

ANALIZA EKONOMICZNA



ROMIPLOSTYM (NPLATE®) W LECZENIU DOROŚŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 4 października 2021

W dniu 28 kwietnia 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.14.2022.MR.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna.....	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Porównywane interwencje	19
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.7. Efekty zdrowotne.....	22
2.8. Koszty.....	23
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	24
2.10. Dyskontowanie	24
2.11. Korekta połowy cyklu	24
2.12. Próg opłacalności.....	24
2.13. Analiza wrażliwości	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji.....	26
3.2. Efektywność interwencji.....	28
3.2.1. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	29
3.2.2. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji.....	31
3.2.3. Średni czas do uzyskania odpowiedzi.....	33
3.2.4. Średni czas trwania odpowiedzi / czas pozostawania na terapii	34
3.3. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w modelu	38
3.3.1. SPL	38
3.3.2. Krwawienia.....	41
3.3.3. Leczenie ratunkowe	43
3.4. Śmiertelność	44

3.4.1.	Śmiertelność związana z wystąpieniem poważnych krwawień	44
3.4.2.	Śmiertelność związana z powikłaniami po SPL	45
3.4.3.	Śmiertelność ogólna.....	45
3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	48
3.6.	Kolejne linie leczenia.....	49
3.7.	Użyteczności stanów zdrowia	51
3.8.	Koszty.....	54
3.8.1.	Dawkowanie leków.....	54
3.8.2.	Koszty leków	60
3.8.3.	Koszty podania leków	65
3.8.4.	Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia	66
3.8.5.	Koszty leczenia krwawień	67
3.8.6.	Koszty leczenia ratunkowego.....	71
3.8.7.	Koszty kolejnych linii	74
4.	WYNIKI	75
	█ [REDACTED]	75
4.2.	Wyniki ekonomiczne	75
	█ [REDACTED]	75
	█ [REDACTED]	77
	█ [REDACTED]	80
	█ [REDACTED]	80
	█ [REDACTED]	83
	█ [REDACTED]	86
	█ [REDACTED]	89
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	92
5.1.	Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	92
5.2.	Wyniki.....	94
	█ [REDACTED]	94
	█ [REDACTED]	100
	█ [REDACTED]	106
	█ [REDACTED]	108
6.	WALIDACJA.....	110
6.1.	Walidacja wewnętrzna	110
6.2.	Walidacja konwergencji.....	110
6.3.	Walidacja zewnętrzna	113

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	114
8. OGRANICZENIA.....	116
9. DYSKUSJA	118
10. BIBLIOGRAFIA	121
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	126
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	130
ANEKS A.....	133
A.1. Strategie wyszukiwania.....	133
A.1.1. Analizy ekonomiczne	133
A.1.2. Użyteczności.....	137
A.2. Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład SOC	140
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	141

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ELT	Eltrombopag
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HS	Stan zdrowia (<i>Health State</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ISPOR	Międzynarodowe towarzystwo farmakoekonomiki (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous immunoglobulin</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
ROM	Romiplostym
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTX	Rytuksymab
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SMC	Szkocja agencja oceny technologii medycznych (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
SPL	Splenektomia
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny (<i>Thrombopoietin Receptor Agonists</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>Time-Trade Off</i>)
W&R	„Obserwuj i reaguj” (<i>Watch and Rescue</i>)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Powyższa definicja populacji docelowej jest zgodna z projektem programu lekowego złożonego wraz z wnioskiem o refundację romiplostymu w 2021 roku. W toku uzgodnień programu lekowego w 2022 roku przeprowadzono modyfikacje ww. zapisów odnośnie do wcześniejszego leczenia kortykosteroidami. Aktualnie brzmienie populacji objętej uzgodnionym programem lekowym obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne).

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu w obszarze dotyczącym uprzedniego leczenia kortykosteroidami nie wpływają na wnioskowanie z niniejszej analizy HTA.

• Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii romiplostymem (ROM) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z ITP, wymagający leczenia farmakologicznego, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź (lub przeciwwskazania) na co najmniej 2 linie leczenia (w tym glikokortykosteroidy – GKS).

Romiplostym porównano z terapią standardową (SOC, ang. standard of care), w której skład wchodzi refundowane w Polsce leki zalecane do stosowania u pacjentów z ITP z zachowaną śledziona, u których leczenie GKS i przynajmniej jedną inną terapią okazało się nieskuteczne: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, danazol, alkaloidy vinca (winkrystyna), cyklosporyna, cyklofosfamid, dapson.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano centralny model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu 4-tygodniowego. Na potrzeby niniejszego opracowania model dostosowano w zakresie

kosztów, efektywności terapii, charakterystyk populacji, uwzględnienia właściwego komparatora (SOC), a także odzwierciedlenia polskiej praktyki klinicznej, w szczególności uwzględniono możliwość zastosowania ROM lub eltrombopagu (ELT) po niepowodzeniu splenektomii (SPL), zgodnie z zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego B.97 Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).

Dane dotyczące skuteczności ROM oraz SOC w populacji docelowej zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej oraz z centralnego modelu. Do określenia skuteczności ROM i ELT po SPL posłużyły dane prezentowane we wcześniej przeprowadzonej analizie ekonomicznej dla ROM, ocenionej pozytywnie przez AOTMiT w AWA nr OT.4331.21.2019. Prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów krwawień oraz częstość stosowania leczenia ratunkowego wyznaczono w oparciu o dane zawarte w publikacji Weitz 2012 dostosowane do warunków polskich. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Dawkowanie ROM określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej, natomiast dawkowanie ELT i SOC na podstawie wytycznych, badań klinicznych oraz wspomnianej ocenianej wcześniej analizy ekonomicznej dla ROM. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia krwawień, koszty SPL, koszty leczenia ratunkowego oraz koszty kolejnych linii. Koszty jednostkowe leków zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ oraz danych z innych analiz ekonomicznych dla ITP ocenianych przez AOTMiT.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów). Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe dla ROM. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 155 514 zł/QALY, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted] Finansowanie ROM ze środków publicznych pozwoliłoby na skuteczne leczenie pacjentów z ITP nieodpowiadających na inne terapie i umożliwiłoby ograniczenie zużycia IVIG, co przełożyłoby się na uzyskanie istotnych oszczędności dla NFZ w zakresie ich refundacji, a ponadto zabezpieczyłoby pacjentów przed obserwowanymi cyklicznie niedoborami tego preparatu. Ponadto, finansowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną pozwoli na uniknięcie SPL i długofalowych powikłań z nią związanych oraz istotnie zwiększy szansę pacjentów na uzyskanie remisji niewymagającej leczenia, co ma istotne znaczenie zarówno z perspektywy chorego, jak i z perspektywy płatnika, ponieważ pozwala niemal całkowicie zredukować koszty leczenia pacjenta, gdy wymagane jest tylko jego monitorowanie.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Powyższa definicja populacji docelowej jest zgodna z projektem programu lekowego złożonego wraz z wnioskiem o refundację romiplostymu w 2021 roku. W toku uzgodnień programu lekowego w 2022 roku przeprowadzono modyfikacje ww. zapisów odnośnie do wcześniejszego leczenia kortykosteroidami. Aktualnie brzmienie populacji objętej uzgodnionym programem lekowym obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne).

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu w obszarze dotyczącym uprzedniego leczenia kortykosteroidami nie wpływają na wnioskowanie z niniejszej analizy HTA.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do romiplostymu, tj.

pacjenci po przebytej splenektomii. W konsekwencji populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną. Wybór populacji docelowej został szczegółowo opisany w APD w rozdz. 1.2.

Interwencja

Romiplostym (Nplate®) stosowany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Komparatory

Terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*), w której skład wchodzi refundowane w Polsce leki zalecane do stosowania u pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, u których leczenie GKS i przynajmniej jedną inną terapią okazało się nieskuteczne: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, danazol, alkaloidy vinca (winkrystyna), cyklosporyna, cyklofosfamid, dapson.

Punkty końcowe

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną [1], w ramach której odnaleziono badania randomizowane (*randomized clinical trial*, RCT) porównujące ROM ± SOC i placebo (PLC) ± SOC. W badaniach tych wykazano istotną statystycznie przewagę ROM ± SOC nad SOC w szczególności w zakresie:

- prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 6,15 [2,14; 17,63]),
- niepowodzenia terapii (RR = 0,29 [0,11; 0,78]),
- konieczności przeprowadzenia splenektomii (RR = 0,07 [0,02; 0,28]),
- występowania epizodów związanych z krwawieniem (RR = 0,38 [0,25; 0,57]),
- występowania epizodów związanych z krwawieniem, podczas których jako terapię ratunkową zastosowano immunoglobuliny (RR = 0,16 [0,07; 0,34]),

gdzie RR oznacza ryzyko względne (*relative risk*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] 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. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące bezpośrednio ROM z komparatorami. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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 zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim 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.

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], 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.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym [4], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z ITP:

- z brakiem odpowiedzi na GKS lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania GKS oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do ROM, tj. pacjenci po przebytej SPL. W konsekwencji populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru populacji docelowej wskazano w APD w rozdz. 1.2. Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego, ponieważ obejmuje dorosłych pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na co najmniej 2 linie leczenia, tj. GKS oraz co najmniej jedną inną terapię. Oznacza to, że obejmuje ono pacjentów najbardziej obciążonych, u których niska liczba płytek krwi powoduje, że konieczne jest stosowanie leczenia farmakologicznego i którzy nie odpowiedzieli na standardowo stosowane w 1 linii leczenia GKS (co zgodnie z dostępnymi danymi pozwala na osiągnięcie długotrwałej odpowiedzi u ok. 50% pacjentów) oraz co najmniej jedną inną dodatkową linię leczenia [6]. W analizie uwzględniono zarówno pacjentów z brakiem odpowiedzi (nietolerancją/przeciwwskazaniem) na GKS jak i ze steroidozależnością. U pacjentów ze steroidozależnością nie uzyskuje się stabilizacji liczby płytek krwi na GKS stosowanych zgodnie z wytycznymi – odpowiedź utrzymuje się przez długotrwałe leczenie GKS, co wiąże się z licznymi powikłaniami. Długotrwałe utrzymywanie pacjenta na terapii GKS jest niezgodne z wytycznymi i nie powinno być stosowane w praktyce. U pacjenta takiego po przerwaniu leczenia GKS dojdzie do spadku liczby płytek krwi i będzie u niego konieczne zastosowanie kolejnej linii leczenia z zastosowaniem dowolnego klasycznego leku oraz leczenia ratunkowego. W konsekwencji pacjent taki spełnia również kryterium ITP z brakiem odpowiedzi na GKS.

2.4. Porównywane interwencje

Romiplostym porównano z terapią standardową (SOC), w której skład wchodzi refundowane w Polsce leki zalecane do stosowania u pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, u których leczenie GKS i przynajmniej jedną inną terapią okazało się nieskuteczne: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, danazol, alkaloidy vinca (winkrystyna), cyklosporyna, cyklofosfamid, dapson.

W celu przeprowadzenia obliczeń w analizie konieczne było określenie częstości stosowania poszczególnych leków w ramach SOC. Udziały te mają przełożenie na koszt komparatora, natomiast nie są powiązane z efektywnością, która została określona na podstawie zidentyfikowanych badań

klinicznych. Dostępne dane kliniczne nie pozwalały na różnicowanie efektywności SOC w zależności od jego składu.

W odniesieniu do kosztów SOC, w analizie podstawowej zgodnie z danymi z badania RCT dla ROM (Kuter 2008 [7]) przyjęto, że ok. 47,6% pacjentów w ramach leczenia SOC nie stosuje terapii, natomiast pozostali pacjenci otrzymują aktualnie farmakoterapię zgodnie z przyjętymi i opisanymi niżej udziałami. Takie podejście pozwala na zachowanie zgodności odnośnie kosztów komparatora i uzyskiwanych efektów w zakresie odpowiedzi na leczenie, które dla komparatora określono właśnie na podstawie wyników badania Kuter 2008 (por. rozdz. 3.2.1.1).

Udziały leków w ramach SOC, w celu odzwierciedlenia dostępności poszczególnych terapii w Polsce, (u pozostały 52% pacjentów stosujących tę interwencję) określono na podstawie badania PLATE (Zawilska 2009) [8]. Badanie to jest jedynym zidentyfikowanym opracowaniem przekrojowo opisującym standardy leczenia ITP w Polsce. Zostało ono przeprowadzone w latach 2007-2008. W publikacji przedstawiono wyniki ankiet dotyczących częstość występowania, stopnia zaawansowania i sposobów leczenia ITP.

Dostępne dane w badaniu PLATE nie umożliwiały oceny udziałów poszczególnych substancji w ramach SOC z uwzględnieniem podziału na pacjentów z zachowaną śledzioną i po SPL, dlatego w obliczeniach przyjęto, że udziały poszczególnych leków w populacji z zachowaną śledzioną odpowiadają średnim udziałom w całej populacji wymagającej leczenia innego niż z zastosowaniem GKS. Szczegółowe informacje dotyczące danych z badania PLATE przedstawiono w analizie wpływu na budżet rozdz. 2.6.1 [9]. W poniższej tabeli zestawiono udziały leków wchodzących w skład SOC określone na podstawie badania PLATE (Tabela 1).

Tabela 1.
Rozpowszechnienie interwencji w badaniu PLATE

Interwencja	Liczba leczonych – PLATE	Szacowany odsetek
Danazol	320	48,2%
Azatiopryna	221	33,3%
Winkrystyna	94	14,2%
Rytuksymab (RTX)	27	4,1%
Mykofenolan mofetylu	2	0,3%

Ze względu na ograniczenia badania PLATE wskazane wyżej oraz fakt, że badanie to zostało przeprowadzone ponad 12 lat temu, a więc może już być częściowo nieaktualne, w celu dogłębnego przeanalizowania wpływu składu SOC na wyniki modelowania, uwzględniono kilka wariantów analizy wrażliwości:

- scenariusz Udziały_SOC_1: udziały na podstawie badania PLATE (przy założeniu, że 100% pacjentów stosuje leczenie),

- scenariusz Udziały_SOC_2: odsetek pacjentów nie stosujących żadnej terapii przyjęto zgodnie z badaniem Kuter 2008, rozkład pozostałych substancji, przyjęto na podstawie badania Christiansen 2019 [10] (szczegółowe informacje o badaniu przedstawiono w analizie wpływu na budżet w rozdz. 2.6.1 [9]),
- scenariusz Udziały_SOC_3: odsetek pacjentów nie stosujących żadnej terapii przyjęto zgodnie z badaniem Kuter 2008, rozkład pozostałych substancji rozłożono równomiernie,
- scenariusz Udziały_SOC_4: skład SOC z badań RCT dla ROM i SOC stanowiących źródło danych dla efektywności (Kuter 2008 i Kuter 2010 [11]), przy czym ze względu na brak szczegółowych danych o stosowanych w ramieniu komparatorach interwencjach w badaniu Kuter 2008 uwzględniono jedynie dane z badania Kuter 2010 (Tabela 2),
- scenariusz Udziały_SOC_5: 100% pacjentów stosuje dapson (najtańszy z leków wchodzących w skład SOC, uwzględniając koszty leku i koszty podania),
- scenariusz Udziały_SOC_6: 100% pacjentów stosuje winkrystynę (najdroższy z leków wchodzących w skład SOC, uwzględniając koszty leku i koszty podania).

