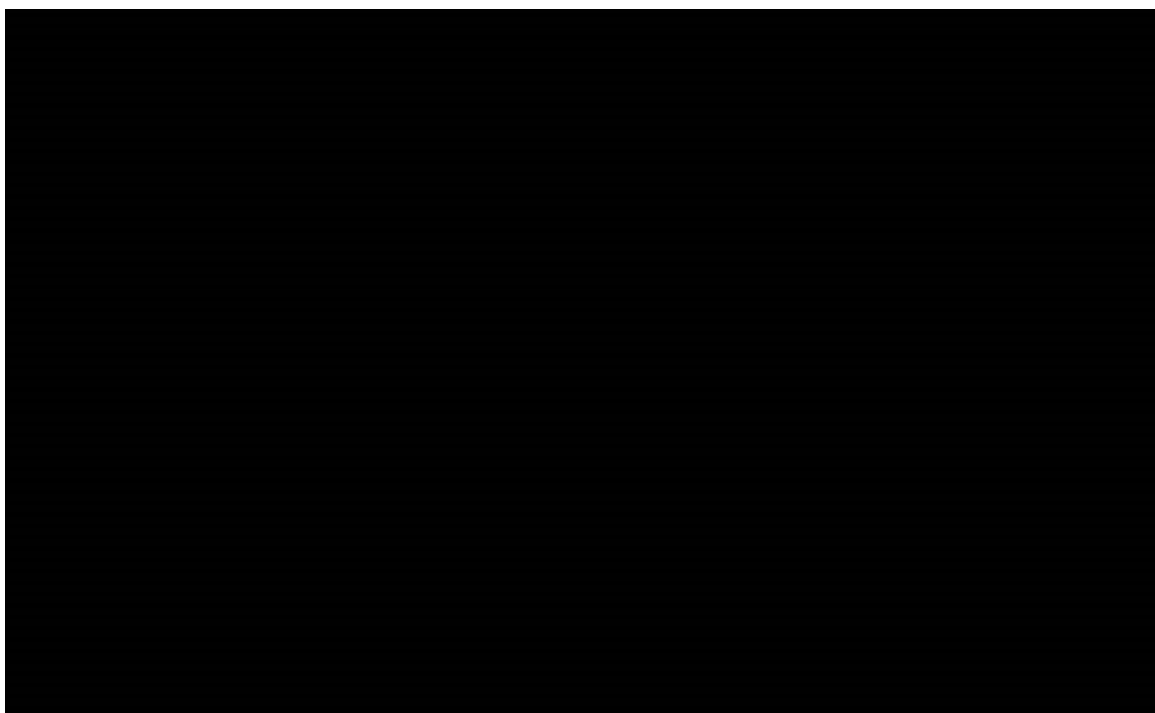
**Wykres 1.**  
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [redacted]



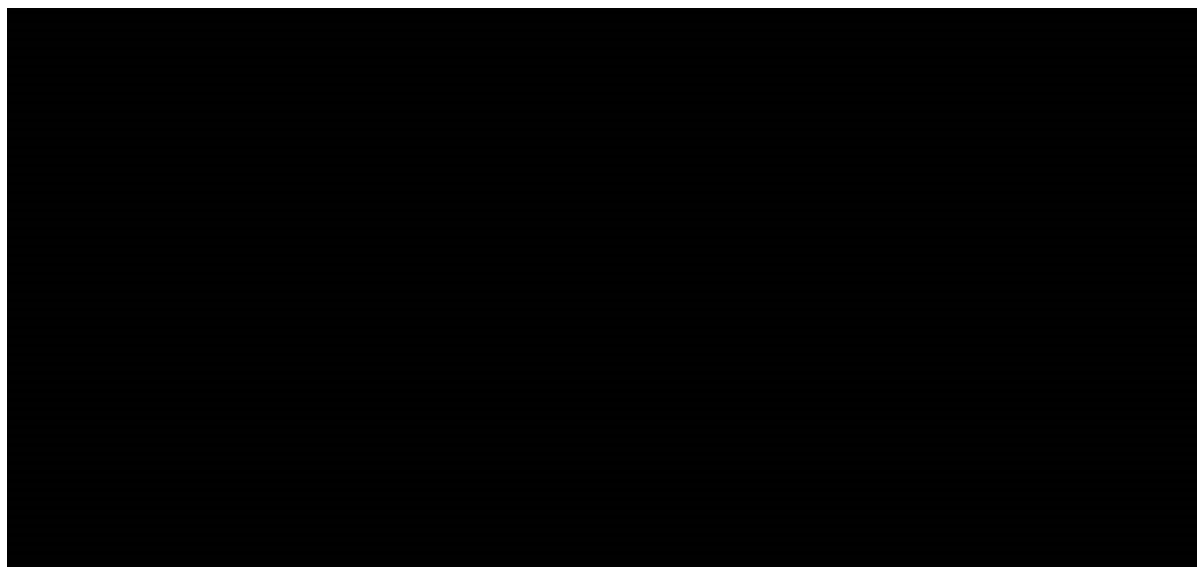
**Wykres 2.**  
**Krzywa opłacalności – [REDACTED]**



**Wykres 3.**  
**Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [REDACTED]**



**Wykres 4.**  
**Krzywa opłacalności – [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 95) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania KPL+SoC vs SoC znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 95.**  
**Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności**

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]
IV	[REDACTED]	[REDACTED]

## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono pełny raport SMC [75]. W analizie tej nie zaprezentowano jednak wyników w zakresie QALY, raportowano jednak wyniki LY. Odnaleziono również analizy CADTH [76], NICE [1, 15, 16, 18, 77], PBAC [78] i Di Minno 2020 [79], w ramach których dostępne były wyniki zarówno w zakresie LY, jak i QALY.

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 96.

Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla KPL

Analiza	Porównanie	QALY		
		KPL+SoC	SoC	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>CADTH [76] – analiza złożona</b>	KPL+SoC vs SoC	21,919	18,849	3,069
<b>Raport CADTH [76]</b>	KPL+SoC vs SoC	15,576	14,536	1,040
<b>Analiza PBAC [78]</b>	KPL+SoC vs SoC	14,185	12,768	1,416
<b>Di Minno 2020 [79]</b>	KPL+SoC vs SoC	20,20	17,40	2,80

Tabela 97.

Porównanie wyników w zakresie LY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla KPL

Analiza	Porównanie	LY		
		KPL+SoC	SoC	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza SMC [75]</b>	KPL+SoC vs SoC	21,99	16,23	5,76
<b>CADTH [76] – analiza złożona</b>	KPL+SoC vs SoC	28,070	24,265	3,80
<b>Analiza PBAC [78]</b>	KPL+SoC vs SoC	38,037	34,311	3,726
<b>Di Minno 2020 [79]</b>	KPL+SoC vs SoC	22,47	19,48	2,99

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach dokumentacji NICE [15] przedstawiono [REDACTED]





## 8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w przygotowywaniu oryginalnego modelu złożonego do NICE [1], śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej. Dlatego w analizie śmiertelność związaną z ostrym epizodem aTTP określono na podstawie danych z badań obserwacyjnych.
- W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia tylko jednego kolejnego epizodu aTTP. Uwzględnienie możliwości wystąpienia większej liczby epizodów wiązałoby się z koniecznością znacznej komplikacji struktury modelu przy jednoczesnym znikomym wpływie na wyniki modelowania (ze względu na niskie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP).

[REDACTED]

[REDACTED]

- Ze względu na brak odpowiednich danych mnożniki użyteczności dla zaburzeń poznawczych i zaburzeń neuropsychologicznych określono odpowiednio na podstawie badań dla udaru mózgu i depresji.

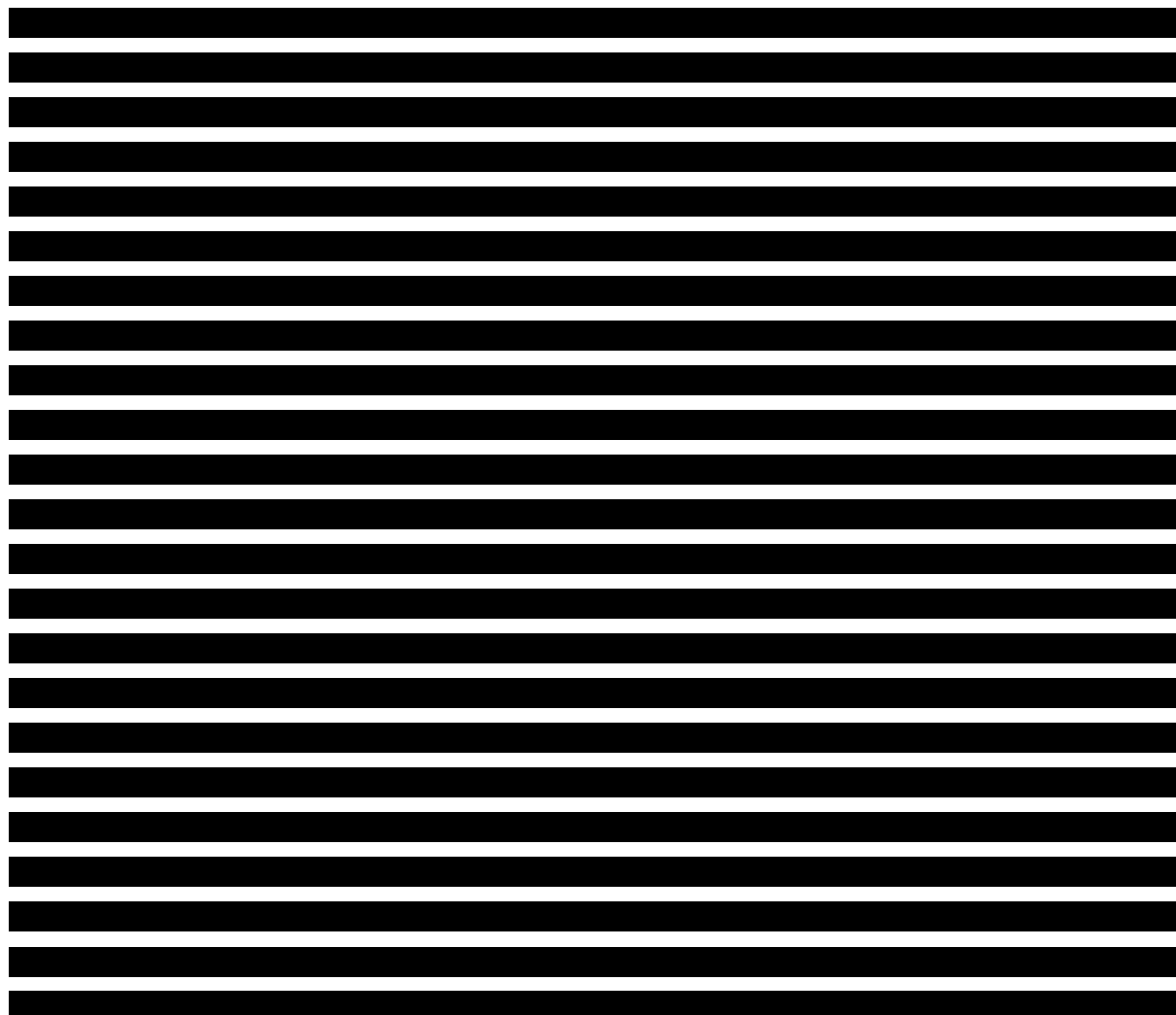
- W celu uproszczenia obliczeń przyjęto stały koszt dla zaburzeń poznawczych oraz neuropsychologicznych w remisji po epizodzie aTTP zgodny z dostępnymi danymi dla zawału serca z badania Hałdaś 2015 [73]. Przyjęta wartość kosztu jest najpewniej zawyżona, jednak parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności kaplacyzumabu (Cablivi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w Polsce.