Tabela 2.
Rozkład terapii stosowanych w ramach SOC w badaniu Kuter 2010 – scenariusz Udziały_SOC_4

Interwencja	Kuter 2010	Dane przyjęte w analizie	Uzasadnienie
Mykofenolan mofetylu	0,0%	0,0%	Zgodnie z Kuter 2010
Cyklofosfamid	0,0%	0,0%	
Azatiopryna	9,3%	9,3%	
Danazol	6,7%	6,7%	
RTX	20,0%	20,0%	
Dapson	0,0%	0,0%	
Cyklosporyna		9,3%	Założono równomierny podział odsetka pacjentów stosujących „inne leczenie” w badaniu Kuter 2010 pomiędzy cyklosporynę i winkrystynę, uwzględnione w badaniu w ramach „innego leczenia”.
Winkrystyna	18,6%	9,3%	
Inne leczenie		0,0%	
GKS	63%	0,0%	Populację docelową stanowią pacjenci po zastosowaniu GKS.
IVIG	33%	0,0%	W niniejszej analizie IVIG uwzględniono w ramach leczenia ratunkowego.

Podsumowanie przyjętych wariantów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Rozkład terapii stosowanych w ramach SOC

Interwencja	Analiza podst.	Scenariusz Udziały SO C_1	Scenariusz Udziały SO C_2	Scenariusz Udziały SO C_3	Scenariusz Udziały SO C_4	Scenariusz Udziały SO C_5	Scenariusz Udziały SO C_6
Mykofenolan mofetylu	0,2%	0,3%	0,0%	6,5%	0,0%	0%	0%

Interwencja	Analiza podst.	Scenariusz Udziały_SO C 1	Scenariusz Udziały_SO C 2	Scenariusz Udziały_SO C 3	Scenariusz Udziały_SO C 4	Scenariusz Udziały_SO C 5	Scenariusz Udziały_SO C 6
Cyklofosamid	0,0%	0,0%	0,0%	6,5%	0,0%	0%	0%
Azatiopryna	17,4%	33,3%	14,6%	6,5%	9,3%	0%	0%
Cyklosporyna	0,0%	0,0%	5,1%	6,5%	9,3%	0%	0%
Winkrystyna	7,4%	14,2%	0,0%	6,5%	9,3%	0%	100%
Danazol	25,2%	48,2%	2,0%	6,5%	6,7%	0%	0%
RTX	2,1%	4,1%	30,7%	6,5%	20,0%	0%	0%
Dapson	0,0%	0,0%	0,0%	6,5%	0,0%	100%	0%
Brak leczenia	47,6%	0,0%	47,6%	47,6%	45,3%	0%	0%

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego – zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. Finansowanie ROM odbywać się będzie w ramach programu lekowego, zatem nie będzie generować kosztów dla pacjentów. Współpłacenie pacjentów dotyczyć będzie natomiast leków stosowanych w ramach SOC, gdyż większość leków wchodzących w skład SOC dostępna jest w sprzedaży aptecznej z ryczałtową odpłatnością dla pacjenta

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Tak przyjęty horyzont czasowy przyczynia się do bardziej dokładnego uchwycenia kosztów i korzyści leczenia ITP. Ponadto jest zgodny z wytycznymi AOTMiT, gdzie wskazano, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego równego medianie przeżycia całkowitego określonej dla SOC na podstawie modelu ekonomicznego, [REDACTED].

2.7. Efekty zdrowotne

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby uwzględniono następujące parametry efektywności terapii:

- odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mm³),

- remisja niewymagająca leczenia,
- średni czas do uzyskania odpowiedzi,
- czas do niepowodzenia leczenia (poziom płytek krwi $<50 \text{ tys./mm}^3$),
- prawdopodobieństwo SPL.

Ponadto w modelu uwzględniono prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień oraz konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. W badaniach klinicznych raportowano wyniki dla tych punktów końcowych jako odsetki pacjentów, u których wystąpiło określone zdarzenie w dwojaki sposób:

- odsetki w ramieniu ROM i SOC,
- odsetki u pacjentów z poziomem płytek krwi poniżej i powyżej 50 tys./mm^3 .

Ze względu na strukturę modelu wykorzystano dane dotyczące grup pacjentów według poziomu płytek krwi, nie uwzględniając przy tym różnic między interwencjami. Niemniej jednak różnice te zostały uwzględnione w sposób pośredni ze względu na przyjęcie innych prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi (tj. poziomu płytek krwi $\geq 50 \text{ tys./mm}^3$) dla ROM i SOC.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.1.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na koszty leczenia, lata życia skorygowane jakością (QALY), a także lata życia (LY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.7 oraz w aneksie.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia krwawień,
- koszty SPL,
- koszty leczenia ratunkowego,
- koszty kolejnych linii leczenia.

W analizie nie uwzględniono natomiast kosztów zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) ze względu na to, że większość różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych była nieistotna statystycznie lub była na granicy istotności statystycznej (szczegóły omówiono w rozdz. 3.5). Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zaleceniami wskazanymi w Wytycznych AOTMiT, przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz Disc).

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 28 dni, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało istotnego wpływu na wyniki analizy.

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. [12]

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 jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- udziałów terapii wchodzących w skład SOC,
- kolejnych linii terapii,
- charakterystyki pacjentów,
- prawdopodobieństwa uzyskania remisji,
- czasu do uzyskania remisji,
- utrzymywania się odpowiedzi,
- prawdopodobieństwa zastosowania leczenia ratunkowego,
- ryzyka krwawień,
- użyteczności,
- dawkowania ROM,
- dawkowania IVIG
- śmiertelności naturalnej,
- kosztów SOC,
- uwzględnienia kosztu SOC w ramach kosztu ROM,
- finansowania niewykorzystanej części leku.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek populacji,
- odsetek kobiet,
- średnią masę ciała pacjentów,
- średnią powierzchnię ciała pacjentów.

Parametry wieku i odsetka kobiet determinują prawdopodobieństwa zgonu, natomiast dane dotyczące masy i powierzchni ciała konieczne są do określenia dawkowania leków.

Dane dotyczące charakterystyki populacji pochodzą z badania RCT dla ROM (Kuter 2008 [7]). Nie uwzględniono danych z drugiego badania RCT uwzględnionego w analizie klinicznej, tj. badania Kuter 2010 [11] w celu zachowania maksymalnego poziomu spójności między uwzględnionymi w niniejszej analizie danymi, w szczególności badanie Kuter 2008 stanowi źródło danych dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (por. rozdz. 3.2.1) oraz dawkowania ROM (por. rozdz. 3.8.1.1).

W badaniu Kuter 2008 populacja badana obejmowała dwie grupy pacjentów tj. pacjentów po SPL oraz pacjentów z zachowaną śledzioną. W niniejszej analizie zgodnie z definicją populacji docelowej uwzględniono jedynie dane dotyczące pacjentów z zachowaną śledzioną.

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów w zakresie odsetka kobiet (Tabela 4) oraz wieku i masy ciała (Tabela 5). W analizie podstawowej uwzględniono średni wiek pacjentów równy 50 lat, odsetek kobiet – 69,4% i średnią masę ciała 75,6 kg.

Tabela 4.
Odsetek kobiet w badaniu Kuter 2008

Grupa	Liczba kobiet	Liczba pacjentów	Odsetek
ROM	27	41	65,9%
PLC	16	21	76,2%
Wszystkie grupy razem	43	62	69,4%

PLC – placebo

Tabela 5.
Wiek i masa ciała w badaniu Kuter 2008 - charakterystyki początkowe

Grupa	Liczba pacjentów	Mediana
Wiek [lata]		
ROM	41	52
PLC	21	46
Wszystkie grupy razem	62	50 ^a
Masa ciała [kg]		
ROM	41	78
PLC	21	71
Wszystkie grupy razem	62	75,6 ^b

a) średnia wieku ważona liczbą pacjentów
b) średnia masa ciała ważona liczbą pacjentów

Średnią powierzchnię ciała obliczono na podstawie wzoru Dubois & Dubois [13], który wykorzystuje dane dotyczące średniego wzrostu oraz średniej wagi – analogiczne podejście zastosowano w oryginalnym modelu. Średnia powierzchnia ciała uwzględniona w niniejszej analizie została obliczona przy wykorzystaniu następujących założeń:

- średnia masa ciała równa 75,6 kg – na podstawie badania Kuter 2008 (Tabela 5),
- średni wzrost równy 168,5 cm – wyliczony przy użyciu wyników z przeprowadzonej ankiety „Waga i nadwaga Polaków” [14] (dane dla osób w wieku powyżej 41 lat),
- średnia powierzchnia ciała została obliczona przy wykorzystaniu następującego wzoru:
 $0,007184 * (masa\ ciała\ w\ kg^{0,425}) * (wzrost\ w\ m * 100)^{0,725}$.

W konsekwencji średnia powierzchnia ciała wyniosła 1,86 m². Podsumowanie założeń przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Charakterystyki początkowe – podsumowanie założeń – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek kobiet	69,4%	
Wiek	50 lat	Kuter 2008
Masa ciała	75,6 kg	
Powierzchnia ciała	1,86 m ²	Obliczenia własne na podstawie badania Kuter 2008 oraz badania ankietowego „Waga i nadwaga Polaków”

W ramach analizy wrażliwości przetestowano parametr masy ciała i powierzchni ciała. Uwzględniono 3 scenariusze: mediana masy ciała z badania Kuter 2008 dla poszczególnych grup ROM – 78 kg i PLC – 71 kg oraz masę ciała równą 74,2 kg dla pacjentów w wieku od 41 lat na podstawie danych z badania ankietowego „Waga i nadwaga Polaków” – jest to masa określona dla chorych w przedziale wiekowym, który był przedmiotem modelowania (średni wiek chorych rozpoczynających leczenie na podstawie danych z badania Kuter 2008 wynosił 50 lat). Wartość ta jest zbliżona do masy ciała

przyjętej w analizie ekonomicznej dla ROM po SPL ocenianej przez AOTMiT (wartość ta nie wzbudziła wówczas zastrzeżeń). Powierzchnię ciała w poszczególnych wariantach wyznaczono spójnie z przyjętą masą ciała i wzrostem.

Tabela 7.
Średnia masa ciała – dane z badania „Waga i nadwaga Polaków”

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów	Masa ciała [kg]	Średnia masa ciała [kg]
Mężczyźni			
41-50	81	83,1	80,9 ^a
51-60	70	80,52	
61+	93	79,4	
Kobiety			
41-50	82	65,51	67,6 ^a
51-60	81	69,78	
61+	88	67,62	
Wszystkie grupy razem			
41+	495	-	74,2

a) średnia masy ciała ważona liczbą pacjentów

Podsumowanie przyjętych parametrów w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano w tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Podsumowanie założeń – analiza wrażliwości

Scenariusz	Masa ciała	Powierzchnia ciała	Źródło
Masa_1	74,2 kg	1,84 m ²	Średnia masa ciała obliczona na podstawie badania ankietowego „Waga i nadwaga Polaków”
Masa 2	78 kg	1,88 m ²	Kuter 2008 – mediana masy ciała w grupie ROM
Masa 3	71 kg	1,81 m ²	Kuter 2008 – mediana masy ciała w grupie PLC

3.2. Efektywność interwencji

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby uwzględniono następujące parametry efektywności terapii:

- odpowiedź na leczenie,
- remisja niewymagająca leczenia,
- czas do uzyskania odpowiedzi (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mm³),
- czas do niepowodzenia leczenia (spadek poziomu płytek krwi do < 50 tys./mm³),
- prawdopodobieństwo SPL.

W poniższych podrozdziałach opisano przyjęte założenia dotyczące wyżej wymienionych parametrów. Założenia odnośnie prawdopodobieństwa SPL przedstawiono w rozdz. 3.3.1 (w rozdziale tym opisano wszystkie aspekty związane z wystąpieniem SPL, w tym prawdopodobieństwo jej wystąpienia).

Ponadto w poniższych rozdziałach zaprezentowano dane dotyczące efektywności dla:

- porównywanych interwencji, tj. ROM i SOC u pacjentów z zachowaną śledzioną,
- interwencji stosowanych w ramach kolejnych linii, tj.:
 - SOC w kolejnych liniach (założono, że efektywność SOC jest jednakowa niezależnie od linii leczenia),
 - ROM, ELT i SOC po SPL,
- leczenia ratunkowego (IVIg, dożylna GKS).

3.2.1. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

3.2.1.1. ROM i SOC u pacjentów z zachowaną śledzioną

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z ITP stosujących ROM i SOC zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [1]. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej stosowanie ROM +/- SOC w porównaniu z PLC +/- SOC lub SOC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie.

W projekcie programu lekowego jako kryterium kontynuacji leczenia określono uzyskanie odpowiedzi na leczenie (ściślej: zdefiniowano kryterium wykluczenia jako „brak odpowiedzi na leczenie ROM pomimo stosowania maksymalnej dawki przez 4 kolejne tygodnie leczenia”). Przyjęto więc, że pacjenci będą kontynuować leczenie w przypadku uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z badaniem Kuter 2008 zdefiniowanej jako osiągnięcie poziomu płytek krwi ≥ 50 tys./mm³. Dane dotyczące tak określonego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dostępne były w badaniu Kuter 2008. W konsekwencji dane z tego badania uwzględniono w niniejszej analizie (Tabela 9).

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – ROM i SOC (pacjenci z zachowaną śledzioną)

Parametr	ROM +/- SOC	PLC +/- SOC	ROM +/- SOC vs PLC +/- SOC
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie^a	36/41 (88%)	3/21 (14%)	6,15 [2,14; 17,63]

a) poziom płytek krwi (PLT) ≥ 50 tys./mm³

3.2.1.2. ROM, ELT i SOC po SPL

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ROM oraz ELT po SPL pozyskano z poprzedniej analizy ekonomicznej dla ROM pozytywnie ocenionej przez AOTMiT [15], w której populację docelową stanowili właśnie pacjenci po SPL. Odpowiedź na leczenie dla ROM została wyznaczona w oparciu o

publikację Kuter 2008 na poziomie 78,6%. Odpowiedź na leczenie dla ELT we wspomnianej analizie ekonomicznej dla ROM wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej dla ELT ocenianej przez NICE [16] na poziomie 60%.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na SOC po SPL określono konserwatywnie na tym samym poziomie, jak dla pacjentów z zachowaną śledzioną (14%, por. Tabela 9).

Przyjęte w ramach niniejszej analizy prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi dla ROM, ELT i SOC po SPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – ROM, ELT i SOC po SPL

Interwencja	Analiza podstawowa
ROM	78,6%
ELT	60%
SOC	14%

3.2.1.3. Leczenie ratunkowe

Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ratunkowe z zastosowaniem GKS lub IVIG (czyli osiągnięcie poziomu płytek krwi ≥ 50 tys./mm³) pozyskano z poprzedniej, pozytywnie zweryfikowanej przez AOTMiT analizy dla ROM u pacjentów po SPL [15]. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ratunkowe we wspomnianej analizie ustalono w wyniku przeglądu literatury. W ramach przeglądu zidentyfikowano publikacje raportujące dane dotyczące skuteczności stosowania IVIg jako terapii ratunkowej (Tabela 11). Nie odnaleziono publikacji, w których wskazana byłaby skuteczność stosowania GKS w terapii ratunkowej. W związku z tym w cytowanej analizie dla ROM przyjęto, że skuteczność GKS będzie taka sama, jak dla stosowania surowicy anty-D. Odnalezione publikacje raportujące skuteczność stosowania surowicy anty-D przedstawiono w tabeli (Tabela 12).

Tabela 11.
Skuteczność stosowania IVIg w ramach terapii ratunkowej

Badanie	Liczba chorych w badaniu	Liczba osób z odpowiedzią na IVIg	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi
Robak 2007 [17]	57	46	81%
Julia 2006 [18]	19	14	74%
Leibl 2005 [19]	21	15	71%
Unsal 2004 [20]	18	11	61%
Milligan 2004 [21]	33	24	73%
Bussel 2009 [22]	61	55	90%
Wolf 2003 [23]	26	22	85%
Colovic 2003 [24]	24	22	92%

Badanie	Liczba chorych w badaniu	Liczba osób z odpowiedzią na IVIg	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi
Pugina 1999 [25]	5	4	80%
Altintop 1997 [26]	6	6	100%
Jacobs 1994 [27]	13	7	54%
Godeau 1993 [28]	20	18	90%
Razem	303	244	80,53%

Tabela 12.
Skuteczność stosowania surowicy anty-D w ramach terapii ratunkowej

Źródło	Liczba chorych w badaniu	Liczba osób z odpowiedzią na anty-D	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi
Unsal 2004 [20]	11	5	45%
Scaradavou 1997 [29]	261	120	46%
Razem	272	125	46%

W analizie przyjęto średnie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie IVIg ważone liczbą chorych pacjentów z odnalezionych badań, które wynosiło 81% zarówno dla pacjentów z zachowaną śledziona, jak i po SPL. W przypadku stosowania GKS, przyjęto średnie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ważone liczbą chorych z badań, które wynosiło 46% dla obu grup.

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – GKS, IVIG

Interwencja	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	Źródło
GKS	46%	Analiza dla ROM [30]
IVIG	81%	

3.2.2. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji

Dostępne dowody naukowe wskazują, że u części pacjentów leczonych lekami z grupy TPO-RA (ROM, ELT), dzięki zastosowaniu tej terapii możliwe jest uzyskanie trwałej remisji niewymagającej jakiegokolwiek leczenia ITP [31–33].

Dlatego też w niniejszej analizie uwzględniono również możliwość uzyskania remisji ITP, a prawdopodobieństwo pozyskano z analizy klinicznej, gdzie przedstawiono dane z badania Kuter 2019 [32] oraz badania Newland 2016 [33].

Do badania Kuter 2019 zostało włączone 9 badań klinicznych, które obejmowały łącznie 911 pacjentów leczonych ROM +/- SOC oraz 126 pacjentów leczonych PLC +/- SOC lub SOC, w tym badania randomizowane, nierandomizowane i przedłużenia badań. W badaniu przedstawiono dane

dla 2 podgrup pacjentów, tj. subpopulacji pacjentów z ITP trwającą ≤12 miesięcy oraz >12 miesięcy. Remisję ITP w grupie ROM +/- SOC uzyskało 16% oraz 6% pacjentów odpowiednio w podgrupach z ITP trwającą ≤12 miesięcy oraz >12 miesięcy.

Badanie Newland 2016 było badaniem nierandomizowanym obejmującym pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwająca ≤6 miesięcy). Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla pacjentów przyjmujących ROM +/- SOC w tym badaniu wynosiło 32%.

Mając na uwadze konieczność przejścia przez 2 kolejne linie leczenia zanim pacjent będzie mógł zostać włączony do wnioskowanego programu lekowego założono, że większość pacjentów z populacji docelowej będą stanowili pacjenci z ITP trwającą >12 miesięcy. Dlatego też, w niniejszej analizie uwzględniono dane dla tej podgrupy pacjentów z badania Kuter 2019 (Tabela 14). Należy zaznaczyć, że przyjęte podejście stanowi założenie konserwatywne, ponieważ im wcześniej w kursie leczenia zostanie wdrożone leczenie TPO-RA, tym większe jest prawdopodobieństwo uzyskania remisji niewymagającej jakiegokolwiek leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym uwzględniono prawdopodobieństwo remisji równe 32% (na podstawie badania Newland 2016).

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla ROM

Parametr	Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla ROM
Analiza podstawowa	38/634 (6%)
Analiza wrażliwości	24/75 (32%)

W analizie przyjęto, że średni czas do uzyskania remisji wynosi 9 cykli. Założenie to przyjęto na podstawie badania Kuter 2019, w którym odsetek pacjentów uzyskujących remisję analizowano w odniesieniu do pacjentów, którzy pozostawali w badaniu przez co najmniej 9 miesięcy. Ze względu na niepewność związaną z rzeczywistym czasem do zaprzestania stosowania ROM w związku z remisją przeprowadzono analizę wrażliwości, w której analizowano alternatywne wartości równe 6 i 12 cykli (Tabela 15).

Tabela 15.
Średni czas do uzyskania remisji dla ROM

Wariant	Średnia liczba cykli
Analiza podstawowa	9
Wariant minimalny	6
Wariant maksymalny	12

W okresie, gdy pacjent jest w remisji, nie są ponoszone koszty leczenia ROM. Pacjenci pozostają w remisji do momentu utraty odpowiedzi, przy czym z powodu braku danych przyjęto konserwatywnie,

że prawdopodobieństwo to będzie takie samo, jak prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie przez pacjentów, którzy stosują ROM, ale nie uzyskali remisji.

W celu oceny wpływu przyjętego założenia o możliwości wystąpienia remisji podczas leczenia ROM na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której nie uwzględniono możliwości uzyskania remisji.

3.2.3. Średni czas do uzyskania odpowiedzi

Odpowiedź na leczenie nie następuje natychmiastowo w przypadku większości terapii, dlatego też dla każdej z nich zakłada się czas do uzyskania odpowiedzi. Średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jest jako średni czas potrzebny do osiągnięcia przez pacjenta poziomu płytek krwi ≥ 50 tys./mm³.

W analizie założono, że czas do uzyskania odpowiedzi dla wszystkich terapii (ROM, SOC i ELT) wynosi 4 tygodnie. Założenie takie wynika z danych literaturowych, które wskazują, że czas do uzyskania odpowiedzi dla analizowanych leków jest krótszy niż 4 tygodnie (Tabela 16, Tabela 17) oraz struktury modelu ekonomicznego (długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie).

Tabela 16.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla ROM i SOC – analiza kliniczna

Subpopulacja	ROM +/- SOC		PLC +/- SOC lub SOC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
ITP <3 mies.	140	2,1 tyg. (0–213)	10	2,6 tyg. (0–15)
ITP 3–12 mies.	137	1,3 tyg. (0–63)	15	3,1 tyg. (0–27)
ITP ≤12 mies.	277	2,0 tyg. (0–213)	25	3,1 tyg. (0–27)
ITP >12 mies.	634	2,0 tyg. (0–155)	40	2,2 tyg. (0–44)

Tabela 17.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla ELT – Provan 2019

Substancja	Czas do uzyskania odpowiedzi (mediana)
ELT	12 dni

Dodatkowo przyjęto, że zastosowanie IVIG i GKS wiąże się z uzyskaniem niemal natychmiastowej odpowiedzi, a więc średni czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 0. Takie założenie jest zgodne z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej dla ROM po SPL ocenianej przez AOTMiT.

Podsumowanie przyjętych założeń przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Czas do uzyskania odpowiedzi – dane przyjęte w analizie

Terapia	Czas do uzyskania odpowiedzi
ROM	4 tygodnie
ELT	4 tygodnie
SOC	4 tygodnie
IVIG	0 dni
GKS	0 dni

3.2.4. Średni czas trwania odpowiedzi / czas pozostawiania na terapii

Średni czas trwania odpowiedzi, tj. średni czas do niepowodzenia leczenia, zdefiniowany został jako czas, po którym liczbę płytek obniża się do poziomu $<50 \text{ tys./mm}^3$ i utrzymuje się na takim poziomie przez kolejne 4 tygodnie. Zgodnie z przyjętą strukturą modelu czas utrzymywania się odpowiedzi utożsamiono z czasem pozostawiania na leczeniu, tj. założono, że w przypadku utraty odpowiedzi na stosowane leczenie, pacjent przerywa je i przechodzi na kolejną linię lub stosowana jest strategia W&R.

3.2.4.1. ROM i SOC u pacjentów z zachowaną śledziona

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego pacjent jest wyłączany z programu m.in. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ROM pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia. W konsekwencji, biorąc pod uwagę schemat dawkowania ROM, tj. dawkę początkową równą 1 mcg/kg i możliwość jej zwiększania o 1 mcg/kg co tydzień (por. rozdz. 3.8.1.1), zanim zostanie spełnione wyżej wymienione kryterium wykluczenia minie co najmniej 13 tygodni stosowania ROM (9 tygodni stosowania dawek niższych niż 10 mcg/kg i 4 tygodnie stosowania maksymalnej dawki). W konsekwencji w analizie założono, że przez pierwsze 4 cykle pacjenci nie przerywają leczenia ROM (z wyjątkiem zgonów). Założenie to stanowi podejście konserwatywne, gdyż w praktyce pacjenci mogą przerwać leczenie wcześniej ze względu na spełnienie innego z kryteriów wykluczenia.

Czas trwania odpowiedzi (prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w kolejnych cyklach) dla ROM określono zgodnie z metodyką przyjętą w modelu oryginalnym. Wykorzystano w tym celu wyniki długoterminowego badania Kuter 2013 [34] dotyczące liczby pacjentów wyłączanych każdego roku z badania. Należy mieć przy tym na uwadze, że pacjenci byli wyłączani z badania z różnych przyczyn, nie tylko z powodu utraty odpowiedzi. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że przerywanie leczenia utożsamiono w modelu z utratą odpowiedzi, wykorzystanie danych dotyczących utrzymywania się na leczeniu w badaniu klinicznym jest uzasadnione. Przyjęte podejście jest również spójne z kryteriami projektu programu lekowego, gdzie zapisano, że leczenie ROM trwa do czasu podjęcia przez lekarza

prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z określonymi kryteriami wyłączenia z programu obejmującymi:

1. nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *Escherichia coli*;
2. zaburzenia czynności wątroby: wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ;
3. ciążę;
4. karmienie piersią;
5. brak odpowiedzi na leczenie ROM pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.

Ponadto analogiczne podejście przyjęto w poprzedniej analizie ekonomicznej dla ROM ocenianej przez AOTMiT i zostało wówczas zaakceptowane przez Analityków AOTMiT [15].

Do danych dotyczących liczby pacjentów (Tabela 19), wyłączanych każdego roku z badania, dopasowano krzywe zgodnie z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, log-normalnym, log-logistycznym i Gompertza.

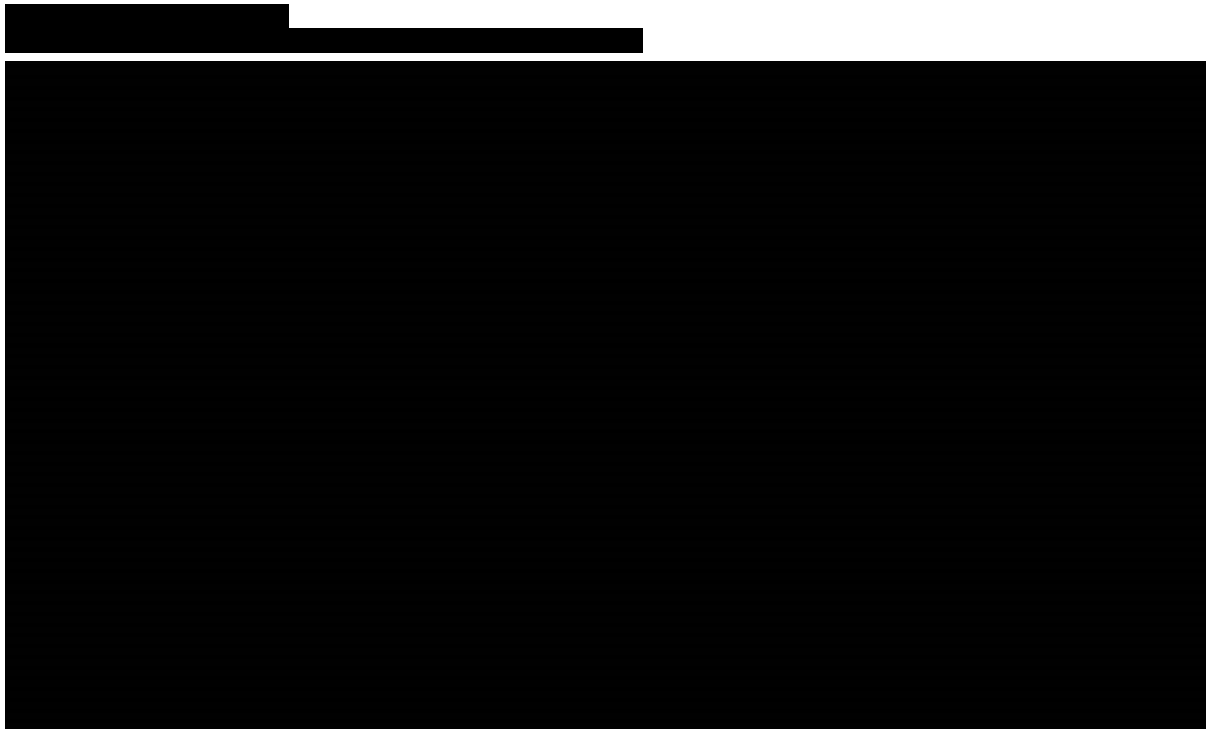
Tabela 19.
Pozostawanie na leczeniu ROM – dane z badania Kuter 2013

Rok	Odsetek pacjentów wyłączanych z badania	
Rok 1	17%	■
Rok 2	9%	■
Rok 3	10%	■
Rok 4	9%	■
Rok 5	3%	■

■
■
■
■ (Tabela 20, Wykres 1).

Tabela 20.
Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych z badania Kuter 2013 oraz oszacowany czas trwania odpowiedzi na leczenie

Rozkład	AIC	Średni czas trwania odpowiedzi [cykle]
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



W analizie podstawowej uwzględniono średni czas trwania odpowiedzi dla ROM na podstawie [redacted] [redacted] (Tabela 21). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty, tj. [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

Tabela 21.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną)

Wariant	Wartość
Analiza podstawowa	[redacted]
Analiza wrażliwości	[redacted]
Analiza wrażliwości	[redacted]

Ze względu na strukturę modelu ekonomicznego modelowanie przeprowadzono przy założeniu, [redacted] [redacted] [redacted]

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na oszacowanie średniego czasu trwania odpowiedzi (utrzymywania się na leczeniu) dla SOC. Jedynym parametrem odzwierciedlającym utrzymywanie się efektu leczenia w czasie był punkt końcowy „niepowodzenie terapii” raportowany w badaniu Kuter 2010 [11] (Tabela 22).

Tabela 22.
Niepowodzenie terapii dla porównania ROM +/- SOC vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledziona)

Parametr	ROM +/- SOC	SOC	ROM +/- SOC vs SOC
Niepowodzenie terapii	6/157 (4%)	10/77 (13%)	RR = 0,29 [0,11; 0,78]

W konsekwencji, w celu określenia przerywania terapii SOC, przeprowadzono następujące obliczenia:

[Redacted content]

W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące czasu trwania odpowiedzi i pozostawania na leczeniu dla ROM i SOC (Tabela 23).

Tabela 23.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla ROM i SOC – populacja z zachowaną śledziona – dane przyjęte w analizie

Interwencja	Średni czas trwania odpowiedzi	Prawdopodobieństwo przerwania terapii (na cykl)
ROM	[Redacted]	[Redacted]
SOC	[Redacted]	[Redacted]

W analizie ekonomicznej dla ROM ocenianej przez NICE [16] przedstawiono oszacowania dotyczące średniego czasu trwania leczenia poszczególnymi lekami wchodzącymi w skład SOC na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury. Oszacowany średni czas wyniósł w zależności od terapii od 1,4 cyklu do 27,0 cykli, jedynie w przypadku danazolu czas ten był znacznie dłuższy i wyniósł 147,35 cykli, przy czym wartość ta była efektem uwzględnienia w obliczeniach pojedynczego badania, którego wyniki znacząco odstawały od innych badań dla tej substancji (Tabela 24). W odnalezionej analizie ekonomicznej Lee 2013 [35] założono średni czas trwania odpowiedzi dla leków wchodzących w skład SOC (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, cyklosporyna) równy od 5,68 do 20,34 cykli.