W tym celu wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej oraz zwalidowane przez ekspertów.

Kluczowym parametrem modelu jest śmiertelność w trakcie epizodu aTTP. Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w pracach nad oryginalnym modelem złożonym do NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES (1,4% w ramieniu KPL+SoC vs 4,3% w ramieniu SoC) jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej [1, 15].





Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa to bardzo rzadkie schorzenie hematologiczne prowadzące do powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych, a w konsekwencji do uszkodzenia wewnętrznych organów, w tym tych związanych z układem nerwowym, układem krążenia oraz układem pokarmowym. Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności jeśli dojdzie do zaburzenia pracy mózgu, serca lub nerek. Preparat Cablivi® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia epizodów aTTP. Leczenie szybko postępującego, zagrażającego zdrowiu i życiu pacjenta epizodu aTTP schematem obejmującym KPL i terapię standardową charakteryzuje się dobrą skutecznością, pozwalając na szybkie uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego. Stosowanie KPL skraca czas do uzyskania odpowiedzi, zmniejsza ryzyko zgonu, jak również wystąpienia zaostrzeń oraz powikłań aTTP. Terapia KPL+SoC pozwala na zmniejszenie liczby dni, w których stosuje się uciążliwe dla chorego i związane z ryzykiem wystąpienia powikłań plazmaferezy oraz skrócenie czasu hospitalizacji, w tym czasu przebywania pacjenta na oddziale intensywnej terapii.



## 11. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. Pecyna J, Wójcik A, Kraus A. (2019) Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach. AOTMiT 2019.
3. [REDACTED] (2020) Kaplacyzumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2020.
4. [REDACTED] (2020) Kaplacyzumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2020.
5. [REDACTED]
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (22.4.2020).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (22.4.2020).
9. (2017) NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A critical Review. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>.
10. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (2.12.2020).
11. (2019) Lista chorób rzadkich i synonimów - Orphanet. Dostęp: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista\\_chor-b\\_rzadkich\\_w\\_porz-dku\\_alfabetycznym.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf).
12. Cablivi (caplacizumab) - An overview of Cablivi and why it is authorised in the EU. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cablivi-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cablivi-epar-summary-public_en.pdf).
13. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy do progu opłacalności. Dostęp: <http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Stnowisko%20Zespolow%20Parlamentarnych%20QUALY.pdf>.
14. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
15. [REDACTED]
16. [REDACTED]
17. [REDACTED]
18. Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura - Final appraisal document. NICE 2020.
19. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, Maury E, Pène F, Mira J-P, Wynckel A, Presne C, Poullin P, Halimi J-M, i in. (2015) Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J. Thromb. Haemost.* 13(2):293–302.
20. Scully M, Cataland S, Coppo P, Rubia J de la, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. (2017) Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost.* 15(2):312–322.
21. Górska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.

22. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(6):1092–1101.
23. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, Uva N, Gilbert JC, Wu HM. (2011) Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 86(1):87–89.
24. Vortioxetine for treating major depressive episodes. NICE TA367. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367/resources/vortioxetine-for-treating-major-depressive-episodes-pdf-82602733813189>.
25. Simon GE, Goldberg DP, Von Korff M, Ustün TB. (2002) Understanding cross-national differences in depression prevalence. *Psychol Med* 32(4):585–594.
26. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS, National Comorbidity Survey Replication. (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289(23):3095–3105.
27. Shin J, Alwan F, Austin S, Maeve C, Dutt T, A C, W L, R R, Biss T, Witter T, N C, T C, K D, J V, Hill Q, i in. Thrombotic thrombocytopenic purpura: demographic analysis of the UK TTP registry from 2009 to 2018. *British Society for Haematology 59th Annual Scientific Meeting Glasgow, Scotland*; kwiecień 2019.
28. Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, Moliterno AR, Sperati CJ, Gottesman RF, Brodsky RA, Kickler TS, Chaturvedi S. (2019) Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood* 134(13):1037–1045.
29. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2013) Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 122(12):2023–2029; quiz 2142.
30. Maryland Vital Statistics Annual Report 2018. Dostęp: <https://health.maryland.gov/talbotcounty/Documents/2018%20Maryland%20Vital%20Statistics%20Annual%20Report.pdf>.
31. GUS. Trwanie życia w 2019 roku - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (7.12.2020).
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego - kaplacyzumab (Cablivi). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf) (27.4.2020).
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>.
34. [REDACTED]
35. Termedia - Kalkulatory medyczne. Dostęp: <https://www.termedia.pl/Kalkulatory/kortykosteroidy/> (5.5.2020).
36. Encorton - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/24\\_Encorton.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf).
37. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, DUBY C, Tersago D. (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 374(6):511–522.
38. Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(1):118–124.
39. Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. (2017) Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Res.* 151:51–56.
40. Falter T, Schmitt V, Herold S, Weyer V, Auer C von, Wagner S, Hefner G, Beutel M, Lackner K, Lämmle B, Scharrer I. (2017) Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 57(5):1152–1162.
41. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, Perdue JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2015) Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 90(8):709–714.
42. Burns D, Lee D, Vesely S. Patient health-related quality of life associated with remission of aTTP. A regression analysis using non-randomised observational data from the Oklahoma TTP registry. 10 listopad 2018; Barcelona, Spain. .
43. Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC. (2005) Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. *Anaesthesia* 60(2):155–162.
44. Ersson A, Beckman A, Jarl J, Borell J. (2018) Effects of a multifaceted intervention QI program to improve ICU performance. BMC Health Services Research. BMC Health Services Research Dostęp: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3648-y>.

45. Hernández RA, Jenkinson D, Vale L, Cuthbertson BH. (2014) Economic evaluation of nurse-led intensive care follow-up programmes compared with standard care: the PRaCTiCaL trial. *Eur J Health Econ* 15(3):243–252.
46. Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. (2011) A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke* 42(7):2013–2018.
47. Pappas MA, Vijan S, Rothberg MB, Singer DE. (2018) Reducing age bias in decision analyses of anticoagulation for patients with nonvalvular atrial fibrillation - A microsimulation study. *PLoS ONE* 13(7):e0199593.
48. Shankar MB, Staples JE, Meltzer MI, Fischer M. (2017) Cost effectiveness of a targeted age-based West Nile virus vaccination program. *Vaccine* 35(23):3143–3151.
49. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
50. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. (2015) Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 15(12):1459–1466.
51. McPhail S, Haines T. (2010) Response shift, recall bias and their effect on measuring change in health-related quality of life amongst older hospital patients. *Health Qual Life Outcomes* 8:65.
52. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: [https://tools.ispor.org/RESEARCH\\_STUDY\\_DIGEST/research\\_index.asp](https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp) (26.3.2019).
53. Rowen D, Brazier J, Roberts J. (2009) Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes* 7:27.
54. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. (2011) Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31(6):800–804.
55. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. (1996) The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 156(16):1829–1836.
56. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. (2011) Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 154(1):1–11.
57. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. (2011) Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb. Haemost.* 105(5):908–919.
58. (2014) Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism (TA327). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
59. (2016) Ticagrelor for preventing atherothrombotic events after myocardial infarction (TA420). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta420>.
60. Wu DBC, Chaiyakunapruk N, Pratoomsot C, Lee KKC, Chong HY, Nelson RE, Smith PF, Kirkpatrick CM, Kamal MA, Nieforth K, Dall G, Toovey S, Kong DCM, Kamau A, Rayner CR. (2018) Cost-utility analysis of antiviral use under pandemic influenza using a novel approach - linking pharmacology, epidemiology and health economics. *Epidemiol. Infect.* 146(4):496–507.
61. Zarządzenie Nr 3/2020 Dyrektora Instytutu Hematologii i Transfuzjologii z dnia 3 lutego 2020 r. w sprawie ustalenia wykazu oraz cen usług zdrowotnych wykonywanych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: <https://ihit.waw.pl/gallery/87f433022cabe0ad858b91734deed980/Cennik%20bada%C5%84.pdf>.
62. Projekt programu lekowego Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1).
63. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962020dgl,7273.html> (19.8.2021).
64. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz,7106.html> (26.8.2020).
65. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1552020dsoz,7241.html> (19.8.2021).
66. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz,7200.html> (26.8.2020).
67. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (20.4.2020).
68. URPL. ChPL Meprelon (metylprednizolon) 8 mg, tabletki. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/21\\_Meprelon.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Meprelon.pdf).

69. UPRL. ChPL Metypred (metyloprednizolon) 16 mg, tabletki. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf>.
70. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports> (20.4.2020).
71. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (14.5.2020).
72. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 105/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1052020dsoz,7208.html> (19.8.2021).
73. Hałdaś M, Chudzicka A, Ziobro M, Rutkowski J, Glasek M, Lis J. (2015) Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 1):44–55.
74. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2019-roku,2,98.html> (14.5.2020).
75. SMC2266 - caplacizumab (Cablivi). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/caplacizumab-cablivi-full-smc2266/> (9.9.2020).
76. CADTH - caplacizumab - Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP). Dostęp: <https://www.cadth.ca/caplacizumab> (9.9.2020).
77. Project information | Caplacizumab for treating adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10361> (9.9.2020).
78. Caplacizumab. Injection set containing 1 vial powder for injection 10 mg and 1 pre-filled syringe solvent 1 mL, Cablivi®. Dostęp: [https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch\\_2/caplacizumab-injection-set-containing-1-vial-powder](https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch_2/caplacizumab-injection-set-containing-1-vial-powder) (3.12.2020).
79. Di Minno G, Ravasio R. Cost-Effectiveness Analysis of Caplacizumab in Combination with Plasmapheresis and Immunosuppression in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenia Purpura (ATTP) in Italy. ISPOR Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106216> (2.12.2020).
80. Projekt programu lekowego Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1).
81. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (20.4.2020).
82. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>.
83. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Zlecenia MZ 2012-2017. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015> (12.5.2020).
84. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (15.5.2020).
85. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (26.3.2019).
86. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (26.3.2019).
87. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (26.3.2019).
88. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (12.5.2020).
89. (2016) Caplacizumab for thrombotic thrombocytopenic purpura. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. NIHR HSRIC ID: 6966. Dostęp: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Caplacizumab-June16.pdf>.