Tabela 24.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla leków wchodzących w skład SOC – dane z analizy dla ROM ocenianej przez NICE

Interwencja	Średni czas trwania odpowiedzi
RTX	18,9 cykli

Interwencja	Średni czas trwania odpowiedzi
Azatiopryna	20,3 cykli
Mykofenolan mofetylu	5,7 cykli
Cyklosporyna	16,2 cykli
Danazol	147,35 cykli
Dapson	20,3 cykli
Cyklofosfamid	27,0 cykli
Winkrystyna	1,4 cykli

[REDAKTOWANE]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywny wariant, w którym uwzględniono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] z analizy dla ROM ocenianej przez NICE [REDAKTOWANE]

3.2.4.2. ROM, ELT i SOC po SPL

Średni czas trwania odpowiedzi dla ROM i ELT wśród pacjentów po SPL pozyskano z poprzedniej analizy dla ROM [15]. [REDAKTOWANE]

Średni czas trwania odpowiedzi dla SOC po SPL przyjęto na tym samym poziomie, jak u pacjentów z zachowaną śledzioną ([REDAKTOWANE]).

3.2.4.3. Leczenie ratunkowe

Średni czas trwania odpowiedzi dla pacjentów stosujących leczenie ratunkowe określono na poziomie 1 cyklu leczenia tj. 4 tygodni. Założenie to jest zgodne z oryginalnym modelem oraz poprzednią analizą dla ROM [15].

3.3. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w modelu

3.3.1. SPL

Pacjenci, którzy rozpoczęli dowolne leczenie i nie uzyskali odpowiedzi na terapię, mogą przejść SPL. W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące:

- odsetka pacjentów, u których przeprowadzona zostanie SPL,

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (w tym również odsetka pacjentów całkowicie wyleczonych),
- czasu do nawrotu choroby po SPL.

Odsetek pacjentów, którzy przejdą SPL

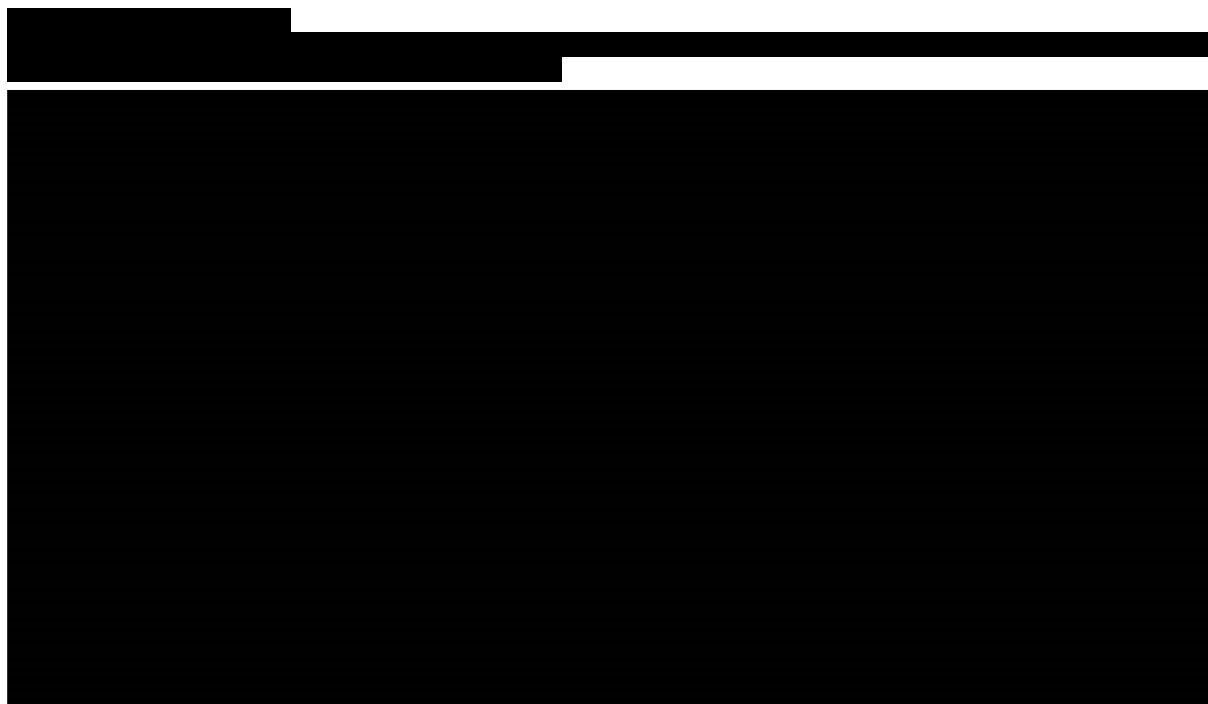
Odsetek pacjentów, którzy przejdą SPL wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z analizy klinicznej dla wnioskowanej interwencji [1].

Zgodnie z wynikami badania Kuter 2010 [11] stosowanie ROM +/- SOC w porównaniu z SOC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem konieczności wykonania SPL (Tabela 25).

Tabela 25.
Konieczność wykonania SPL dla porównania ROM +/- SOC vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM +/- SOC	SOC	ROM +/- SOC vs SOC
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
Wykonanie zabiegu SPL	2/157 (1%)	15/77 (20%)	0,07 [0,02; 0,28]





Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SPL

W modelu przyjęto, że pacjenci, którzy zostali poddani SPL, nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, a więc ich liczba płytek krwi wynosiła $<50 \text{ tys./mm}^3$. Jeśli SPL zakończy się powodzeniem, pacjent przechodzi do stanu zdrowia „Poziom płytek krwi $\geq 50 \text{ tys./mm}^3$ ”, przy czym pacjent może zostać całkowicie wyleczony, tj. do końca życia mieć liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 50 \text{ tys./mm}^3$, natomiast u części pacjentów występować będą nawroty. Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na SPL lub ją utracili, są w modelu kwalifikowani do leczenia ROM lub ELT zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.97.

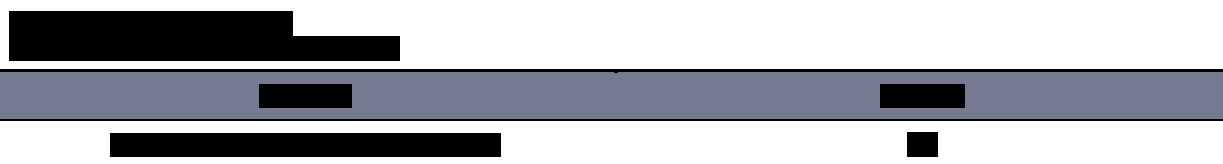
Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania Vianelli 2013 [36]. Populację tego retrospektywnego badania stanowili pacjenci z ITP, którzy przeszli SPL w latach 1959–2001 w 6 europejskich instytucjach hematologicznych. Okres obserwacji tych pacjentów wynosił minimum 10 lat. Wśród 233 pacjentów 88% uzyskało odpowiedź na leczenie, natomiast 67% pacjentów odpowiadających na leczenie zostało całkowicie wyleczonych (Tabela 26).

Tabela 26.
Parametry dotyczące odpowiedzi na SPL przyjęte w analizie

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SPL	88%
Odsetek pacjentów całkowicie wyleczonych po SPL	67%

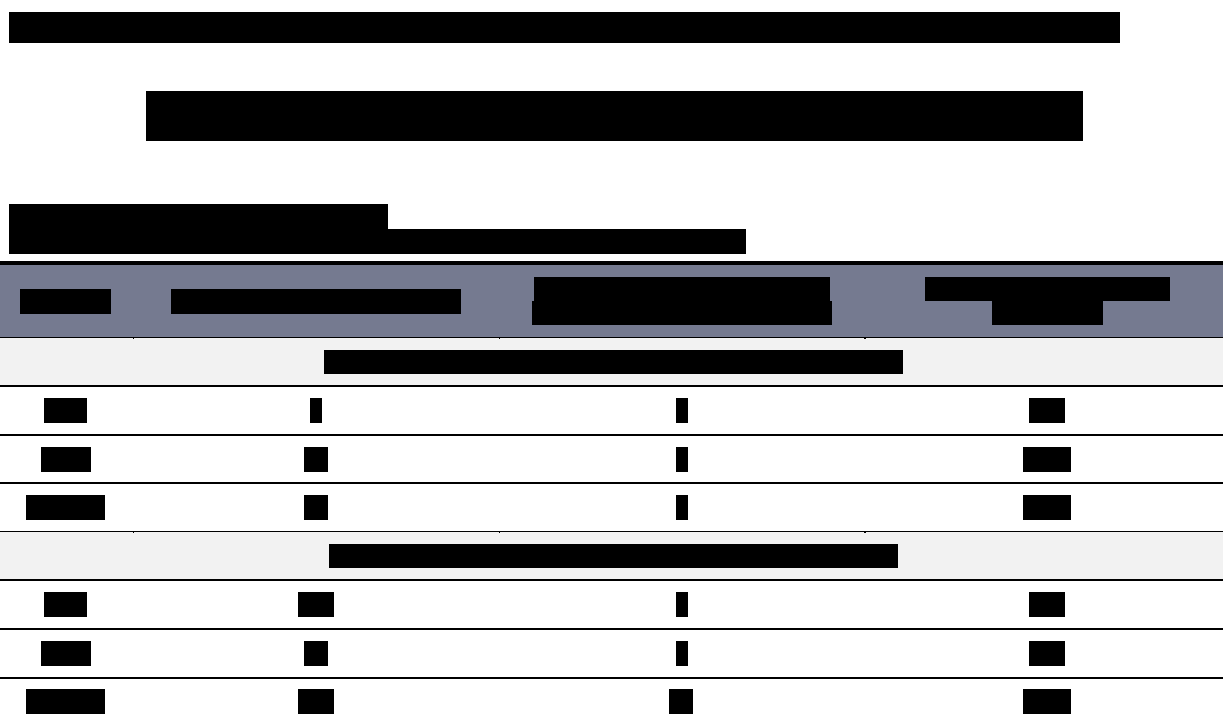
Średni czas do nawrotu choroby po SPL

Pacjenci po SPL, którzy trafią do stanu „Poziom płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 ”, nie generują kosztów dla NFZ i pozostają w tym stanie do nawrotu choroby. Średni czas do nawrotu choroby oszacowano w oparciu o badanie Vianelli 2013, w którym mediana czasu do nawrotu choroby po SPL wyniosła 15 miesięcy.



3.3.2. Krwawienia

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów krwawień słabych (nie wymagających hospitalizacji) oraz krwawień poważnych (wymagających hospitalizacji) wyznaczono w oparciu o dane zawarte w publikacji Weitz 2012 [37]. Celem badania Weitz 2012 była ocena nowych sposobów oszacowania efektów leczenia powiązanego z epizodami krwawienia. Epizody związane z wystąpieniem krwawienia było oceniane w ramach analizy post-hoc. Populację badania Weitz 2012 stanowili pacjenci z ITP (125 pacjentów), którzy uczestniczyli w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy dla ROM (populacja badania Kuter 2008, pacjenci z zachowaną śledzioną oraz pacjenci po SPL).



[REDACTED]

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

W oparciu o dane zawarte w publikacji Weitz 2012, u pacjentów z poziomem płytek krwi powyżej 50 tys./mm³, [REDACTED]

[REDACTED]

W modelu uwzględnione są trzy stany zdrowia związane z krwawieniem wymagającym hospitalizacji: krwawienie z przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy lub inne krwawienie. Częstość występowanie poważnych krwotoków zaczerpnięto z publikacji Weitz 2012 (Tabela 30).

Tabela 30.
Częstość występowania poszczególnych rodzajów poważnych krwotoków

Rodzaj krwotoku	Liczba zdarzeń	Udział
Inny krwotok	10	71,43%
Krwotok z przewodu pokarmowego	7	21,43%
Krwotok śródczaszkowy	1	7,14%

W analizie dla ROM ocenianej przez NICE wskazano, że w przypadku, gdy pacjent wykorzystał wszystkie dostępne opcje farmakoterapii, ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia jest najprawdopodobniej wyższe niż w przypadku pacjentów, dla których dostępne są jeszcze opcje terapeutyczne, co spowodowane jest faktem, że u takich pacjentów poziom występuje niższy poziom płytek krwi. Brak jest jednak danych pozwalających na szczegółowe określenie poziomu płytek krwi u takich pacjentów, a co a tym idzie, na określenie skali wzrostu ryzyka poważnych krwawień. W konsekwencji, w analizie ocenianej przez NICE przyjęto, że ryzyko to jest dwukrotnie wyższe. [REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień przyjęte w analizie (Tabela 31).

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

3.3.3. Leczenie ratunkowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu określenia wspomnianego odsetka pacjentów uwzględniono wyniki badania Weitz 2012, w którym raportowano dane dotyczące stosowanego leczenia ratunkowego u pacjentów z populacji docelowej. Prawdopodobieństwo stosowania IVIG oraz GKS w ramach leczenia ratunkowego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

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

W analizie ekonomicznej dla ELT ocenianej przez NICE [16] wskazano, że istnieją różnice w zakresie częstości stosowania ratunkowego między państwami o PKB per capita powyżej i poniżej 20 tys. GBP – w krajach bardziej zamożnych częstość ta jest wyższa. Dane z badania Weitz 2012 dotyczą populacji z badania Kuter 2008, które zostało przeprowadzone w państwach o PKB per capita powyżej 20 tys. GBP (USA, Hiszpania, Holandia, Francja, Wielka Brytania), natomiast Polska zalicza się do państw o PKB per capita poniżej 20 tys. GBP [12]. W konsekwencji przyjęcie danych wprost z badania Weitz 2012 mogłoby prowadzić do przeszacowania kosztów leczenia ratunkowego w Polsce.

W związku z powyższym odsetki z badania Weitz 2012 przeskalowano tak, aby odzwierciedlały sytuacja państw o niższym PKB per capita. W tym celu wykorzystano oszacowania z analizy dla ELT ocenianej przez AOTMiT, gdzie również określono częstość stosowania leczenia ratunkowego w odniesieniu do PKB per capita (bazując przy tym na analizie dla ELT ocenianej przez NICE). Zgodnie z oszacowaniami z analizy dla ELT w państwach o niższym PKB per capita częstość stosowania leczenia ratunkowego jest o 39% niższa niż w państwach o wyższym PKB per capita. W poniższej tabeli zestawiono oszacowane na potrzeby niniejszej analizy prawdopodobieństwa stosowania leczenia ratunkowego, tj. dane z badania Weitz 2012 pomniejszone o 39% (Tabela 33). W analizie podstawowej uwzględniono dane z publikacji Weitz 2012 skorygowane ze względu na wysokość PKB per capita, co stanowi założenie konserwatywne. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym częstości określono wprost na podstawie badania Weitz 2012.

3.4. Śmiertelność

W modelu uwzględniono trzy rodzaje śmiertelności:

- z powodu poważnego krwawienia,
- w wyniku powikłań po SPL,
- ogólną.

3.4.1. Śmiertelność związana z wystąpieniem poważnych krwawień

W modelu przyjęto zwiększone prawdopodobieństwo zgonu z powodu wystąpienia poważnych krwawień w porównaniu do śmiertelności populacji ogólnej. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów, u których wystąpiło poważne krwawienie, zostało wyznaczone jako suma prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych oraz prawdopodobieństwa zgonu z powodu wystąpienia krwawienia. Prawdopodobieństwo to jest uwzględniane tylko w cyklu, w którym wystąpiło krwawienie. Prawdopodobieństwa zgonu związane z wystąpieniem poważnych krwawień zaczerpnięto z ogólnokrajowej bazy danych *Nationwide Inpatient Sample*, prowadzonej w Stanach Zjednoczonych [38]. *Nationwide Inpatient Sample* zawiera informacje na temat diagnozy, procedur, kosztów, długości pobytu oraz wypisów (łącznie ze zgonami). Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie informacji dla 29 518 wypisów w okresie 4 lat dla pacjentów zdiagnozowanych z ITP.

Tabela 34.
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu wystąpienia poważnych krwawień

Rodzaj krwotoku	Prawdopodobieństwo zgonu na cykl
Inny krwotok	1,70%
Krwotok z przewodu pokarmowego	4,60%
Krwotok śródczaszkowy	13,20%

3.4.2. Śmiertelność związana z powikłaniami po SPL

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego, w analizie uwzględniono jednorazowe prawdopodobieństwo zgonu z powodu SPL, które oszacowano w oparciu o dane prezentowane w publikacji Kojouri 2004 [39]. W publikacji Kojouri 2004 przedstawiono wyniki przeszukania systematycznego w bazie Medline w okresie 01.01.1996 – 29.02.2004. Przegląd przeprowadzono w celu oceny długoterminowej odpowiedzi na leczenie, określonej na podstawie liczby płytek krwi oraz oceny powikłań chirurgicznych u pacjentów z ITP, którzy mieli SPL. Raportowane prawdopodobieństwo zgonu wyniosło 0,2% (Tabela 35).

Tabela 35.
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu SPL

Parametr	Wartość
Prawdopodobieństwo zgonu	0,20%

3.4.3. Śmiertelność ogólna

Śmiertelność ogólna wyznaczona została w oparciu o dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny [40] dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej z podziałem na wiek i płeć. W analizie podstawowej uwzględniono dane za rok 2020 (Tabela 36). Ze względu na fakt, że dane za 2020 rok mogą być zawyżone, z uwagi na większą śmiertelność, która wynikała z pandemii COVID-19, w analizie wrażliwości uwzględniono dane za rok 2019 (Tabela 37).

Tabela 36.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2020) – analiza podstawowa

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,31%	50	0,70%	0,26%
1	0,03%	0,02%	51	0,77%	0,29%
2	0,02%	0,01%	52	0,85%	0,32%
3	0,01%	0,01%	53	0,93%	0,35%
4	0,01%	0,01%	54	1,02%	0,39%
5	0,01%	0,01%	55	1,11%	0,43%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
6	0,01%	0,01%	56	1,22%	0,47%
7	0,01%	0,01%	57	1,34%	0,52%
8	0,01%	0,01%	58	1,47%	0,58%
9	0,01%	0,01%	59	1,61%	0,64%
10	0,01%	0,01%	60	1,76%	0,71%
11	0,01%	0,01%	61	1,93%	0,78%
12	0,01%	0,01%	62	2,11%	0,86%
13	0,01%	0,01%	63	2,30%	0,95%
14	0,02%	0,01%	64	2,50%	1,04%
15	0,02%	0,01%	65	2,71%	1,14%
16	0,03%	0,02%	66	2,94%	1,25%
17	0,04%	0,02%	67	3,18%	1,37%
18	0,05%	0,02%	68	3,42%	1,51%
19	0,06%	0,02%	69	3,66%	1,66%
20	0,07%	0,03%	70	3,92%	1,83%
21	0,08%	0,03%	71	4,20%	2,01%
22	0,09%	0,03%	72	4,50%	2,22%
23	0,09%	0,03%	73	4,83%	2,44%
24	0,10%	0,03%	74	5,20%	2,69%
25	0,10%	0,03%	75	5,61%	2,97%
26	0,11%	0,03%	76	6,06%	3,28%
27	0,11%	0,03%	77	6,57%	3,62%
28	0,12%	0,03%	78	7,14%	4,01%
29	0,13%	0,03%	79	7,77%	4,46%
30	0,13%	0,04%	80	8,48%	4,99%
31	0,14%	0,04%	81	9,27%	5,60%
32	0,15%	0,04%	82	10,14%	6,32%
33	0,17%	0,05%	83	11,11%	7,15%
34	0,18%	0,05%	84	12,15%	8,09%
35	0,19%	0,06%	85	13,28%	9,14%
36	0,21%	0,06%	86	14,48%	10,30%
37	0,22%	0,07%	87	15,73%	11,54%
38	0,24%	0,08%	88	17,02%	12,86%
39	0,26%	0,08%	89	18,36%	14,26%
40	0,28%	0,09%	90	19,72%	15,73%
41	0,30%	0,10%	91	21,12%	17,27%
42	0,33%	0,11%	92	22,56%	18,89%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
43	0,36%	0,12%	93	24,03%	20,58%
44	0,39%	0,13%	94	25,52%	22,33%
45	0,43%	0,15%	95	27,05%	24,13%
46	0,47%	0,16%	96	28,58%	25,97%
47	0,52%	0,18%	97	30,12%	27,83%
48	0,58%	0,21%	98	31,66%	29,70%
49	0,64%	0,23%	99	33,19%	31,55%

Tabela 37.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019) – analiza wrażliwości

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%
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%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
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. Zdarzenia niepożądane

W oparciu o wyniki analizy klinicznej [1] założono, że pomiędzy porównywanymi interwencjami nie występują różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W analizie klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ROM +/- SOC oraz PLC +/- SOC lub SOC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzoną odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem, w tym AE ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia,
- poważnych AE,
- AE zagrażających życiu,
- AE ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia uznanych za związane z leczeniem,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii,
- SAE uznanych za związane z leczeniem.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Szczegółowy opis parametrów efektywności dla ROM i ELT po SPL uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



3.7. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z ITP dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [42]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział A.1.2). Do analizy włączono 2 badania raportujące użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia: Szende 2010 [43] i Sanz 2011 [44]. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań (Tabela 39).

Tabela 39.
Charakterystyka badania raportującego użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Grupa badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Cel badania
Szende 2010	Populacja ogólna	Wielka Brytania	TTO	Pomiar wartości użyteczności związanych z ITP dla dorosłych chorych
Sanz 2011	Pacjenci z ITP	Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Francja, Holandia, Hiszpania	EQ-5D	Pomiar użyteczności związanych z ITP oraz ocena zmiany użyteczności w zależności od zmiennych tj. liczba płytek krwi czy wystąpienie epizodu krwawienia.

Odnaleziona publikacja Szende 2010 prezentuje pomiary wartości użyteczności dla dorosłych chorych z ITP w Wielkiej Brytanii. W badaniu wykorzystano algorytm TTO (metoda handlowania czasem, ang. *Time-Trade Off*). Wyniki badania zostały opracowane na podstawie odpowiedzi reprezentatywnej grupy 359 respondentów z populacji ogólnej. W publikacji wyszczególniono 6 stanów zdrowia zależnych od poziomu płytek krwi, ryzyka wystąpienia krwawienia oraz działań niepożądanych. Autorzy wyszczególnili następujące stany zdrowia:

- stan zdrowia 1 (HS1): wystarczający poziom płytek krwi, brak krwawienia,
- stan zdrowia 2 (HS2): wystarczający poziom płytek krwi, występowanie krwawienia wymagającego leczenia ambulatoryjnego,
- stan zdrowia 3 (HS3): niski poziom płytek krwi, brak krwawienia,
- stan zdrowia 4 (HS4): niski poziom płytek krwi, występowanie krwawienia wymagającego leczenia ambulatoryjnego,
- stan zdrowia 5 (HS5): krwotok śródczaszkowy,
- stan zdrowia 6 (HS6): leczenie działań niepożądanych steroidami.

Próg definiujący niski i wystarczający poziom płytek krwi określono na poziomie 50 tys./mm³. Zaprezentowane w publikacji wyniki wskazują, że chorzy z ITP doświadczają znacznie niższych wartości użyteczności w porównaniu z osobami zdrowymi.

Badanie Szende 2010 nie dostarcza wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W niniejszej analizie uwzględniono również stany zdrowia związane z wystąpieniem krwawienia z przewodu pokarmowego oraz innych krwawień. W odniesieniu do wymienionych dwóch stanów zdrowia przyjęto użyteczności dla pacjentów z chorobami układu krążenia, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego po wcześniej przeżytym udarze. Dane te pochodzą z publikacji McNamara 1997 [45]. Analogiczne podejście zastosowano we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla ROM ocenianej przez AOTMiT [30], w oryginalnym modelu, a także w analizie Lee 2013 [35] zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych oraz w analizie ekonomicznej dla ROM ocenianej przez NICE [46]. Jest więc to podejście ugruntowane, zweryfikowane zarówno przez AOTMiT, jak i NICE. Badanie McNamara 1997 było analizą ekonomiczną mającą na celu określenie opłacalności różnych strategii obrazowania serca po przeżytym przez pacjenta udarze mózgu. Analiza została przeprowadzona przy wykorzystaniu modelu Markowa. Oceniono korzyści i koszty dziewięciu strategii diagnostycznych. W modelu tym uwzględniono 5 stanów zdrowia (pierwszy udar mózgu, poprawa w ciągu miesiąca, nawrót udaru mózgu, krwawienie z przewodu pokarmowego, zgon) dla których raportowano użyteczności. Wyniki pomiaru jakości życia dla wyszczególnionych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Szende 2010 i McNamara 1997

Publikacja	Stan zdrowia	Użyteczności stanów zdrowia	Odchylenie standardowe (SD)
Szende 2010	HS1	0,863	0,15
	HS2	0,734	0,19
	HS3	0,841	0,19
	HS4	0,732	0,19
	HS5	0,038	0,46
	HS6	0,758	0,20
McNamara 1997	Krwawienie z przewodu pokarmowego	0,54	-
	Inne krwawienia	0,54	-

Odnaleziono również publikację Sanz 2011, w której raportowane były wartości użyteczności dostępne z dwóch badań klinicznych fazy 3 dla ROM (badania opisane w publikacji Kuter 2008 uwzględniające pacjentów z zachowaną śledzioną i po SPL). Dane pochodziły od 117 pacjentów przydzielonych do dwóch grup PLC oraz ROM i uzyskane zostały przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. W publikacji Sanz 2011 nie raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, jednak wartości takie w oparciu o wyniki tej publikacji zostały przedstawione i wykorzystane w odnalezionej analizie ekonomicznej Lee 2013. W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności z badania Sanz 2011 zgodnie z wynikami opublikowanymi w analizie Lee 2013 (Tabela 41).

Tabela 41.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Sanz 2011

Publikacja	Stan zdrowia	Użyteczność stanu zdrowia
Sanz 2011, Lee 2013	Wystarczający poziom płytek krwi (>50 tys./mm ³), brak krwawień	0,790
	Wystarczający poziom płytek krwi, krwawienia słabe (wymagające leczenia ambulatoryjnego, nie wymagające hospitalizacji)	0,730
	Niski poziom płytek krwi (<50 tys./mm ³), brak krwawień	0,840
	Niski poziom płytek krwi, krwawienia słabe (wymagające leczenia ambulatoryjnego, nie wymagające hospitalizacji)	0,730

W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Szende 2010 uzupełnione wartościami z publikacji McNamara 1997, natomiast wartości użyteczności z badania Sanz 2011 wykorzystano w analizie wrażliwości ze względu na mniejszą liczebność próby (117 pacjentów), zbieżność wartości z użytecznościami stanów zdrowia raportowanymi w badaniu Szende 2010 oraz fakt, iż wartości te są danymi niepublikowanymi. Ponadto wyniki badania Sanz 2011 są częściowo nieintuicyjne, jako że użyteczność dla stanu niskiego poziomu płytek krwi (<50 tys./mm³) przy jednoczesnym braku krwawień jest wyższa niż użyteczność dla wysokiego poziomu płytek krwi (>50 tys./mm³) przy jednoczesnym braku krwawień. W przypadku stanów zdrowia, dla których brak było danych w badaniu

Sanz 2011 (oraz Lee 2013), wykorzystano wartości uwzględnione w analizie podstawowej. Analogiczne podejście co do wyboru wartości do analizy podstawowej i analizy wrażliwości zostało zaprezentowane w odnalezionej analizie ekonomicznej Lee 2013.

Przyjęte wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia niniejszej analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie

Stan zdrowia w modelu	Analiza podstawowa ^a	Analiza wrażliwości ^b
Poziom płytek krwi >50 tys./mm³– odpowiedź na leczenie (dostateczny poziom płytek krwi)		
Brak krwawienia	0,863	0,790
Krwawienie słabe wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,734	0,730
Poziom płytek <50 tys./mm³– brak odpowiedzi na leczenie (niski poziom płytek krwi)		
Brak krwawienia	0,841	0,840
Krwawienie słabe wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,732	0,730
Krwotok śródczaszkowy wymagający hospitalizacji	0,038	0,038
Krwotok z przewodu pokarmowego	0,54	0,54
Inne krwawienia	0,54	0,54

a) wartości pochodzą z publikacji Szende 2010 oraz McNamara 1997

b) wartości pochodzą z publikacji Sanz 2011, wykorzystanej również w odnalezionej analizie ekonomicznej Lee 2013 oraz z publikacji McNamara 1997

3.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty terapii porównywanymi preparatami (koszty leków) oraz koszty podania, monitorowania, leczenia krwawień, koszty SPL i koszty leczenia ratunkowego oraz koszty kolejnych linii terapii.

W analizie kosztów przyjęto analogiczne założenia, jak te oceniane przez AOTMiT jako prawidłowe w analizie ekonomicznej dla ROM w leczeniu ITP po SPL [30].

3.8.1. Dawkowanie leków

3.8.1.1. Dawkowanie ROM

Do wyznaczenia kosztów stosowania ROM niezbędne było określenie dawkowania leku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla Nplate [47] określono, że początkowa dawka leku w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z ITP wynosi 1 mcg/kg mc. Lek podawany jest raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Podczas wyznaczania dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta. Cotygodniową dawkę ROM należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc do momentu, w którym pacjent osiągnie odpowiednią liczbę płytek krwi

wynoszącą ≥ 50 tys./mm³. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz ChPL poziom płytek krwi, powinien być oznaczany co tydzień, do czasu uzyskania przez pacjenta stałej liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ utrzymującej się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki. W przypadku kiedy liczba płytek krwi utrzymuje się na wymaganym poziomie, oznaczanie ich należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Maksymalna dawka ROM podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 mcg/kg mc. Schemat dostosowywania dawki ROM na podstawie liczby płytek krwi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Schemat dostosowywania dawki ROM na podstawie liczby płytek krwi – ChPL

Liczba płytek krwi	Działanie
< 50 tys./mm ³	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.
> 150 tys./mm ³ w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg/mc.
> 250 tys./mm ³	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do poziomu <50 tys./mm ³ , wznowić podawanie ROM raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc.

W celu określenia średniej dawki ROM stosowanej przez pacjentów z populacji docelowej uwzględniono dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, tj.:

- 2 badań RCT: Kuter 2008, Kuter 2010,
- 1 badania jednoramiennego będącego przedłużeniem do badań RCT Kuter 2008 oraz Kuter 2010: Kuter 2013 [34],
- 2 badań nierandomizowanych: Janssens 2015 [48], Newland 2016 [33] (badanie uwzględniające pacjentów z ITP trwającą ≤ 6 mies.).

W badaniu Kuter 2010 stosowano schemat dawkowania ROM niezgodny z ChPL (początkowa dawka wyniosła 3 mcg/kg), zatem badanie to nie zostało uwzględnione w dalszych rozważaniach. Z tego samego powodu oraz w związku z łącznym raportowaniem dawkowania dla pacjentów z zachowaną śledzioną oraz pacjentów po SPL nie uwzględniono badań Kuter 2013 i Janssens 2015.