## 12. Spis tabel i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentów wykorzystana w analizie .....	26
Tabela 2.	Śmiertelność z powodu epizodu aTTP przyjęta w analizie .....	28
Tabela 3.	Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP .....	29
Tabela 4.	Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP w badaniu HERCULES zgodnie z definicją Scully 2017 .....	29
Tabela 5.	Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP przyjęte w analizie .....	30
Tabela 6.	Częstość występowania zaostrzeń i nawrotów odległych w badaniu HERCULES .....	31
Tabela 7.	Odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi po epizodzie aTTP .....	32
Tabela 8.	Odsetek pacjentów po epizodzie TTP z depresją – odnalezione dane .....	32
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi po epizodzie aTTP – wartości przyjęte w analizie .....	32
Tabela 10.	Częstości występowania powikłań długoterminowych w ramieniu SoC .....	33
	.....	34
	.....	35
	.....	35
Tabela 14.	.....	36
	.....	36
	.....	37
Tabela 17.	Dane z badania Upreti 2019 uwzględnione w analizie .....	38
Tabela 18.	Średnie przeżycie populacji ogólnej w stanie Maryland w USA dostosowanej pod względem wieku i płci do populacji z badania Upreti 2019 .....	38
Tabela 19.	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Upreti 2019 .....	39
Tabela 20.	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Deford 2013 .....	39
Tabela 21.	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP przyjęte w analizie dla ramienia SoC .....	39
	.....	40
Tabela 23.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu .....	41
Tabela 24.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019) .....	42
Tabela 25.	Średnia liczba dni terapii KPL .....	45
Tabela 26.	Średnia liczba dawek KPL .....	45
Tabela 27.	Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL z uwzględnieniem leczenia KPL u pacjentów z nawrotem objawów aTTP po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX .....	46
Tabela 28.	Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL w pierwszym cyklu przyjęta w analizie .....	46
Tabela 29.	Liczba dni hospitalizacji i zużycie PEX w fazach <i>Double Blind</i> , <i>Open Label</i> i <i>Follow up</i> w badaniu HERCULES .....	49
Tabela 30.	Liczba dni hospitalizacji i zużycie PEX uwzględnione w analizie .....	52
Tabela 31.	Średnia liczba wizyt / cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP .....	53
Tabela 32.	Średnia roczna liczba wizyt / cykl w kolejnych latach po epizodzie aTTP .....	53
Tabela 33.	Średnia liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodzie aTTP .....	53
Tabela 34.	Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu SoC .....	54
Tabela 35.	Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu KPL+SoC .....	54
Tabela 36.	Liczba wizyt monitorujących przyjęta w analizie .....	55
Tabela 37.	Średni czas leczenia GKS w leczeniu aTTP .....	56
Tabela 38.	Liczba dni stosowania GKS po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP .....	56
Tabela 39.	Średnia dawka GKS odpowiadająca dawce prednizolonu na podstawie badania HERCULES .....	56
Tabela 40.	Średnia dzienna dawka GKS stosowana w leczeniu aTTP przyjęta w analizie .....	57
Tabela 41.	Wyznaczenie użyteczności bazowej (przed epizodem) .....	59

Tabela 42.	Użyteczności stanów zdrowia (kwestionariusz EQ-5D) uwzględnione w modelu dla pacjentów hospitalizowanych na podstawie danych z badania Pappas 2018 [47].....	60
Tabela 43.	Spadek użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC .....	60
Tabela 44.	Dane o jakości życia z badania Burns 2018.....	61
Tabela 45.	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych na podstawie badania Burns 2018 .....	62
Tabela 46.	Wyznaczenie mnożników użyteczności dla udaru na podstawie badania Gage 1996 .....	63
Tabela 47.	Średni mnożnik użyteczności dla udaru na podstawie badań Gage 1996 i Freeman 2011 .....	63
Tabela 48.	Mnożnik użyteczności dla udaru na podstawie badania Sorenson 2011.....	63
Tabela 49.	Mnożnik użyteczności dla depresji na podstawie badania Sullivan 2011 .....	64
Tabela 50.	Parametry użyteczności w fazie ostrej aTTP przyjęte w analizie.....	64
Tabela 51.	Wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP przyjęta w analizie.....	64
Tabela 52.	Wartości mnożnika użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych przyjęta w analizie.....	64
Tabela 53.	Wartości mnożnika użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych przyjęta w analizie .....	65
Tabela 54.	Wartość mnożnika użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych przyjęta w analizie .....	65
Tabela 55.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnione w modelu.	65
Tabela 56.	Spadki użyteczności skorygowany o czas trwania zdarzeń niepożądanych .....	66
	.....	67
	.....	67
	.....	68
	.....	68
Tabela 61.	Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień).....	69
Tabela 62.	Grupy JGP dla hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M31.1 .....	69
Tabela 63.	Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym przyjęty w analizie .....	70
Tabela 64.	Koszt zabiegu plazmaferezy.....	71
Tabela 65.	Status refundacyjny GKS w Polsce .....	71
Tabela 66.	Średni koszt mg prednizonu ważony liczbą sprzedanych miligramów .....	72
Tabela 67.	Średni koszt za mg metyloprednizolonu ważony liczbą sprzedanych miligramów .....	72
Tabela 68.	Koszt za dawkę GKS.....	73
	.....	74
	.....	75
Tabela 71.	Koszt wizyty u hematologa .....	76
Tabela 72.	Koszt monitorowania pacjentów poza programem lekowym przyjęty w analizie .....	76
Tabela 73.	Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 .....	77
Tabela 74.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2019 na podst. danych GUS .....	77
Tabela 75.	Roczne koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 zaktualizowane o wskaźniki GUS .....	77
Tabela 76.	Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu na cykl.....	78
Tabela 77.	Koszty stanów zdrowia przyjęte w analizie, perspektywa NFZ i NFZ + pacjent .....	78
Tabela 78.	Koszty związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi .....	80
Tabela 79.	Koszty związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia....	80
Tabela 80.	Koszty związane z zaburzeniami serca .....	80
Tabela 81.	Koszty związane z zaburzeniami układu nerwowego .....	81
Tabela 82.	Koszty związane z zaburzeniami naczyniowymi .....	81
Tabela 83.	Koszty związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi.....	81
Tabela 84.	Koszty związane z zaburzeniami nerek i układu moczowego .....	81
Tabela 85.	Wyniki oceny klinicznej.....	82



Tabela 121. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego ..... 143

## Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu, ostry epizod aTTP – drzewo decyzyjne.....	17
Rysunek 2. Struktura modelu, pacjenci w remisji i po kolejnym epizodzie aTTP – model Markowa ....	18
Rysunek 3. Struktura modelu po wystąpieniu kolejnego epizodu aTTP .....	19
Rysunek 4. Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. kaplacyzumabu we wnioskowanej populacji docelowej.....	118
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia.....	131
Rysunek 6. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia.....	134



## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 99.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym we grudniu 2020 roku oraz odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ (rozd. 3.7)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 4.1
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2-3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ol>
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6, A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 4.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	. Rozdz. A.1.1, A.1.2

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

## Aneks A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania kaplacyzumabu u pacjentów z aTTP z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [81],
- Cochrane [82],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [83],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [84],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [52],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [85],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [86],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [87],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [88].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 2 grudnia 2020 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 100, Tabela 101, Tabela 102)

**Tabela 100.**  
**Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	aTTP OR "acquired thrombotic thrombocytopenic purpura" OR "thrombotic thrombocytopenic purpura" OR (Purpura AND "Thrombotic Thrombocytopenic") OR "Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura" OR „Moschcowitz Disease” OR „Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura” OR „anti-ADAMTS-13 antibodies”	6 547
#2	Cablivi OR caplacizumab	95
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 605 392
#4	#1 AND #2 AND #3	17
<b>Data ostatniego przeszukania: 2 grudnia 2020</b>		

**Tabela 101.**  
**Strategia przeszukania w bazie Cochrane**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Cabliivi OR caplacizumab	53
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	60 634
#3	#1 AND #2	0

**Data ostatniego przeszukania: 2 grudnia 2020**

**Tabela 102.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej**

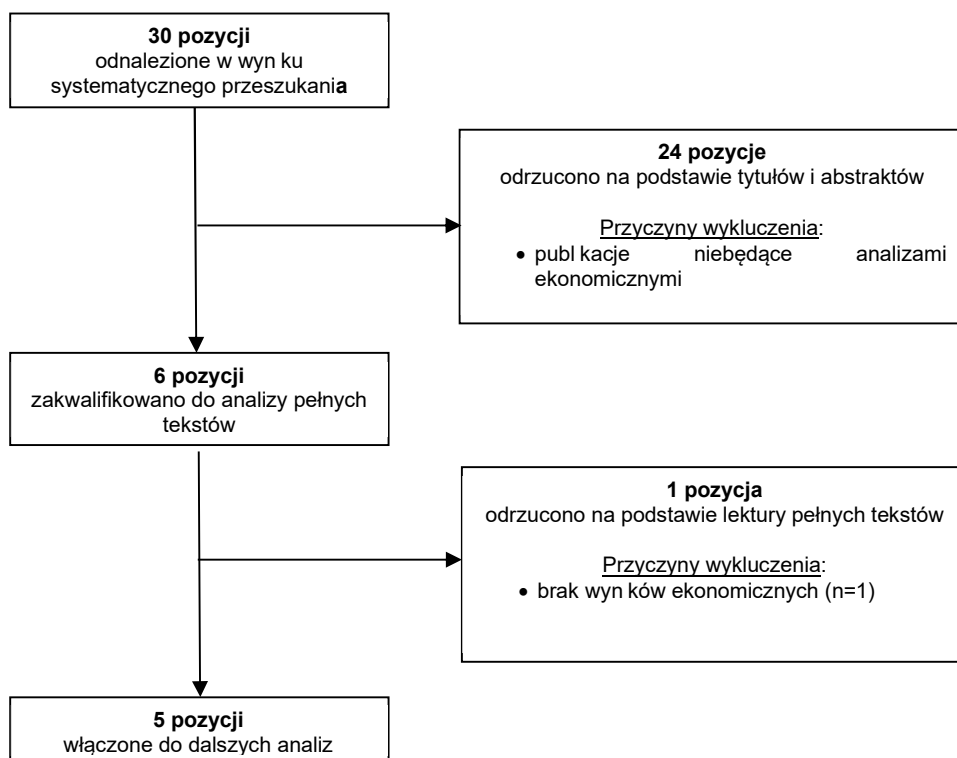
Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
AOTMiT	Kaplacyzumab	0	0
NICE	Caplacizumab	3	1
PBAC	Caplacizumab	3	1
SMC	Caplacizumab	2	1
DARE	Caplacizumab	1	0
ISPOR	Caplacizumab	2	1
CADTH	Caplacizumab	2	1

**Data ostatniego przeszukania: 2 grudnia 2020**

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono jedną pozycję DARE z 2016 roku [89], która nie zawierała wyników analizy ekonomicznej, pełny raport SMC [75], analizę CADTH [76], ISPOR [79], PBAC oraz NICE [77]. Dodatkowo w ramach dostosowania modelu korzystano z modelu oraz dokumentacji dla analizy złożonej w NICE raportujących wyniki tej analizy [1, 15, 16]. Ostatecznie w wyniku przeprowadzonej selekcji uwzględniono 5 analiz ekonomicznych: NICE [1, 15, 16, 18, 77], SMC [75], CADTH [76], ISPOR (Di Minno 2020) [79] i PBAC [78].

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. kaplacyzumabu we wnioskowanej populacji docelowej**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej wykorzystano przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzony w ramach oryginalnego modelu [1]. Dokonano przeszukanie 8 baz: MEDLINE, PubMed, Embase, EconLit, Cochrane, HTA database, NHS EED oraz SchARRHUD. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniających ich jakość życia, koszty i zużycie zasobów. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie odnaleziono dane dotyczące jakości życia, gdyż przeszukanie pod kątem kosztów i zużycia zasobów ukierunkowane było na warunki brytyjskie.

Przeszukanie przeprowadzono w dniach 19 i 20 lipca 2018 i zaktualizowano w maju 2019. Zastosowane w oryginalnym modelu strategii wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 103, Tabela 104, Tabela 105, Tabela 106, Tabela 107, Tabela 108, Tabela 109, Tabela 110).

**Tabela 103.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie MEDLINE**

Zapytanie (liczba wyników)
1 Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic/ (4277)

## Zapytanie (liczba wyników)

2 (thrombotic adj3 thrombocytopeni\$1 adj3 purpura\$).ti,ab,kf. (4371)
4 ((acquired or autoimmune) adj5 ttp).ti,ab,kf. (309)
5 ((Moschowitz\$ or Moschowit\$ or Moschkowitz\$) adj (disease\$1 or syndrome\$1 or disorder\$1)).ti,ab,kf. (121)
6 attp.ti,ab,kf. (571)
7 or/1-6 (6010)
8 Quality-Adjusted Life Years/ (10 245)
9 (quality adjusted or adjusted life year\$).ti,ab,kf. (13 532)
10 (qaly\$ or qald\$ or qale\$ or qtime\$).ti,ab,kf. (8 742)
11 (illness state\$1 or health state\$1).ti,ab,kf. (5 537)
12 (hui or hui1 or hui2 or hui3).ti,ab,kf. (1 281)
13 (multiattribute\$ or multi attribute\$).ti,ab,kf. (774)
14 (utility adj3 (score\$1 or valu\$ or health\$ or cost\$ or measur\$ or disease\$ or mean or gain or gains or index\$)).ti,ab,kf. (12 658)
15 utilities.ti,ab,kf. (6 050)
16 (eq-5d or eq5d or eq-5 or eq5 or euro qual or euroqual or euro qual5d or euroqual5d or euro qol or euroqol or euro qol5d or euroqol5d or euro quol or euroquol or euro quol5d or euroquol5d or eur qol or eurqol or eur qol5d or eur qol5d or eur?qul or eur?qul5d or euro\$ quality of life or european qol).ti,ab,kf. (8742)
17 (euro\$ adj3 (5 d or 5d or 5 dimension\$ or 5dimension\$ or 5 domain\$ or 5domain\$)).ti,ab,kf. (3 029)
18 (sf36\$ or sf 36\$ or sf thirtysix or sf thirty six).ti,ab,kf. (19 478)
19 (time trade off\$1 or time tradeoff\$1 or tto or timetradeoff\$1).ti,ab,kf. (1 661)
20 ((qol or HRQL or quality of life).ti,kf. or *quality of life/) and ((qol or HRQL\$ or quality of life) adj2 (increas\$ or decrease\$ or improv\$ or declin\$ or reduc\$ or high\$ or low\$ or effect or effects or worse or score or scores or change\$1 or impact\$1 or impacted or deteriorat\$)).ab. (30 252)
21 Cost-Benefit Analysis/ and (cost-effectiveness ratio\$ and (perspective\$ or life expectanc\$)).ti,ab,kf. (2815)
22 *quality of life/ and (quality of life or qol).ti. (46 504)
23 quality of life/ and ((quality of life or qol) adj3 (improv\$ or chang\$)).ti,ab,kf. (22 639)
24 quality of life/ and ((quality of life or qol) adj (score\$1 or measure\$1)).ti,ab,kf. (10 070)
25 quality of life/ and health-related quality of life.ti,ab,kf. (26 257)
26 quality of life/ and ec.fs. (8 973)
27 quality of life/ and (health adj3 status).ti,ab,kf. (7 772)
28 (quality of life or qol).ti,ab,kf. and Cost-Benefit Analysis/ (10 543)
29 models,economic/ (8 818)
30 or/8-29 (13 9043)
31 Economics/ (26 927)
32 exp "costs and cost analysis"/ (216 548)
33 Economics, Dental/ (1 896)
34 exp economics, hospital/ (22 951)
35 Economics, Medical/ (89 63)
36 Economics, Nursing/ (39 80)

## Zapytanie (liczba wyników)

37	Economics, Pharmaceutical/ (2 781)
38	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab,kf. (690 044)
39	(expenditure\$ not energy).ti,ab,kf. (26 114)
40	value for money.ti,ab,kf. (1 447)
41	budget\$.ti,ab,kf. (26 037)
42	or/31-41 (821 500)
43	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab. (3 702)
44	(metabolic adj cost).ti,ab. (1 227)
45	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab. (22 350)
46	or/43-45 (26 364)
47	42 not 46 (815 418)
48	ec.fs. (393 868)
49	47 or 48 (984 339)
50	(burden\$ or resource\$1).ti,ab,kf. (438 658)
51	hcrui.ti,ab,kf. (115)
52	Office Visits/sn, td, ut (2 723)
53	(visit or visits or visited).ti,ab,kf. (174 405)
54	appointment\$.ti,ab,kf. (19 714)
55	Hospitalization/ (93 687)
56	(hospitalization\$1 or hospitalisation\$1 or hospitalised or hospitalized).ti,ab,kf. (208 827)
57	(admission\$1 or readmission\$1 or admitted or readmitted).ti,ab,kf. (333 531)
58	"length of stay"/ (77 085)
59	los.ti,ab,kf. (31 274)
60	hospital stay\$1.ti,ab,kf. (70 725)
61	(bed adj3 day\$1).ti,ab,kf. (31 45)
62	((days or time or length or duration\$1) adj3 hospital\$).ti,ab,kf. (75 843)
63	((days or time or length or duration\$1) adj3 (stay or stays or stayed)).ti,ab,kf. (83 288)
64	((days or time or length or duration\$1) adj3 (discharge or discharged or home or homes)).ti,ab,kf. (19 702)
65	or/50-64 (1 209 730)
66	(repeatable battery and neuropsychological status\$).ti,ab,kf. (430)
67	(rban\$2 or rbans\$2).ti,ab,kf. (382)
68	(headache impact\$ or head-ache impact\$).ti,ab,kf. (289)
69	(hit or hittm or hit6\$).ti,ab,kf. (21 916)
70	(montreal and cognitive assessment\$).ti,ab,kf. (1 670)
71	(moca\$2 or moca-b\$2 or mocab\$2).ti,ab,kf. (1 825)
72	(continuous performance\$ or conner\$).ti,ab,kf. (3 610)
73	cpt\$.ti,ab,kf. (14 466)



Zapytanie (liczba wyników)
74 (beck and depression\$.ti,ab,kf. (12 095)
75 (bdi\$2 or bdi2\$2 or bdi2\$2 or bdi-ii\$2).ti,ab,kf. (7 559)
76 (inventory and depressive symptom\$.ti,ab,kf. (5 498)
77 (ids\$2 or idssr\$2 or qids\$2 or qidssr\$2).ti,ab,kf. (4 207)
78 flei\$2.ti,ab,kf. (721)
79 (fragebogen\$ or geistig\$ or kognitiven\$ or leistungs\$).ti,ab,kf,ot,oa. (3 933)
80 (questionnaire\$ and (mental\$ or cognitiv\$ or intellect\$)).ti,ab,kf. (48 878)
81 or/66-80 (113 246)
82 7 and 30 (7)
83 7 and 49 (46)
84 7 and 65 (385)
85 7 and 81 (37)
86 or/82-85 (451)
87 exp animals/ not humans/ (4 476 555)
88 (news or comment or letter or editorial or case report).pt. or case report.ti. (2 020 958)
89 86 not (87 or 88) (410)
90 remove duplicates from 89 (410)
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>

Tabela 104.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie Embase

Zapytanie (liczba wyników)
1 thrombotic thrombocytopenic purpura/ (13 894)
2 (thrombotic adj3 thrombocytopenia\$1 adj3 purpura\$.ti,ab,kw. (6 171)
3 (thrombotic adj3 thrombocytopenia\$1 adj3 purpura\$.ti,ab,kw. (47)
4 ((acquired or autoimmune) adj5 ttp).ti,ab,kw. (670)
5 ((Moschcowitz\$ or Moschowitz\$ or Moschcowitz\$) adj (disease\$1 or syndrome\$1 or disorder\$1)).ti,ab,kw. (140)
6 attp.ti,ab,kw. (653)
7 or/1-6 (15 344)
8 quality adjusted life year/ (21 464)
9 (quality adjusted or adjusted life year\$.ti,ab,kw. (19 820)
10 (qaly\$ or qald\$ or qale\$ or qtime\$.ti,ab,kw. (16 411)
11 (illness state\$1 or health state\$1).ti,ab,kw. (9 403)
12 (hui or hui1 or hui2 or hui3).ti,ab,kw. (1 901)
13 (multiattribute\$ or multi attribute\$.ti,ab,kw. (970)
14 (utility adj3 (score\$1 or valu\$ or health\$ or cost\$ or measur\$ or disease\$ or mean or gain or gains or index\$)).ti,ab,kw. (20 072)

## Zapytanie (liczba wyników)

15 utilities.ti,ab,kw. (97 94)

16 (eq-5d or eq5d or eq-5 or eq5 or euro qual or euroqual or euro qual5d or euroqual5d or euro qol or euroqol or euro qol5d or euroqol5d or euro quol or euroquol or euro quol5d or euroquol5d or eur qol or eurqol or eur qol5d or eur qol5d or eur?qul or eur?qul5d or euro\$ quality of life or european qol).ti,ab,kw. (16 069)