Średnią dawkę ROM wyznaczono w oparciu o dane z badania Kuter 2008 [7]. Takie podejście pozwala na zachowanie w spójności w zakresie źródła danych dla dawkowania i prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ROM. [REDACTED]

[REDACTED]

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

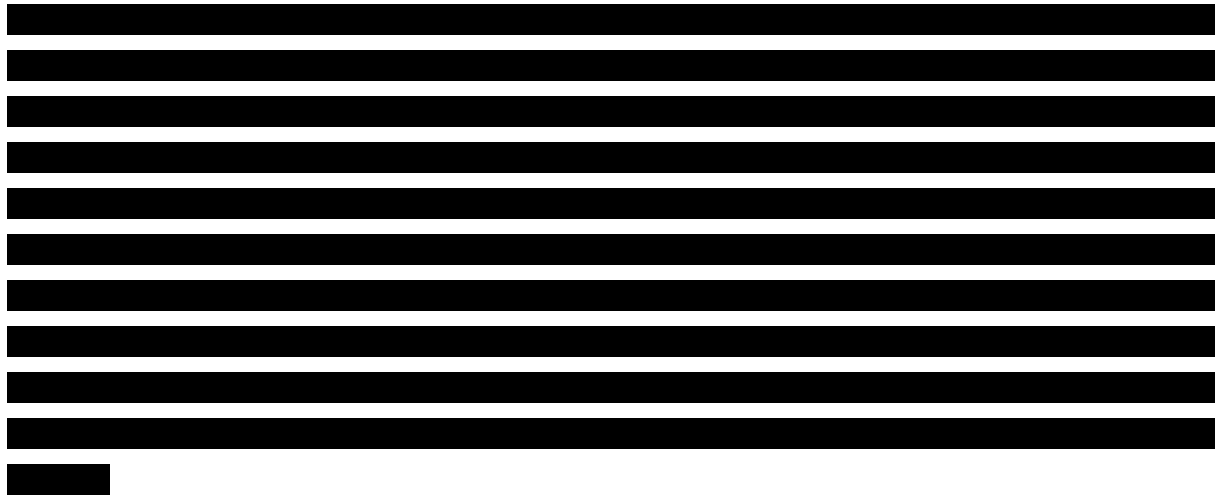
W badaniu Newland 2016 raportowano medianę dawki równą 2,6 mcg/kg. Wartość tę uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano zakres dawkowania równy $\pm 5\%$ względem dawkowania przyjętego w analizie podstawowej. Podsumowanie wariantów analizy zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Dawkowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną – dane przyjęte w analizie wrażliwości

Wariant	Dawka [mcg/kg]						
	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6	Cykl 7+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (Newland 2016)	2,60	2,60	2,60	2,60	2,60	2,60	2,60

W związku z tym, że ROM może być również stosowany jako kolejna linia leczenia u pacjentów po niepowodzeniu SPL w ramach istniejącego programu lekowego B.97, konieczne było wyznaczenie dawkowania dla tej grupy pacjentów. W tym celu wykorzystano średnie dawkowanie przyjęte we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla ROM [15]. W analizie tej wykorzystano dane dotyczące populacji dorosłych po SPL z badania Kuter 2008. [REDACTED]

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



3.8.1.2. Dawkowanie SOC

Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC określono na podstawie badań klinicznych oraz zaktualizowanych wytycznych Provan 2019 [49]. Odnaleziono również polskie zalecenia postępowania w ITP, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów z 2010 roku [50] Schematy dawkowania zaprezentowane w polskich zaleceniach są zgodne z wytycznymi Provan 2019. W niniejszej analizie wykorzystano wytyczne Provan 2019 jako najbardziej aktualne źródło danych.

Punktem wyjścia dla określenia dawkowania leków wchodzących w skład SOC w niniejszej analizie są wytyczne Provan 2019, które zostały przedstawione również w analizie problemu decyzyjnego (w rozdz. 7.2). W związku z tym, że w wytycznych zaprezentowano zakresy stosowanych dawek na potrzeby analizy niezbędne było określenie średnich wartości w ramach tych zakresów. W tym celu wykorzystano dodatkowe referencje, przy czym w pierwszej kolejności analizowano referencje z wytycznych Provan 2019 (Taylor 2019 [51]), a następnie, w przypadku braku danych o średniej dawce leków w tych referencjach, inne odnalezione w sposób niesystematyczny publikacje (Vianelli 2001 [52], Hou 2003 [53], Maloisel 2004 [54]).

Schemat dawkowania leków wchodzących w skład SOC przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47). Średnie dawki przyjęte w analizie na podstawie wytycznych Provan 2019, referencji z wytycznych oraz pozostałych źródeł zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 48).

Tabela 47.
Schemat dawkowania leków wchodzących w skład SOC na podstawie wytycznych Provan 2019

Substancja	Schemat dawkowania
Mykofenolan mofetylu	1,5-2 g/dzień przez co najmniej 12 tyg.
Cyklofosfamid	1-2 mg/kg przez co najmniej 16 tyg. (doustnie) 0,3-1,0 g/m ² co 2-4 tyg. (1-3 dawki, dożylnie)
Azatiopryna	1-2 mg/kg

Substancja	Schemat dawkowania
Cyklosporyna	5 mg/kg/dzień – przez 6 dni następnie 2,5-3 mg/kg/dzień
Winkrystyna	1-2 mg/tydzień (całkowita dawka 6 mg, dożylnie)
Danazol	200 mg 2-4 razy dziennie
Dapson	50 mg/dzień przez 1 tydzień, następnie 100 mg/dzień przez 2 mies.
RTX	375 mg/m ² co tydzień przez 4 tyg.

Tabela 48.
Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC przyjęte w analizie

Substancja	Dawka na cykl	Źródło
Cyklofosfamid	28 x 1 mg/kg (doustnie)	Provan 2019
Azatiopryna	28 x 2 mg/kg	Vianelli 2001 [52]
Cyklosporyna	28 x 3 mg/kg ^b	Provan 2019
Winkrystyna	3 x 2 mg	Provan 2019
Danazol	28 x 600 mg	Maloisel 2004 [54]
Mykofenolan mofetylu	28 x 1,5 g ^a	Hou 2003 [53], Taylor 2015 [51]
Dapson	28 x 75 mg	Provan 2019
RTX	4 x 375 mg/m ² (tylko w pierwszym cyklu)	Provan 2019

a) średnie dawka mykofenolanu mofetylu ważona czasem trwania leczenia (tyg.) – Hou 2003 b) przez pierwsze 5 dni stosuje się wyższą dawkę (5 mg/kg), dla uproszczenia przyjęto 3 mg/kg, co jest założeniem konserwatywnym

3.8.1.3. Dawkowanie ELT

Na podstawie ChPL Revolade® [55] określono, że zalecana dawka początkowa ELT wynosi 50 mg na dobę (Tabela 49). Dawkowanie ELT musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę ELT pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi ≥ 50 tys./mm³. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi.

Tabela 49.
Dawkowanie ELT

Lek	Zalecana dawka	Maksymalna dawka	Źródło
ELT	50 mg	75 mg	ChPL Revolade®

Średnią dawkę ELT pozyskano z wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ROM ocenianej przez AOTMiT [15]. Dawkę dobową określono na poziomie 52,01 mg w oparciu o analizę NICE z 2009 r. dla ELT [56]. Zakładając, że ELT podawany jest codziennie, dawka w jednym, 4-tygodniowym cyklu wynosiła 1 456,28 mg (Tabela 50).

Tabela 50.
Średnie dawkowanie ELT

Lek	Średnia dawka dobową (mg)	Średnia dawka w cyklu (mg)
ELT	52,01	1 456,28

3.8.2. Koszty leków

3.8.2.1. Koszty ROM

Obecnie ROM jest finansowany w ramach programu lekowego B.97 *Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną* i B.98 *Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną* [57].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Założono, że w przypadku objęcia refundacją ROM lek finansowany będzie w ramach osobnej, istniejącej obecnie grupy limitowej (uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na budżet w rozdz. 1.3 [9]). [REDACTED].

W poniższej tabeli (Tabela 51) przedstawiono wnioskowaną cenę produktu leczniczego Nplate®. Przy wyznaczaniu cen hurtowych brutto za opakowania ROM, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, przyjęto wartości podatku VAT i marży hurtowej na poziomie odpowiednio 8% i 5%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 51.
Wnioskowana cena ROM u pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną

Opakowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nplate®, 125 mcg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nplate®, 250 mcg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W badaniach Kuter 2008a [7] i Kuter 2010 [11] w grupie badanej dopuszczalne było stosowanie dodatkowo terapii standardowej, w związku z tym w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym w ramach kosztu ROM uwzględniono koszt SOC (Scenariusz Koszt_ROM). Koszty SOC przedstawiono w rozdz. 3.8.2.2.

Na potrzeby uwzględnienia kosztu stosowania ROM w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po niepowodzeniu SPL (w obecnie refundowanym wskazaniu w ramach programu B.97) konieczne było aktualnych rzeczywistych kosztów terapii ROM. [REDACTED]

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Ilość opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mcg
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia ważona cena					[REDACTED]

W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące ceny ROM przyjęte w analizie (Tabela 53).

Tabela 53.
Cena ROM – dane przyjęte w analizie

Opakowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nplate®, 125 mcg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nplate®, 250 mcg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.8.2.2. Koszty SOC

Na potrzeby oszacowania kosztów leków wchodzących w skład SOC ceny opakowań zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia MZ [57] (poza RTX i dapsonem), a następnie określono średnie koszty jednostkowe dla każdej z uwzględnionych substancji z uwzględnieniem wielkości sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie od lipca 2020 roku do czerwca 2021 roku (dane pozyskano z IkarPro [64]).

W ramach analizy wrażliwości koszty leków wchodzących w skład SOC (poza RTX i dapsonem) oszacowano na podstawie danych dotyczących rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ.

Rzeczywiste koszty leków oszacowano na podstawie danych NFZ o wielkości sprzedaży i kwocie refundacji w okresie od lipca 2020 roku do czerwca 2021 roku zaczerpniętych z serwisu IkarPro.

W związku z faktem, że RTX finansowany jest w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w analizie założono, że jego koszt będzie taki sam, jak koszt RTX refundowanego w ramach chemioterapii. Rzeczywisty koszt RTX pozyskano z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. [65], zgodnie z którym cena RTX za mg substancji wynosiła w lipcu 2021 roku 3,31 zł. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ cena za mg RTX jest wyższa niż cena rzeczywista i wynosi w zależności od opakowania od 5,44 zł do 6,04 zł. W niniejszej analizie uwzględniono realny koszt jednostkowy RTX pochodzący z najbardziej aktualnych danych DGL.

W analizie konieczne było również określenie kosztu dapsonu wchodzącego w skład SOC. Terapia dapsonem jest możliwa w ramach importu docelowego. Koszt jednostkowy pozyskano z opracowania AOTMiT wykonanego na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację dla produktu leczniczego Disulone® [66]. Zgodnie z danymi z opracowania AOTMiT w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań, rozpatrzono pozytywnie na łączną kwotę 58 560,00 zł (461 opakowań), co oznacza, że koszt jednego opakowania produktu leczniczego Disulone (100 tabletek po 100 mg) wynosi 127,03 zł.

Koszty leków wchodzących w skład SOC uwzględnione w analizie zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.
Koszty leków wchodzących w skład SOC – analiza podstawowa

Substancja	Cena za mg		Koszt za cykl	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Mykofenolan mofetylu	0,003 zł	0,001 zł	124,78 zł	176,01 zł
Cyklofosfamid	0,034 zł	0,001 zł	71,87 zł	74,58 zł
Azatiopryna	0,010 zł	0,001 zł	41,59 zł	47,67 zł
Cyklosporyna	0,053 zł	0,002 zł	336,07 zł	346,25 zł
Winkrystyna	26,08 zł	0 zł	156,48 zł	156,48 zł
Danazol	0,009 zł	0,0002 zł	153,96 zł	156,95 zł
RTX	3,31 zł	0 zł	1. cykl: 9 221,41 zł, kolejne cykle: 0 zł	1. cykl: 9 221,41 zł, kolejne cykle: 0 zł
Dapson	0,013 zł	0 zł	26,68 zł	26,68 zł

Tabela 55.
Koszty leków wchodzących w skład SOC – analiza wrażliwości (Scenariusz Koszty_SOC)

Substancja	Cena za mg		Koszt za cykl	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Mykofenolan mofetylu	0,003 zł	0,001 zł	125,72 zł	176,95 zł
Cyklofosfamid	0,035 zł	0,001 zł	73,34 zł	76,05 zł
Azatiopryna	0,010 zł	0,001 zł	41,73 zł	47,80 zł
Cyklosporyna	0,053 zł	0,002 zł	336,12 zł	346,30 zł
Winkrystyna	25,13 zł	0 zł	150,80 zł	150,80 zł
Danazol	0,009 zł	0,0002 zł	153,81 zł	156,80 zł
RTX	3,31 zł	0 zł	1. cykl: 9 221,41 zł, kolejne cykle: 0 zł	1. cykl: 9 221,41 zł, kolejne cykle: 0 zł
Dapson	0,013 zł	0 zł	26,68 zł	26,68 zł

Na podstawie kosztów poszczególnych substancji oraz przyjętych udziałów w ramach SOC (por. rozdz. 2.4) oszacowano średni koszt SOC na cykl. W poniższej tabeli (Tabela 56) zestawiono koszty z uwzględnieniem udziałów poszczególnych leków przyjęte w analizie podstawowej, natomiast w kolejnej tabeli (Tabela 57) zestawiono średnie koszty SOC w poszczególnych wariantach analizy (w zależności od przyjętych udziałów leków, por. rozdz. 2.4).

Tabela 56.
Koszty SOC uwzględnione w analizie – analiza podstawowa

Substancja	Udział	Koszt za cykl	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Brak leczenia	47,6%	0 zł	0 zł
Mykofenolan mofetylu	0,2%	124,78 zł	176,01 zł
Cyklofosfamid	0,0%	71,87 zł	74,58 zł
Azatiopryna	17,4%	41,59 zł	47,67 zł
Cyklosporyna	0,0%	336,07 zł	346,25 zł
Winkrystyna	7,4%	156,48 zł	156,48 zł
Danazol	25,2%	153,96 zł	156,95 zł
RTX	2,1%	1. cykl: 9 221,41 zł, kolejne cykle: 0 zł	1. cykl: 9 419,47 zł, kolejne cykle: 0 zł
Dapson	0,0%	26,68 zł	26,68 zł
Średnia		1. cykl: 254,33 zł, kolejne cykle: 57,92 zł	1. cykl: 256,22 zł, kolejne cykle: 59,81 zł

Tabela 57.
Koszty SOC uwzględnione w analizie

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Analiza podstawowa	1. cykl: 254,33 zł, kolejne cykle: 57,92 zł	1. cykl: 256,22 zł, kolejne cykle: 59,81 zł
Scenariusz Koszty_SOC	1. cykl: 253,89 zł, kolejne cykle: 57,48 zł	1. cykl: 255,79 zł, kolejne cykle: 59,38 zł
Scenariusz Udziały_SOC_1	1. cykl: 485,54 zł, kolejne cykle: 110,57 zł	1. cykl: 489,16 zł, kolejne cykle: 114,19 zł
Scenariusz Udziały_SOC_2	1. cykl: 2 859,09 zł, kolejne cykle: 26,30 zł	1. cykl: 2 860,55 zł, kolejne cykle: 27,76 zł
Scenariusz Udziały_SOC_3	1. cykl: 663,46 zł, kolejne cykle: 59,68 zł	1. cykl: 668,25 zł, kolejne cykle: 64,47 zł
Scenariusz Udziały_SOC_4	1. cykl: 1 904,40 zł, kolejne cykle: 60,12 zł	1. cykl: 1 906,12 zł, kolejne cykle: 61,83 zł
Scenariusz Udziały_SOC_5	26,68 zł	26,68 zł
Scenariusz Udziały_SOC_6	156,48 zł	156,48 zł

3.8.2.3. Koszty ELT

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ [57] cena zbytu netto opakowania 28 tabl. 50 mg ELT wynosi 6 436,45 zł, natomiast cena opakowania 28 tabl. 25 mg wynosi 3 128,23 zł (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszty ELT

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Revolade®, 50 mg	6 436,45 zł	6 758,27 zł	6 758,27 zł
Revalde®, 25 mg	3 128,23 zł	3 379,14 zł	3 379,14 zł

[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 text block]

3.8.3. Koszty podania leków

3.8.3.1. ROM

W analizie podstawowej przyjęto, że podanie ROM odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego*. Koszt świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 162/2019/DGL Prezesa NFZ [73] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt podania ROM

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.08.07.0000004	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

[Redacted text block]

3.8.3.2. SOC

W analizie przyjęto zerowy koszt podania leków wchodzących w skład SOC. Większość leków znajduje się na wykazie otwartym i nie generuje tym samym dodatkowych kosztów związanych z podaniem. Wyjątek stanowią winkrystyna i RTX podawane w warunkach szpitalnych. W przypadku tych substancji przyjęto, że podanie realizowane jest w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 133/2021/DGL Prezesa NFZ [74]. Zgodnie z przyjętym schematem dawkowania przyjęto, że RTX

podawany jest w ramach 4 wlewów w pierwszym cyklu, natomiast podanie winkrystyny realizowane jest w trakcie 3 kolejnych dni hospitalizacji, raz na 4-tygodniowy cykl leczenia.

Tabela 61.
Koszt podania winkrystyny i RTX

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Substancja	Liczba świadczeń	Koszt świadczenia/cykl ^a
5.30.00.0000011	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686 ^b	RTX	4 podania w 1 cyklu	2 744 zł w 1 cyklu, 0 zł w kolejnych cyklach
			winkrystyna	3 podania na cykl	2 058 zł/cykl

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł,

b) wartość za osobodzień do 3 dni hospitalizacji

3.8.3.3. ELT

W analizie przyjęto zerowy koszt podania ELT. Wizyty dotyczące weryfikacji dawki pod kątem uzyskania odpowiedzi oraz związane z przepisaniem leków uwzględnione zostały w koszcie monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.97 pacjenci mają wykonywaną cotygodniową morfologię krwi (przez co najmniej 4 tygodnie) w celu monitorowania poziomu płytek krwi, w ramach której nastąpić może dostosowywanie dawkowania ELT. Ponadto w późniejszym okresie, po uzyskaniu stabilnej liczby płytek krwi, pacjent ma wykonywana morfologię co 1 miesiąc, w ramach której może odbyć się przepisanie leku.

3.8.4. Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Zgodnie z zapisami w projekcie programu lekowego pacjenci leczeni z wykorzystaniem ROM we wnioskowanym wskazaniu będą mieli wykonywany taki sam zestaw badań diagnostycznych, co chorzy z ITP obecnie leczeni z wykorzystaniem ROM w ramach programu B.97. W związku z powyższym jako koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla ROM przyjęto ryczałt dla świadczenia *diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotna małopłytkowość immunologiczną*. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 162/2019/DGL Prezesa NFZ i przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 62). Ten sam koszt przyjęto dla monitorowania leczenia ROM i ELT u pacjentów po niepowodzeniu SPL.

Tabela 62.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.08.08.0000107	Diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną	1718	1 718 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

W przypadku pacjentów stosujących SOC założono, że monitorowanie leczenia ograniczać się będzie w ramach jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie. Założenie to zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla ELT ocenianej przez AOTMiT [41], w której opierano się na wynikach ankiety

przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów. Przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę). Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ i zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności SOC

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba świadczeń na cykl	Koszt świadczenia ^a
W11	5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1	44 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

3.8.5. Koszty leczenia krwawień

W analizie uwzględniono dwa rodzaje krwawień:

- poważne krwawienia wymagające hospitalizacji,
- słabe krwawienia niewymagające hospitalizacji.

Poważne krwawienia zostały dodatkowo podzielone na:

- krwotok śródmózgowy,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- inne krwawienia wymagające hospitalizacji.

Założenia do obliczeń dotyczące wykorzystania zasobów niezbędnych do wykonania świadczeń związanych z leczeniem krwawień pozyskano z poprzedniej analizy ekonomicznej dla ROM ocenianej przez AOTMiT, gdzie zostały one pozytywnie zweryfikowane przez Analityków AOTMiT [15].

3.8.5.1. Krwotok śródmózgowy

Przyjęto, że koszt leczenia krwotoku śródczaszkowego będzie rozliczany w ramach grupy JGP: A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu >7 dni w oddziale udarowym. Koszt świadczenia pozyskano z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu Obwieszczenie Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ [75] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszt leczenia krwawień – krwotok śródczaszkowy

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.51.01.0001048	A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	9080	9 080 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

W analizie przyjęto również, że kontrola stanu zdrowia chorego odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni neurologicznej raz w miesiącu przez pół roku (założenie analogiczne do założenia z wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ROM [30]). Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [76] (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszt kontroli stanu zdrowia chorego po przebytych krwotoku śródmózgowym

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba świadczeń	Koszt świadczenia ^a
W11	5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	6	264 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

Oszacowany całkowity koszt leczenia krwotoku śródmózgowego u pacjentów z ITP wynosi 9 344 zł (Tabela 66).

Tabela 66.
Całkowity koszt leczenia krwawień – krwotok śródmózgowy

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	9 080
5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	264
Suma		9 344

3.8.5.2. Krwawienie z przewodu pokarmowego

Założono, że czas hospitalizacji pacjentów z ITP, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, przekracza okres 10 dni (założenie analogiczne do założenia z wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ROM). W związku z tym hospitalizacja związana z krwawieniem z przewodu pokarmowego rozliczana będzie w ramach grupy JGP: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni. Koszt świadczenia pozyskano z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ [75] i przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt leczenia krwawień – krwawienie z przewodu pokarmowego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia [zł]*
5.51.01.0016005	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	9862	9 862

*przyjęto, że 1pkt=1zł

Ponadto założono, że kontrola stanu chorego, u którego doszło do krwawienia z przewodu pokarmowego, odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej raz w miesiącu przez pół roku, a następnie raz na dwa miesiące przez kolejne pół

roku (założenie analogiczne do założeń we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla ROM). Łączna liczba wizyt związanych z kontrolą stanu chorego wynosi 9. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ i przedstawiono w tabeli (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt kontroli stanu zdrowia chorego po przebytych krwawieniach z przewodu pokarmowego

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba świadczeń	Koszt świadczenia ^a
W11	5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	9	396

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

Oszacowany całkowity koszt leczenia krwotoku z przewodu pokarmowego u pacjentów z ITP wynosi 10 258 zł (Tabela 69).

Tabela 69.
Całkowity koszt leczenia krwawień - krwawienie z przewodu pokarmowego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	9 862
5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	396
Suma		10 258

3.8.5.3. Inne krwawienia wymagające hospitalizacji

Założono, że w przypadku wystąpienia innych krwawień wymagających hospitalizacji u pacjentów z ITP rozliczane będzie świadczenie w ramach grupy JGP: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni (Tabela 70).

Tabela 70.
Koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.51.01.0016005	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	3838	9 862 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

Dodatkowo przyjęto koszt kontroli stanu chorego, która odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po hospitalizacji, a następnie raz w miesiącu przez okres jednego roku (założenie analogiczne do założenia z wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ROM). Całkowita liczba wizyt w ciągu 12 miesięcy wynosić będzie 16. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ. Koszt kontroli stanu chorego po wystąpieniu innych krwawień wymagających hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszt kontroli stanu zdrowia chorego po przebytych innych krwawieniach wymagających hospitalizacji

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba świadczeń	Koszt świadczenia ^a
W11	5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	16	704

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

Oszacowany całkowity koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji u pacjentów z ITP wynosi 10 566 zł (Tabela 72).

Tabela 72.
Całkowity koszt leczenia krwawień - inne krwawienia wymagające hospitalizacji

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	9 862
5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	704
Suma		10 566

3.8.5.4. Słabe krwawienia niewymagające hospitalizacji

Zgodnie z założeniami wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ROM przyjęto, że słabe krwawienia u pacjentów z ITP, które nie wymagają hospitalizacji, leczone będą w ramach dwóch wizyt specjalistycznych 1-go typu w poradni hematologicznej. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszt leczenia słabych krwawień niewymagających hospitalizacji

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba świadczeń	Koszt świadczenia ^a
W11	5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	2	88 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

3.8.5.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono sumaryczne koszty leczenia poszczególnych rodzajów krwawień (Tabela 74).

Tabela 74.
Całkowite koszty poszczególnych rodzajów krwawień

Rodzaj krwawienia	Całkowity koszt leczenia	Źródło
Krwotok śródmózgowy	9 344 zł	Tabela 66
Krwawienie z przewodu pokarmowego	10 258 zł	Tabela 69
Inne krwawienia wymagające hospitalizacji	10 566 zł	Tabela 72

Rodzaj krwawienia	Całkowity koszt leczenia	Źródło
Słabe krwawienia niewymagające hospitalizacji	88 zł	Tabela 73

3.8.5.6. Koszt SPL

W związku z tym hospitalizacja związana ze SPL rozliczana będzie po zakwalifikowaniu pacjenta do grupy JGP: G42 Zabiegi śledziony. Koszt świadczenia pozyskano z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ [75] (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt SPL

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.51.01.0007042	G42 Zabiegi śledziony	6200	6 200 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

3.8.6. Koszty leczenia ratunkowego

Koszt leczenia ratunkowego określony został na podstawie danych przedstawionych we wcześniej ocenianych przez AOTMiT analizach ekonomicznych dla ROM [30] oraz ELT [41]. W ramach leczenia ratunkowego u pacjentów z ITP stosowane są:

- IVIG,
- GKS.

W analizie przyjęto, że koszt podania IVIG rozliczany będzie w ramach świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin*. Koszt świadczenia, podczas którego wykonuje się przetoczenie immunoglobulin, wynosi 215,40 zł za każdy 1 gram IVIG. Wartość świadczenia zaczerpnięto z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ [75]. W poniższej tabeli zaprezentowano koszt jednostkowy świadczenia (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszt przetoczenia immunoglobulin

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczenia immunoglobulin	215,4	215,4 zł

a) za każdy 1 g immunoglobulin

W związku z tym, że koszt świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* uzależniony jest od liczby zużytych gram IVIG, niezbędne było określenie dawkowania IVIG u pacjentów z ITP. Dawkowanie określono na podstawie badań cytowanych w wytycznych Provan 2019. Zalecaną dawką IVIG w stanach nagłych jest 1 g/kg przez 2 dni lub 0,4 g/kg przez 5 dni (Tabela 77).

Tabela 77.
Dawkowanie IVIG na podstawie badań i wytycznych Provan 2019

Interwencja	Dawkowanie	Czas podania (dni)	Źródło
IVIG	0,4 g/kg	5	Provan 2019 [49], Colovic 2003 [24], Unsal 2004 [20], Kovaleva 2016 [77]
	1 g/kg	2	

W analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę IVIG wynikającą z przedstawionych schematów dawkowania przy uwzględnieniu przyjętej w analizie średniej masy ciała wynosić (75,6 kg, por. rozdz. 3.1). Dawkowanie IVIG stosowanych w leczeniu ratunkowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 78).

Tabela 78.
Dawkowanie IVIG - analiza podstawowa

Lek	Dawkowanie	Czas podania (dni)	Średnia dawka na kg m.c.	Średnia masa ciała	Średnia dawka
IVIG	0,4 g/kg	5	2 g/kg	75,6 kg	151,2 g
	1 g/kg	2			

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne dawkowanie IVIG, które zostało przyjęte na podstawie ChPL dla Ig VENA 50 g/l [78]. Zgodnie z ChPL, w leczeniu ITP należy stosować dawkę 0,8 – 1 g/kg pierwszego dnia, którą można jednorazowo powtórzyć w ciągu 3 dni, lub 0,4 g/kg dziennie przez 2-5 dni. Leczenie można powtórzyć, jeśli nastąpi nawrót choroby. W ramach analizy wrażliwości testowano podejście, w którym dawkowanie przyjęto w oparciu o schematy przedstawione w Tabeli 78 (średnia arytmetyczna z dopuszczalnych schematów). Przyjęte w ramach analizy wrażliwości dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.
Dawkowanie IVIG – analiza wrażliwości

Lek	Dawkowanie	Czas podania (dni)	Dawka na kg mc	Średnia dawka na kg mc	Średnia masa ciała	Średnia dawka	Źródło
IVIG	0,4 g/kg	2	0,8	1,38 g/kg	75,6 kg	103,95 g	ChPL Ig VENA
	0,4 g/kg	3	1,2				
	0,4 g/kg	4	1,6				
	0,4 g/kg	5	2,0				
	0,8 g/kg	1	0,8				
	0,8 g/kg	2	1,6				
	1 g/kg	1	1				
	1 g/kg	2	2				

Całkowity koszt świadczenia *Leczenie przetoczenia immunoglobulin* dla pacjentów z ITP przyjęty w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.
Całkowity koszt świadczenia – leczenie przetoczeniami IVIG, analiza podstawowa

Wariant	Koszt świadczenia [zł]	Średnia dawka IVIG [g]	Całkowity koszt świadczenia
Analiza podstawowa	215,4 ^a	151,2	32 568,48 zł
Analiza wrażliwości		103,95	22 390,83 zł

a) za każdy 1g immunoglobulin

Przyjęto, że podanie IVIG odbywać się będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin*. Koszt świadczenia zaczerpnięto z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 81).

Tabela 81.
Koszt podania IVIG

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	270 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

W obliczeniach uwzględniono również koszt podania dożylnych GKS. Przyjęto, że są one podawane w ramach hospitalizacji rozliczanej jako grupa S06 – *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia*, której koszt zaczerpnięto z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ (Tabela 82).

Tabela 82.
Koszt podania GKS

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.51.01.0016006	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	2988	2 988 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

Dla określenia kosztów monitorowania w przypadku leczenia ratunkowego, przyjęto dane uwzględnione we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla ROM [15]. Założono, że monitorowanie i ocena skuteczności leczenia obejmować będzie wykonanie czterech testów laboratoryjnych, co 4 tygodnie w ramach dwóch wizyt specjalistycznych 2-go typu w poradni hematologicznej. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [76] (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia ratunkowego

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba świadczeń na cykl	Koszt świadczenia ^a
W12	5.30.00.0000012	W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	2	150 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

3.8.7. Koszty kolejnych linii

W ramach kolejnych linii leczenia uwzględniono możliwość leczenia SOC, dla którego przyjęto takie same udziały leków, jak w przypadku SOC uwzględnionego jako komparator (por. rozdz. 3.6). W konsekwencji, koszt SOC stosowanego w kolejnych liniach jest zgodny z oszacowaniem przedstawionym w rozdz. 3.8.2.2.

W przypadku niepowodzenia SPL w ramach kolejnych linii pacjenci stosują ROM lub ELT w ramach programu lekowego (por. rozdz. 3.6). Koszt stosowana ROM i ELT określono na podstawie przyjętych założeń dotyczących dawkowania (por. rozdz. 3.8.1) oraz cen uzyskanych z przetargów szpitalnych na zakup tych leków (por. rozdz. 3.8.2.1 i 3.8.2.3), a także stosownych założeń odnośnie do podania i monitorowania leczenia (rozdz. 3.8.3 i 3.8.4).