17 (euro\$ adj3 (5 d or 5d or 5 dimension\$ or 5dimension\$ or 5 domain\$ or 5domain\$)).ti,ab,kw. (4 710)

18 (sf36\$ or sf 36\$ or sf thirtysix or sf thirty six).ti,ab,kw. (32 885)

19 (time trade off\$1 or time tradeoff\$1 or tto or timetradeoff\$1).ti,ab,kw. (2 381)

20 ((qol or HRQL or quality of life).ti,kw. or \*\*quality of life"/) and ((qol or HRQL\$ or quality of life) adj2 (increas\$ or decrease\$ or improv\$ or declin\$ or reduc\$ or high\$ or low\$ or effect or effects or worse or score or scores or change\$1 or impact\$1 or impacted or deteriorat\$)).ab. (46 687)

21 "cost-benefit analysis"/ and (cost-effectiveness ratio\$ and (perspective\$ or life expectanc\$)).ti,ab,kw. (689)

22 \*\*quality of life"/ and (quality of life or qol).ti. (70 506)

23 "quality of life"/ and ((quality of life or qol) adj3 (improv\$ or chang\$)).ti,ab,kw. (62 517)

24 "quality of life"/ and ((quality of life or qol) adj (score\$1 or measure\$1)).ti,ab,kw. (21 147)

25 "quality of life"/ and health-related quality of life.ti,ab,kw. (47 357)

26 "quality of life"/ and ec.fs. (35 917)

27 "quality of life"/ and (health adj3 status).ti,ab,kw. (13 614)

28 (quality of life or qol).ti,ab,kw. and "cost-benefit analysis"/ (4 897)

29 economic model/ (1 191)

30 or/8-29 (255 968)

31 health economics/ (36 016)

32 exp economic evaluation/ (276 149)

33 exp health care cost/ (265 588)

34 exp pharmacoeconomics/ (193 348)

35 (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab,kw. (883 455)

36 (expenditure\$ not energy).ti,ab,kw. (35 170)

37 value for money.ti,ab,kw. (2 090)

38 budget\$.ti,ab,kw. (33 889)

39 or/31-38 (1 229 173)

40 ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab. (3 926)

41 (metabolic adj cost).ti,ab. (1 326)

42 ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab. (28 315)

43 or/40-42 (32 554)

44 39 not 43 (1 222 548)

45 (burden\$ or resource\$1).ti,ab,kw. (593 009)

46 hcru.ti,ab,kw. (335)

47 (visit or visits or visited).ti,ab,kw. (278 287)

48 appointment\$.ti,ab,kw. (32 700)

49 hospitalization/ (312 880)

## Zapytanie (liczba wyników)

50 child hospitalization/ (10 600)
51 hospital admission/ (166 654)
52 (admission\$1 or readmission\$1 or admitted or readmitted).ti,ab,kw. (554 817)
53 (hospitalization\$1 or hospitalisation\$1 or hospitalised or hospitalized).ti,ab,kw. (333 219)
54 "length of stay"/ (151 258)
55 los.ti,ab,kw. (43 884)
56 hospital stay\$1.ti,ab,kw. (114 970)
57 (bed adj3 day\$1).ti,ab,kw. (5 021)
58 ((days or time or length or duration\$1) adj3 hospital\$).ti,ab,kw. (125 257)
59 ((days or time or length or duration\$1) adj3 (stay or stays or stayed)).ti,ab,kw. (145 072)
60 ((days or time or length or duration\$1) adj3 (discharge or discharged or home or homes)).ti,ab,kw. (35 005)
61 or/45-60 (1 898 129)
62 (repeatable battery and neuropsychological status\$).ti,ab,kw. (674)
63 (rban\$2 or rbans\$2).ti,ab,kw. (731)
64 (headache impact\$ or head-ache impact\$).ti,ab,kw. (557)
65 (hit or hittm or hit6\$).ti,ab,kw. (30 122)
66 montreal cognitive assessment/ (3 750)
67 (montreal and cognitive assessment\$).ti,ab,kw. (3 699)
68 (moca\$2 or moca-b\$2 or mocab\$2).ti,ab,kw. (4 525)
69 continuous performance test/ (908)
70 (continuous performance\$ or conner\$).ti,ab,kw. (5 114)
71 cpt\$.ti,ab,kw. (21 295)
72 beck depression inventory/ (18 521)
73 (beck and depression\$).ti,ab,kw. (19 288)
74 (bdi\$2 or bdi2\$2 or bdii\$2 or bdi-ii\$2).ti,ab,kw. (13 460)
75 (inventory and depressive symptom\$).ti,ab,kw. (8 495)
76 (ids\$2 or idssr\$2 or qids\$2 or qidssr\$2).ti,ab,kw. (6 989)
77 flei\$2.ti,ab,kw. (1138)
78 (fragebogen\$ or geistig\$ or kognitiven\$ or leistungs\$).ti,ab,kw,ot. (4 869)
79 (questionnaire\$ and (mental\$ or cognitiv\$ or intellect\$)).ti,ab,kw. (75 005)
80 or/62-79 (176 871)
81 7 and 30 (116)
82 7 and 44 (433)
83 7 and 61 (1 766)
84 7 and 80 (120)
85 or/81-84 (2 294)
86 (animal/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not exp human/ (5 936 668)

Zapytanie (liczba wyników)
87 (letter or editorial).pt. or case report.ti. (1 858 904)
88 85 not (86 or 87) (2 061)
89 remove duplicates from 88 (2 036)
<b>Data przeszukania: 20 lipca 2018</b>

Tabela 105.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie Econlit

Zapytanie (liczba wyników)
1 (thrombotic adj3 thrombocytopeni\$1 adj3 purpura\$).af. (1)
2 (thrombotic adj3 thrombop?eni\$1 adj3 purpura\$).af. (0)
3 ((acquired or autoimmune) adj5 ttp).af. (0)
4 ((Moschowitz\$ or Moschowit\$ or Moschkowitz\$) adj (disease\$1 or syndrome\$1 or disorder\$1)).af. (0)
5 attp.af. (0)
6 or/1-5 (1)
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>

Tabela 106.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#82	Search #80 NOT #81	50
#81	Search medline[sb]	25 066 495
#80	Search #77 NOT (#78 OR #79)	291
#79	Search news[pt] OR comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt] OR case reports[pt] OR case report[ti]	3 559 375
#78	Search animals[mh] NOT humans[mh:noexp]	4 475 822
#77	Search #73 OR #74 OR #75 OR #76	525
#76	Search #7 AND #72	41
#75	Search #7 AND #56	445
#74	Search #7 AND #41	40
#73	Search #7 AND #24	32
#72	Search #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	113 949
#71	Search questionnaire*[tiab] AND (mental*[tiab] OR cognitiv*[tiab] OR intellect*[tiab])	48 837
#70	Search (fragebogen*[tiab] OR geistig*[tiab] OR kognitiven*[tiab] OR leistungs*[tiab]) OR (fragebogen*[tt] OR geistig*[tt] OR kognitiven*[tt] OR leistungs*[tt])	3 543
#69	Search flei*[tiab]	1 709
#68	Search ids*[tiab] OR idssr*[tiab] OR qids*[tiab] OR qidssr*[tiab]	4 221

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#67	Search inventory[tiab] AND depressive symptom*[tiab]	5 495
#66	Search bdi*[tiab]	7 578
#65	Search beck[tiab] AND depression*[tiab]	12 084
#64	Search cpt*[tiab]	14 402
#63	Search continuous performance*[tiab] OR conner*[tiab]	3 605
#62	Search moca*[tiab]	1 963
#61	Search montreal[tiab] AND cognitive assessment*[tiab]	1 667
#60	Search hit[tiab] OR hittm[tiab] OR hit6*[tiab]	21 943
#59	Search headache impact*[tiab] OR (head-ache[tiab] AND impact*[tiab])	285
#58	Search rban*[tiab]	386
#57	Search repeatable battery[tiab] AND neuropsychological status*[tiab]	430
#56	Search #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	1 353 458
#55	Search (days[tiab] OR time[tiab] OR length[tiab] OR duration*[tiab]) AND (discharge[tiab] OR discharged[tiab])	88 398
#54	Search (days[tiab] OR time[tiab] OR length[tiab] OR duration*[tiab]) AND hospital*[tiab]	361 710
#53	Search (days[tiab] OR time[tiab] OR length[tiab] OR duration*[tiab]) AND (stay[tiab] OR stays[tiab] OR stayed[tiab])	121 838
#52	Search bed day*[tiab]	1 963
#51	Search hospital stay*[tiab]	70 713
#50	Search "length of stay"[mh:noexp]	77 117
#49	Search admission*[tiab] OR readmission*[tiab] OR admitted[tiab] OR readmitted[tiab]	333 250
#48	Search hospitalization*[tiab] OR hospitalization*[tiab] OR hospitalised[tiab] OR hospitalized[tiab]	196 463
#47	Search Hospitalization[mh:noexp]	93718
#46	Search appointment*[tiab]	19 704
#45	Search visit[tiab] OR visits[tiab] OR visited[tiab]	174 303
#44	Search Office visits[mh:noexp]	6 449
#43	Search hcru[tiab]	113
#42	Search burden*[tiab] OR resource*[tiab]	439 162
#41	Search #36 NOT #40	794 580
#40	Search #37 OR #38 OR #39	47 947
#39	Search metabolic[tiab] AND cost[tiab]	6 722
#38	Search (energy[tiab] OR oxygen[tiab]) AND cost[tiab]	21 270
#37	Search (energy[tiab] OR oxygen[tiab]) AND expenditure[tiab]	23 993
#36	Search #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	821 079
#35	Search budget* [tiab]	26 023
#34	Search "value for money" [tiab]	1 344

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#33	Search expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	26 097
#32	Search economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	689 662
#31	Search Economics, Pharmaceutical[mh:noexp]	2 782
#30	Search Economics, Nursing[mh:noexp]	3 980
#29	Search Economics, Medical[mh:noexp]	8 962
#28	Search Economics, Hospital[Mesh]	22 955
#27	Search Economics, Dental[mh:noexp]	1 896
#26	Search "Costs and cost analysis"[mesh]	216 604
#25	Search Economics[mh:noexp]	26 926
#24	Search #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	406 448
#23	Search models,economic [mh:noexp]	8 825
#22	Search Cost-Benefit Analysis[mh:noexp] AND (cost-effectiveness ratio*[tiab] AND (perspective*[tiab] OR life expectanc*[tiab]))	2 815
#21	Search quality of life[mh:noexp]	163 948
#20	Search qol[tiab] OR HRQL[tiab] OR quality of life[tiab]	226 396
#19	Search time trade off*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR tto[tiab] OR timetradeoff*[tiab]	1 658
#18	Search sf36*[tiab] OR sf 36*[tiab] OR (sf[tiab] AND thirtysix[tiab]) OR (sf[tiab] AND thirty six[tiab])	19 499
#17	Search (euro[tiab] OR european[tiab]) AND (5 d[tiab] OR 5d[tiab] OR 5 dimension*[tiab] OR 5dimension*[tiab] OR 5 domain*[tiab] OR 5domain*[tiab])	983
#16	Search eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq-5[tiab] OR eq5[tiab] OR euro qual[tiab] OR euroqual[tiab] OR euro qual5d[tiab] OR euroqual5d[tiab] OR euro qol[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro qol5d[tiab] OR euroqol5d[tiab] OR euro qol[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro qol5d[tiab] OR euroqol5d[tiab] OR (eur[tiab] AND qol[tiab]) OR eurqol[tiab] OR (eur[tiab] AND qol5d[tiab]) OR (eur[tiab] AND qol5d[tiab]) OR euroqol[tiab] OR euroqol5d[tiab] OR (european[tiab] AND quality of life[tiab]) OR european qol[tiab]	14 556
#15	Search utilities[tiab]	6 051
#14	Search utility[tiab] AND (score*[tiab] OR valu*[tiab] OR health*[tiab] OR cost*[tiab] OR measur*[tiab] OR disease*[tiab] OR mean[tiab] OR gain[tiab] OR gains[tiab] OR index*[tiab])	103 983
#13	Search multiattribute*[tiab] OR multi attribute*[tiab]	773
#12	Search hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab]	1 280
#11	Search illness state*[tiab] OR health state*[tiab]	5 495
#10	Search qaly*[tiab] OR qald*[tiab] OR qale*[tiab] OR qtime*[tiab]	8 730
#9	Search quality adjusted[tiab] OR adjusted life year*[tiab]	13 495
#8	Search Quality-adjusted Life Years [mh:noexp]	10 255
#7	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 130
#6	Search attp[tiab]	571
#5	Search (Moschowitz*[tiab] OR Moschowitz*[tiab] OR Moschkowitz*[tiab]) AND (disease*[tiab] OR syndrome*[tiab] OR disorder*[tiab])	143
#4	Search acquired ttp[tiab] OR autoimmune ttp[tiab]	184

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	Search thrombotic[tiab] AND thrombop*[tiab] AND purpura*[tiab]	291
#2	Search thrombotic[tiab] AND thrombocytopenic*[tiab] AND purpura*[tiab]	4 482
#1	Search Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic[mh:noexp]	4 278
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>		

Tabela 107.

**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie Cochrane**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	[mh ^"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"]	36
#2	thrombotic near/3 thrombocytopenic* near/3 purpura*	205
#3	thrombotic near/3 thrombop* near/3 purpura*	1
#4	(acquired or autoimmune) near/5 ttp	24
#5	(Moschcowitz* or Moschowitz* or Moschkowitz*) near/3 (disease* or syndrome* or disorder*)	0
#6	attp	9
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	209
#8	[mh ^"Quality-adjusted Life Years"]	4 376
#9	"quality adjusted" or adjusted next life next year*	8 815
#10	qaly* or qald* or qale* or qtime*	5 451
#11	illness next state* or health next state*	2 322
#12	hui or hui1 or hui2 or hui3	1 705
#13	multiattribute* or multi next attribute*	95
#14	utility near/3 (score* or valu* or health* or cost* or measur* or disease* or mean or gain or gains or index*)	7 326
#15	utilities	1 877
#16	"eq-5d" or eq5d or "eq-5" or eq5 or "euro qual" or euroqual or "euro qual5d" or euroqual5d or "euro qol" or euroqol or "euro qol5d" or euroqol5d or "euro quol" or euroquol or "euro quol5d" or euroquol5d or "eur qol" or eurqol or "eur qol5d" or "eur qol5d" or eur*quol or eur*quol5d or euro* next "quality of life" or "european qol"	5 386
#17	euro* near/3 ("5 d" or 5d or 5 next dimension* or 5dimension* or 5 next domain* or 5domain*)	1 675
#18	sf36* or sf next 36* or "sf thirtysix" or "sf thirty six"	7 961
#19	time next trade next off* or time next tradeoff* or tto or timetradeoff*	617
#20	qol or HRQL or "quality of life"	7 5871
#21	[mh ^"Cost-Benefit Analysis"] and (cost-effectiveness next ratio* and (perspective* or life next expectanc*))	2 861
#22	[mh ^"quality of life"]	22 213
#23	[mh ^models,economic]	1 585
#24	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	87 597

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#25	[mh ^Economics]	67
#26	[mh "costs and cost analysis"]	26 144
#27	[mh ^"Economics, Dental"]	4
#28	[mh "Economics, Hospital"]	1 814
#29	[mh ^"Economics, Medical"]	43
#30	[mh ^"Economics, Nursing"]	21
#31	[mh ^"Economics, Pharmaceutical"]	245
#32	economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic*	92 746
#33	expenditure* not energy	2 176
#34	"value for money"	439
#35	budget*	1 416
#36	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	93 422
#37	(energy or oxygen) near cost	607
#38	metabolic near cost	180
#39	(energy or oxygen) near expenditure	3 458
#40	#37 or #38 or #39	4 032
#41	#36 not #40	92 441
#42	[mh /EC]	24 277
#43	#41 or #42	92 544
#44	burden* or resource*	44 652
#45	hcru	39
#46	[mh ^"Office Visits"/SN,TD,UT]	142
#47	visit or visits or visited	44 874
#48	appointment*	4 708
#49	[mh Hospitalization]	15 614
#50	hospitalization* or hospitalization* or hospitalised or hospitalized	36 044
#51	admission* or readmission* or admitted or readmitted	38 299
#52	[mh ^"length of stay"]	8 353
#53	los	11 751
#54	hospital next stay*	16 187
#55	(bed near/3 day*)	772
#56	(days or time or length or duration*) near/3 hospital*	20 374
#57	(days or time or length or duration*) near/3 (stay or stays or stayed)	23 782
#58	(days or time or length or duration*) near/3 (discharge or discharged or home or homes)	5 226
#59	#44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58	159 494
#60	"repeatable battery" and neuropsychological next status*	138



Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#61	rban*	129
#62	headache next impact* or head-ache next impact*	132
#63	hit or hittm or hit6*	1 110
#64	montreal and cognitive next assessment*	489
#65	moca*	561
#66	continuous next performance* or conner*	1 365
#67	cpt*	1 950
#68	beck and depression*	4 042
#69	bdi or bditr or bdi2* or bdii*	2 248
#70	inventory and depressive next symptom*	1 833
#71	ids* or idssr* or qids* or qidssr*	917
#72	flei*	1 830
#73	fragebogen* or geistig* or kognitiven* or leistungs*	394
#74	questionnaire* and (mental* or cognitiv* or intellect*)	14 722
#75	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74	26 040
#76	#7 and #24	20
#77	#7 and #43	20
#78	#7 and #59	46
#79	#7 and #75	3
#80	#76 or #77 or #78 or #79	52
#81	#80 in Trials	28
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>		

Tabela 108.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie HTA Database

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	[mh ^"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"]	36
#2	thrombotic near/3 thrombocytopenia* near/3 purpura*	205
#3	thrombotic near/3 thrombocytopenia* near/3 purpura*	1
#4	(acquired or autoimmune) near/5 ttp	24
#5	(Moschowitz* or Moschowicz* or Moschkowitz*) near/3 (disease* or syndrome* or disorder*)	0
#6	attp	9
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	209
#8	#7 in Technology Assessments	3
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>		

Tabela 109.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie NHS EED

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	[mh ^"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"]	36
#2	thrombotic near/3 thrombocytopenic* near/3 purpura*	205
#3	thrombotic near/3 thrombocytopenic* near/3 purpura*	1
#4	(acquired or autoimmune) near/5 ttp	24
#5	(Moschcowitz* or Moschowicz* or Moschkowitz*) near/3 (disease* or syndrome* or disorder*)	0
#6	attp	9
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	209
#8	#7 in Economic Evaluations	3
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>		

Tabela 110.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie SCHARRHUD

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	purpura*	0
#2	(acquired ttp OR autoimmune ttp)	0
#3	(Moschcowitz* OR Moschowicz* OR Moschkowitz*)	0
#4	attp	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	0
<b>Data przeszukania: 19 lipca 2018</b>		

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeszukano bazę ISPOR [52] - 4 grudnia 2020 roku. Poniżej została przedstawiona wykorzystana strategia (Tabela 111). W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

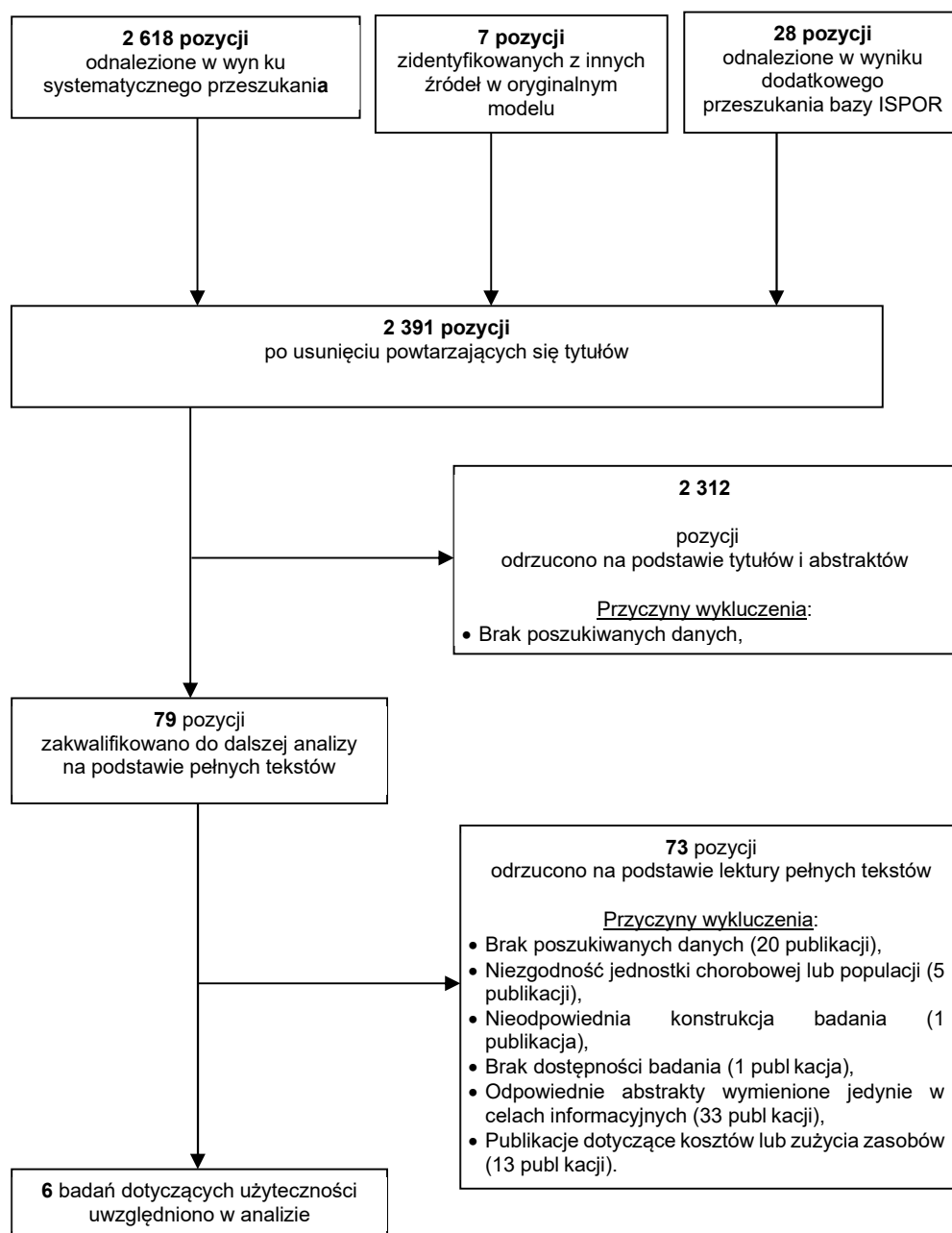
Tabela 111

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w bazie ISPOR

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
ISPOR	acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	5	0
	aTTP	5	1
	thrombotic thrombocytopenic purpura	8	0
	TTP	10	1
<b>Data przeszukania: 4 grudnia 2020</b>			

W wyniku przeszukania baz odnaleziono 2 653 publikacji (w tym powtarzające się tytuły) (Rysunek 5). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 79 prac. Finalnie w niniejszej analizie uwzględniono 6 badań dotyczących jakości życia pacjentów.

**Rysunek 5.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia**



Ponieważ w wyniku przeszukania tylko jedna publikacja (Burns 2018 [42]) raportowała użyteczności dla aTTP na podstawie kwestionariusza EQ-5D, wykorzystano dodatkowe przeszukanie przeprowadzone w ramach oryginalnego modelu. Na podstawie opinii ekspertów wybrano choroby o podobnym

charakterze do aTTP: uszkodzenie mózgu, zakrzepicy żył mózgowych, zespół Guillain-Barré, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych). Ponadto poszukiwano danych o pacjentach otrzymujących plazmaferezę oraz przebywających na oddziale intensywnej terapii niezależnie od choroby [1].

Przeszukanie przeprowadzono 16 kwietnia 2019 roku, w bazie PubMed (w tym MEDLINE). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 112).

Dodatkowo dokonano przeszukania w bazach CEA registry, SchARRHUD. Uwzględniono również Katalog wyników EQ-5D dla Wielkiej Brytanii (*Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom*). Ponadto przeszukano bazę danych ISPOR pod kątem wszelkich materiałów konferencyjnych raportujących odpowiednie wartości użyteczności. Na koniec strona internetowa NICE została przeszukana pod kątem przedłożonych analiz HTA związanych z aTTP, z których można by uzyskać przydatne oszacowania użyteczności.

**Tabela 112.**

**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej oraz chorób pokrewnych w bazie PubMed**

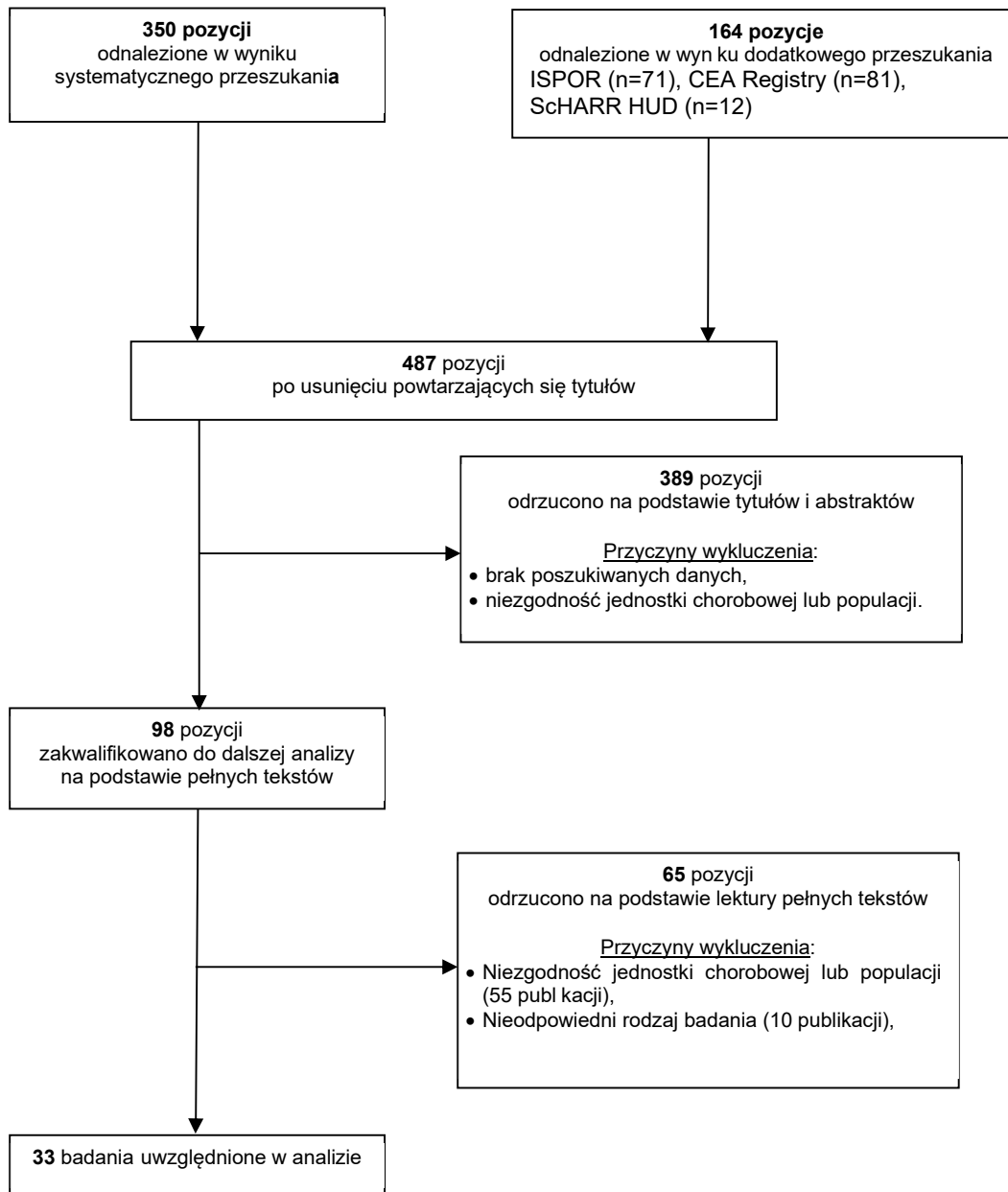
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(((((acquired ttp[tiab] OR autoimmune ttp[tiab])) OR (thrombotic[tiab] AND thrombop*[tiab] AND purpura*[tiab])) OR (thrombotic[tiab] AND thrombocytopenic[tiab] AND purpura*[tiab])) OR Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic[mh:noexp] OR ((Moschowitz*[tiab] OR Moschowitz*[tiab] OR Moschowitz*[tiab]) AND (disease*[tiab] OR syndrome*[tiab] OR disorder*[tiab])))	4 829
#2	Brain Hemorrhage[MeSH Terms]	67 450
#3	Intracranial Thrombosis[MeSH Terms]	5 835
#4	Guillain-Barre Syndrome[MeSH Terms]	4704
#5	(Meningitis[MeSH Terms] AND Adult)	20 026
#6	Intensive Care Units[MeSH Terms]	76 655
#7	Plasma Exchange	36 573
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	212 635
#9	27 992	
#10	disutility[tiab] OR disutilities[tiab]	417
#11	sf6[tiab] OR "sf 6"[tiab] OR "short form 6"[tiab] OR "shortform 6"[tiab] OR "sf six"[tiab] OR sfsix[tiab] OR "shortform six"[tiab] OR "short form six"[tiab]	1 354
#12	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "euroqol 5d"[tiab] OR "euroqol-5d"[tiab] OR "euroqol 5-d"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq 5d"[tiab]	8 647
#13	"discrete choice experiment" OR "discrete choice experiments" OR "discrete choice modeling" OR "discrete choice modelling" OR "discrete choice conjoint experiment" OR "stated preference" OR "part-worth utilities" OR "functional measurement" OR "paired comparisons" OR "pairwise choices" OR "conjoint analysis" OR "conjoint measurement" OR "conjoint studies" OR "conjoint choice experiment" OR "conjoint choice experiments"	4 224
#14	"health utilities index"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR "hui-2"[tiab] OR hui3[tiab] OR "hui-3"[tiab]	1 638
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	41 740

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#16	#8 AND #15	369
#16	Filter: Human only studies	367
#17	Filter: English only	350

**Data przeszukania: 16 kwietnia 2019**

Na podstawie przeszukania w bazie PubMed zidentyfikowano 350 publikacji, dodatkowo znaleziono 164 prac w pozostałych bazach (CEA registry – 81, ScHARRHUD – 12, ISPOR – 71) oraz 222 materiały konferencyjne z przeszukania systematycznego w ISPOR, w sumie 736 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 111 prac. Finalnie w analizie uwzględniono 33 badania.

**Rysunek 6.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia**



## A.2. Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 113.  
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
<b>Krwawienie z dziąseł</b>	C57	5.51.01.0003057	Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 299	-	-	1 299,00 zł
<b>Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego</b>	F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	6 140		82	2 607,35 zł
	F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	3 838	I85.0 K22.6 K92.2	6 943	
	F66	5.51.01.0006066	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	1 535		8 238	
<b>Zapalenie jelita grubego</b>	F51	5.51.01.0006051	Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	9 033		16	5 653,74 zł
	F52	5.51.01.0006052	Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	7 085	A04.7 K52.8	833	
	F58E	5.51.01.0006105	Choroby zapalne jelit > 65 r.ż.	6 127		11 794	
	F58F	5.51.01.0006106	Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	4 724		7 344	
<b>Krwotok z wrzodu żołądka</b>	F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	6 140		37	2 740,82 zł
	F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	3 838	K25.0 K25.2 K25.4 K28.4	1 524	
	F66	5.51.01.0006066	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	1 535		1 491	
<b>Martwica żołądkowo-jelitowa</b>	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	8 090	45.33 45.629	1 872	7 453,19 zł
	F12	5.51.01.0006012	Duże zabiegi żołądka i dwunastnicy *	5 915	43.42 43.89	775	

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
<b>Wymioty krwawe</b>	F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	6 140		2	
	F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	3 838	K92.0	397	2 514,32 zł
	F66	5.51.01.0006066	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	1 535		544	
<b>Niedokrwienie jelit</b>	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	8 090		142	
	F26E	5.51.01.0006101	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż.	4 596		205	
	F26F	5.51.01.0006102	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż.	3 366	K55.0	53	10 598,71 zł
	F31	5.51.01.0006031	Kompleksowe zabiegi jelita grubego *	15 056		442	
	F36	5.51.01.0006036	Choroby jelita grubego	2 835		0	
<b>Perforacja jelit</b>	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	8 090		201	
	F43E	5.51.01.0006103	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej > 65 r.ż. *	3 431	K63.1	75	6 823,97 zł
	F43F	5.51.01.0006104	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej < 66 r.ż. *	2 776		0	
	F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830		0	
<b>Niedrożność jelita cienkiego</b>	F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830		4 452	
	F42	5.51.01.0006042	Duże zabiegi jamy brzusznej *	7 085		1 290	
	F43E	5.51.01.0006103	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej > 65 r.ż. *	3 431	K56.4 K56.6 K56.7	372	3 794,92 zł
	F43F	5.51.01.0006104	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej < 66 r.ż. *	2 776		202	
	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	8 090		1 128	
	F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830		4 452	

\* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym



Tabela 114.

Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
<b>Krwawienie z nosa</b>	C64	5.51.01.0003064	Inne procedury jamy ustnej, gardła, krtani, nosa i uszu *	236	-	-	236,00 zł
<b>Niedotlenienie</b>	D37E	5.51.01.0004061	Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	2 697	-	7 467	2 359,93 zł
	D37F	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2 126	-	10 759	
<b>Niewydolność oddechowa</b>	D52	5.51.01.0004052	Niewydolność oddechowa	2 835	-	-	2 835,00 zł
<b>Zatorowość płucna</b>	D16	5.51.01.0004016	Zator płucny	4 724	-	-	4 724,00 zł

\* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

Tabela 115.

Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń serca

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
<b>Skurcz tętnic wieńcowych</b>	E17G	5.51.01.0005091	OZW - leczenie zachowawcze	2 941	-	-	2 941,00 zł
<b>Tamponada serca</b>	E77	5.51.01.0005077	Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	3 227	-	-	3 227,00 zł
<b>Wstrząs kardiogeny</b>	E50	5.51.01.0005050	Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK	17 000		0	13 742,00 zł
	E53G	5.51.01.0005094	Niewydolność krążenia	3 558	R57.0	0	
	E15	5.51.01.0005015	OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw *	13 742		241	

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
	E16	5.51.01.0005016	OZW > 69 r.ż. lub z pw	3 400		0	
	E47	5.51.01.0005047	Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D *	34 480		36	
<b>Migotanie komór</b>	E34	5.51.01.0005034	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego *	21 896	149.0	194	23 865,67 zł
	E61	5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	2 065		0	
	E62	5.51.01.0005062	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1 539		0	

\* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

Tabela 116.

Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zawału serca

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba hospitalizacji ogółem w roku 2019	Zawał		Średni koszt
					Odsetek hospitalizacji wśród hospitalizacji ogółem	Liczba hospitalizacji	
E02	5.51.01.0005002	Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 r.ż. *	22 503	1 645	46%**	757	
E04	5.51.01.0005004	Pomostowanie naczyń wieńcowych zastyką *	36 429	294	46%***	134	
E05	5.51.01.0005005	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw *	22 503	7 071	0%	0	
E06	5.51.01.0005006	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw *	21 334	2 907	29%**	844	7 894,79 zł
E07	5.51.01.0005007	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni*	23 896	170	51%**	86	
E10	5.51.01.0005010	OZW - diagnostyka inwazyjna *	4 161	12 330	100%	12 324	
E11	5.51.01.0005011	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	15 735	11 062	100%	11 061	

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba hospitalizacji ogółem w roku 2019	Zawał		Średni koszt
					Odsetek hospitalizacji wśród hospitalizacji ogółem	Liczba hospitalizacji	
E12G	5.51.01.0005090	OZW - leczenie inwazyjne *	9 898	45 626	100%	45 594	
E15	5.51.01.0005015	OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw *	13 742	3 644	100%	3 638	
E16	5.51.01.0005016	OZW > 69 r.ż. lub z pw	3 400	11 566	68%	7 851	
E17G	5.51.01.0005091	OZW - leczenie zachowawcze	2 941	5 920	49%	2 908	
E22E	5.51.01.0005095	Przezkórne walwuloplastyki > 65 r.ż.*	27 350	459	43%**	198	
E22F	5.51.01.0005096	Przezkórne walwuloplastyki > 17 r.ż. i < 66 r.ż.*	26 347	86	18%**	16	
E23G	5.51.01.0005092	Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu *	5 245	33 504	25%**	8 519	
E24G	5.51.01.0005093	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów lub wielonaczyniowa *	7 718	17 756	23%**	4 090	
E26	5.51.01.0005026	Angioplastyka wieńcowa balonowa *	4 459	3 457	27%**	934	
E27	5.51.01.0005027	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne *	2 419	84 846	26%**	21 831	
E29	5.51.01.0005029	Angioplastyka wieńcowa balonowa (DEB) *	6 682	906	27%**	245	
E43	5.51.01.0005043	Ablacja zaburzeń rytmu *	16 711	6 775	19%**	1 266	
E44	5.51.01.0005044	Diagnostyka inwazyjna zaburzeń rytmu serca *	7 241	1 767	15%**	265	
E47	5.51.01.0005047	Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D *	34 480	2 129	0%	0	

\* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

\*\* Na stronie Statystyki NFZ nie raportowano danych dotyczących rozpoznaw ICD-10 dla danej grupy. Odsetek wyznaczony na podstawie liczby przyjęć w trybie nagłym i średniego odsetka hospitalizacji związanych z zawałem serca wśród wszystkich hospitalizacji rozliczanych w ramach grup OZW wynoszącego 92%

\*\*\* Dane za rok 2017, brak nowszych danych dotyczących kodów ICD-10

**Tabela 117.**  
**Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń układu nerwowego**

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
<b>Ból głowy</b>	A59	5.51.01.0001059	Bóle głowy	1 712	-	-	1 712,00 zł
<b>Niedokrwienie mózgu</b>	A46	5.51.01.0001046	Przemijające niedokrwienie mózgu	2 185	-	7 647	6 358,01zł
	A47	5.51.01.0001047	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	4 122	-	29 950	
	A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	9 080	I63.0 I63.2	54 423	
	A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	4 546	I63.3 I63.4	11368	
	A50	5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	2 185	I63.5 I63.8 I63.9	6 868	
<b>Encefalopatia</b>	A58	5.51.01.0001058	Encefalopatia	2 451	-	-	2 451,00 zł
<b>Transformacja krwotoczna udaru niedokrwiennego mózgu</b>	A50	5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	2 185	-	11 247	7 460,94 zł
	A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	4 546	-	13 250	
	A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	9 080	-	60 505	
<b>Niedowład połowiczny</b>	A87	5.51.01.0001087	Inne choroby układu nerwowego	1 830	-	-	1 830,00 zł

Tabela 118.  
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń naczyniowych

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
Zakrzepica żył głębokich	E55	5.51.01.0005055	Zakrzepica żył głębokich	2 802	-	-	2 802,00 zł
Zakrzepica żył szyjnych	Q66	5.51.01.0015066	Choroby naczyń	2 835	-	-	2 835,00 zł

Tabela 119.  
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
Wstrząs septyczny	S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266	-	-	8 266,00 zł
Bakteriemia	S60	5.51.01.0016060	Choroby zakaźne niewirusowe	2 362	-	-	2 362,00 zł
Posocznica związana z urażeniem	S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266	-	20 724	7 198,34 zł
	S60	5.51.01.0016060	Choroby zakaźne niewirusowe	2 362	A41.0 A41.1 A41.5 A41.8 A41.9	4 575	
Zapalenie uchyłków	F26E	5.51.01.0006101	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż	4 596	K57.0	454	3 040,85 zł
	F26F	5.51.01.0006102	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż.	3 366	K57.1	259	

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
	F32	5.51.01.0006032	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego *	6 554	K57.2 K57.3	876	
	F36	5.51.01.0006036	Choroby jelita grubego	2 835		18 789	

\* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

**Tabela 120.**  
**Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń nerek i układu moczowego**

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2019	Średni koszt
	L84E	5.51.01.0011105	Inne choroby nerek > 65 r.ż.	4 657		0	
<b>Krwimocz</b>	L84F	5.51.01.0011106	Inne choroby nerek < 66 r.ż.	3 602	R31	0	650,00 zł
	L86	5.51.01.0011086	Badania w zakresie dróg moczowych	650		1 700	

### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 121.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Analiza NICE</b> [1, 15, 16, 18, 77]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (50 lat), 3 miesiące	Wielka Brytania, płatnik publiczny	[Redacted Results]	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
						<b>Final appraisal document:</b> <b>ICUR: £29 537</b>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Analiza SMC [75]</b>	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (55 lat), 3 miesiące	Szkocja, płatnik publiczny	<b>LY:</b> KPL+SoC: 21,99 SoC: 16,23 <b>Różnica w LY: 5,76</b>  <b>ICUR: £27 972</b>	bd
						<b><u>Analiza złożona do CADTH:</u></b>	
						<b>QALY:</b> KPL+SoC: 21,919 SoC: 18,849 <b>Różnica w QALY: 3,069</b> <b>LY:</b> KPL+SoC: 28,070 SoC: 24,265 <b>Różnica w LY: 3,80</b>	
<b>Analiza CADTH [76]</b>	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat), 3 miesiące	Kanada, płatnik publiczny	<b>ICUR: 72 786 \$</b>	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
						<b><u>Raport CADTH:</u></b>	
						<b>QALY:</b> KPL+SoC: 15,576 SoC: 14,536 <b>Różnica w QALY: 1,040</b>  <b>ICUR: 237 053 \$</b>	
<b>Di Minno 2020 [79]</b>	Pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat)	Włochy, płatnik publiczny	<b>LY:</b> KPL+SoC: 22,47 SoC: 19,48 <b>Różnica w LY: 2,99</b>  <b>QALY:</b> KPL+SoC: 20,20 SoC: 17,40 <b>Różnica w QALY: 2,80</b>  <b>ICUR: 45 049 €</b>	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych



Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Analiza PBAC [78]</b>	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywni (60 lat), 3 miesiące	Australia	<b>QALY:</b> KPL+SoC: 14,185 SoC: 12,768 <b>Różnica w QALY: 1,416</b> <b>LY:</b> KPL+SoC: 38,037 SoC: 34,311 <b>Różnica w LY: 3,726</b>	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

bd – brak danych