4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 84.
Wyniki oceny klinicznej

Kategoria	ROM	SOC	ROM vs SOC
QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 97.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość w analizie podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości		Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (dożywni)			Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		Rozdz. 2.10
Udziały_SOC_1		Badanie PLATE		
Udziały_SOC_2		Brak leczenia – Kuter 2008, pozostałe terapie – Christiansen 2019		
Udziały_SOC_3	Skład SOC (brak leczenia – Kuter 2008, pozostałe terapie - badanie PLATE)	Brak leczenia - Kuter 2008, pozostałe terapie – równomierny rozkład		Rozdz. 2.4
Udziały_SOC_4		Kuter 2010		
Udziały_SOC_5		100% dapson (najtańsza substancja w SOC)		
Udziały_SOC_6		100% winkrystyna (najdroższa substancja w SOC)		
Masa_1	Masa ciała (Kuter 2008 – średnia masa ciała w grupie z zachowaną śledziona)	Średnia masa ciała obliczona na podstawie badania ankietowego „Waga i nadwaga Polaków”		Rozdz. 3.1
Masa_2		Kuter 2008 - mediana masy ciała w grupie ROM		
Masa_3		Kuter 2008 – mediana masy ciała w grupie PLC		
Util	Wartości użyteczności stanów zdrowia (Szende 2010)	Sanz 2011		Rozdz. 3.7
Dawka_Rom_1	Średnia dawka ROM przed SPL (dane z badania Kuter 2008)	Dane z badania Kuter 2008 -5%		Rozdz. 3.8.1.1
Dawka_Rom_2		Dane z badania Kuter 2008 +5%		
Dawka_Rom_3		Dane z badania Newland 2016		
Dawka_IV IG	Dawkowanie IVIG (2 x 1 g/kg)	1 x 1,38 g/kg (ChPL Ig VENA)		Rozdz. 3.8.6

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość w analizie podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości		Uzasadnienie zakresu zmienności
Linie_1	Liczba kolejnych linii SOC (1)	0		Rozdz. 3.6
Linie_2		2		
				Rozdz. 3.6
CzasODP_1	Czas utrzymywania się odpowiedzi dla ROM (na podstawie krzywej log-normalnej)	Na podstawie krzywej We bulla		Rozdz. 3.2.4.1
CzasODP_2		Na podstawie krzywej wykładniczej		
CzasODP_SOC	Czas utrzymywania się odpowiedzi dla SOC			Rozdz. 3.2.4.1
Remisja_1	Możliwość wystąpienia remisji podczas leczenia ROM (uwzględniona, 6%)	Uwzględniona (32%)		Rozdz. 3.2.2
Remisja_2		Nieuwzględniona		
RemisjaCzas_1	Czas do uzyskania remisji (9 miesięcy)	6 miesięcy		Rozdz. 3.2.2
RemisjaCzas_2		12 miesięcy		
Krwawienia	Ryzyko wystąpienia krwawienia po wyczerpaniu opcji farmakoterapii (pozostaje niezmiennie)	Dwukrotnie wyższe		Rozdz. 3.3.2
Rescue	Prawdopodobieństwo zastosowania leczenia ratunkowego (Weitz 2012 + korekta dot. PKB per capita)	Weitz 2012 (bez korekty)		Rozdz. 3.3.3
Mort	Śmiertelność naturalna (dane za 2020 rok)	Dane za 2019 rok		Rozdz. 3.4.3
				Rozdz. 3.8.1.1
Koszty_SOC	Koszty leków stosowanych w ramach SOC (na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ)	Na podstawie danych NFZ o wielkości sprzedaży i kwocie refundacji		Rozdz. 3.8.2.2
Koszt_ROM	Koszt ROM (uwzględniony jedynie koszt ROM)	Uwzględnienie kosztu SOC w ramach kosztu ROM		Rozdz. 3.8.2.1

5.2. Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Walidacja

6.1. 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.

6.2. Walidacja konwergencji

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

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy (dane w LY lub QALY) 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 wyniku przeszukania odnaleziono 13 analiz ekonomicznych.:

- 4 opracowania dla ROM w porównaniu z SOC lub ELT (Allen 2016 [80], Lee 2013 [35], NICE 2012 [16], Tremblay 2017 [81]) oraz 1 analizę dla porównania ROM + SOC vs SOC (NICE 2008 [46]), w których przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY lub LY dla ROM i SOC,
- 1 opracowanie dla ROM (SMC 2009 [82]), w którym prezentowano inkrementalne wyniki QALY,
- 7 analiz (Tremblay 2018 [83], Mowatt 2009 [84], Brezina 2014 [85], Brosa 2010 [86], Arocho 2011 [87], Chiche 2011 [88], PBAC 2010 [89]), w których raportowano jedynie wyniki powiązane z kosztami (koszty, współczynniki ICUR/ICER lub koszty uzyskania odpowiedzi).

W ramach walidacji konwergencji uwzględniono jedynie analizy, w których raportowano wyniki w zakresie efektów zdrowotnych (QALY), natomiast pominięto te, w których przedstawiono jedynie wyniki kosztowe, gdyż takie wyniki nie mogą zostać przeniesione na polskie warunki, ze względu na różnice w organizacji systemu opieki zdrowotnej i wycenie świadczeń. W konsekwencji w ramach walidacji uwzględniono 5 analiz ekonomicznych. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia analiz włączonych do walidacji konwergencji oraz niniejszej analizy.

Tabela 104.
Zestawienie założeń analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	Allen 2016 [80]	Lee 2013 [35]	NICE 2012 [16] (analiza dla ELT)	NICE 2008 [46] (analiza dla ROM)	SMC 2009 [82]	Niniejsza analiza
Populacja	Pacjenci z ITP po zabiegu SPL oporni na inne leczenie (GKS, IVIG) Pacjenci z zachowaną śledzioną oporni na inne leczenie (GKS, IVIG)	Dorośli pacjenci z ITP po SPL oporni na leczenie GKS i IVIG oraz pacjenci z zachowaną śledzioną u których ROM jest lekiem drugiego rzutu	Dorośli pacjenci z ITP bez przebytego zabiegu SPL	Dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na GKS i IVIG oraz pacjenci u których SPL jest przeciwwskazana	Pacjenci z ITP po SPL oporni na inne leczenie (GKS, IVIG) oraz pacjenci z zachowaną śledzioną	Dorośli pacjenci z ITP z brakiem odpowiedzi na GKS lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/ przeciwwskazaniem do zastosowania GKS oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię
Interwencja	ELT	ROM	ELT	SOC + ROM	ROM	ROM
Komparator	ROM	SOC (RTX)	ROM, SOC	SOC	SOC	SOC
Stopa dyskontowa	3,5%	4%	3,5%	3,5%	-	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne
Horyzont czasowy	dożywotni	dożywotni	dożywotni	dożywotni	-	dożywotni
Użyteczności stanów zdrowia	Szende 2010	Szende 2010	Szende 2010	Amgen UK ITP TTO utility study	Study in UK members of the public	Szende 2010
Podwojenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień u pacjentów, którzy wyczerпали wszystkie dostępne opcje terapeutyczne	Tak	-	Tak	Tak	-	Tak
Uwzględnienie ELT po niepowodzeniu ROM oraz ELT i ROM po SOC	-	Nie	-	Nie	-	Tak

[Redacted text block]

6.3. 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 toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie ROM ze środków publicznych pozwoliłoby na skuteczne leczenie pacjentów z ITP nieodpowiadających na inne terapie i umożliwiłoby ograniczenie zużycia IVIG, co przełożyłoby się na uzyskanie istotnych oszczędności dla NFZ w zakresie ich refundacji, a ponadto zabezpieczyłoby pacjentów przed obserwowanymi cyklicznie niedoborami tego preparatu. Ponadto, finansowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną pozwoli na uniknięcie SPL i długofalowych powikłań z nią związanych oraz istotnie zwiększy szansę pacjentów na uzyskanie remisji niewymagającej leczenia, co ma istotne znaczenie zarówno z perspektywy chorego, jak i z perspektywy płatnika, ponieważ pozwala niemal całkowicie zredukować koszty leczenia pacjenta, gdy wymagane jest tylko jego monitorowanie.

8. Ograniczenia

- Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład SOC oszacowano na podstawie badań PLATE (Zawilska 2009) oraz Kuter 2010. Brak jest bardziej aktualnych danych. Ponadto w celu zachowania spójności kosztów z danymi dotyczącymi efektywności dla SOC, założono, że 48% pacjentów w tym ramieniu nie stosuje leczenia, co nie jest jednak zgodne z praktyką kliniczną. W ramach analizy wrażliwości, w scenariuszach *Udziały SOC_1*, *Udziały SOC_2*, *Udziały SOC_3*, *Udziały SOC_4*, *Udziały SOC_5*, *Udziały SOC_6* przeanalizowano wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy.
- Średni czas trwania odpowiedzi dla ROM estymowano na podstawie ekstrapolacji krzywej utrzymywania się odpowiedzi w badaniu Kuter 2013. Ekstrapolacja na dożywotni horyzont obciążona jest niepewnością. Dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne krzywe parametryczne dla tego parametru. Zmiana krzywej parametrycznej ma niewielki wpływ na wyniki oraz nie zmienia wnioskowania o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.
- Ze względu na strukturę modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie jest stałe w czasie.
- Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi (średni czas trwania odpowiedzi) na leczenie SOC określono przy uwzględnieniu parametru RR dla niepowodzenia terapii na podstawie badania Kuter 2010 o okresie obserwacji równym 1 rok. Brak jest danych pozwalających określić relację między ROM i SOC w zakresie trwania odpowiedzi w długim horyzoncie. Przyjęty czas trwania odpowiedzi dla SOC wydaje się konserwatywny w świetle założeń przyjętych dla leków będących składowymi SOC w innych analizach ekonomicznych.
- W analizie przyjęto, że średni czas do uzyskania remisji wynosi 9 cykli na podstawie badania Kuter 2019, w którym odsetek pacjentów uzyskujących remisję analizowano w odniesieniu do pacjentów, którzy pozostawali w badaniu przez co najmniej 9 miesięcy. Brak jest bardziej precyzyjnych danych w zakresie tego parametru. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy.
- Częstość stosowania leczenia ratunkowego na cykl (przez pacjentów z liczbą płytek poniżej 50 tys./mm³) określono na podstawie danych z badania Weitz 2012 skorygowanych ze względu na relację względem PKB per capita. Brak jest danych pozwalających określić częstość stosowania oraz udział poszczególnych interwencji w ramach leczenia ratunkowego w Polsce. W konsekwencji, analizując podejście zastosowane we wcześniejszych analizach ekonomicznych dla ITP ocenianych przez NICE i AOTMiT, wydaje się, że odniesienie częstości stosowania takiego leczenia do wielkości PKB per capita stanowi możliwie najbardziej wiarygodne podejście w kontekście braku alternatywnych danych. Zastosowane podejście jest

konserwatywne w stosunku do podejścia uwzględnionego w oryginalnym modelu (nieuwzględniającego powiązania częstości leczenia ratunkowego z PKB per capita).

- Z uwagi na zapis projektu programu lekowego pacjent jest wyłączany z programu m.in. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ROM pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia. W konsekwencji, biorąc pod uwagę schemat dawkowania ROM, zanim zostanie spełnione wyżej wymienione kryterium wykluczenia, minie co najmniej 13 tygodni stosowania ROM (por. rozdz. 3.2.4.1). W analizie założono, że przez pierwsze 4 cykle pacjenci nie przerywają leczenia ROM (z wyjątkiem zgonów). Założenie to stanowi podejście konserwatywne, gdyż w praktyce pacjenci mogą przerwać leczenie wcześniej ze względu na spełnienie innego z kryteriów wykluczenia.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ROM w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania GKS oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych, zgodnych z polskim otoczeniem refundacyjnym i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

Efektywność terapii określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej, uwzględniając w pierwszej kolejności wyniki badań randomizowanych. Na podstawie badań RCT określono prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (Kuter 2008), relację względną dla czasu utrzymywania się odpowiedzi i prawdopodobieństwo SPL (Kuter 2010). Dane dotyczące utrzymywania się odpowiedzi, ze względu na charakter tego parametru (parametr długoterminowy), zaczerpnięto z badania stanowiącego przedłużenie badań RCT (Kuter 2013). Ponadto uwzględniono możliwość wystąpienia remisji podczas leczenia ROM, przy czym jedynym dostępnym źródłem było w tym przypadku badanie stanowiące analizę zbiorczą 9 badań klinicznych (w tym badań RCT, Kuter 2019). W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień i leczenia ratunkowego uwzględniono ponownie dane z badania RCT (publikacja Weitz 2012 do badania Kuter 2008), przy czym parametrów tych nie analizowano dla poszczególnych interwencji, ale w odniesieniu do poziomu płytek krwi. Oznacza to, że różnice w efektywności terapii w tym zakresie uwzględniono w sposób pośredni (w odniesieniu do różnicy w zakresie uzyskania i utrzymania odpowiedzi, tj. liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3).

W celu zachowania spójności w zakresie doboru źródeł danych charakterystyki początkowe pacjentów oraz dawkowanie ROM określono również na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (jako główne źródło danych wybrano badanie Kuter 2008). Dawkowanie ROM dostosowywane jest w zależności od liczby płytek krwi - w konsekwencji konieczne było przyjęcie uśrednionych wartości dawki na pacjenta. W analizie wrażliwości testowano minimalny i maksymalny wariant dawkowania określony na podstawie badań klinicznych. Należy przy tym mieć na uwadze, że chociaż dopuszczalny w ChPL zakres dawek wynosi od 1 do 10 mcg/kg, to skrajne dawki stosowane będą jedynie przez nieliczną grupę pacjentów, zatem nie byłoby zasadne testowanie wariantów skrajnych w analizie wrażliwości. Tego rodzaju analiza nie byłaby reprezentatywna dla całej populacji docelowej, a takie wielkości dawki byłyby niespójne z założeniami dotyczącymi efektywności terapii ROM oraz dotychczasowymi ocenami ROM przez AOTMiT.

W analizie przyjęto szereg konserwatywnych założeń, m.in. w zakresie czasu utrzymywania się odpowiedzi na SOC, który wydaje się zawyżony w świetle danych z badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w analizie dla ROM ocenianej przez NICE oraz danych przyjętych w odnalezionej analizie ekonomicznej Lee 2013. Ze względu na brak długoterminowych wyników skuteczności dla SOC w odnalezionych badaniach klinicznych, określenie średniego czasu utrzymywania się odpowiedzi dla SOC wiązało się z koniecznością przyjęcia założenia, że długoterminowa relacja w zakresie utrzymywania się odpowiedzi dla ROM i SOC będzie taka, jak relacja dla niepowodzenia terapii w okresie 1 roku raportowana w badaniu RCT.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że u części pacjentów leczonych lekami z grupy TPO-RA (ROM, ELT) dzięki zastosowaniu tej terapii możliwe jest uzyskanie remisji ITP niewymagającej jakiegokolwiek leczenia. Dowody te wskazują również, że szybsze włączenie pacjentów do leczenia ROM wiąże się z większą szansą uzyskania takiej remisji. W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej raportowano różne wartości odsetków pacjentów uzyskujących remisję, co wynikało przede wszystkim z różnic w zakresie czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia ROM. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących remisję może wynosić nawet 50% [90]. W niniejszej analizie uwzględniono najniższy spośród raportowanych odsetków (6%), co stanowi założenie konserwatywne. Ze względu na niepewność w zakresie średniego czasu do uzyskania remisji, parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości i wykazano, że czas ten ma niewielki wpływ na wyniki i nie zmienia wnioskowania.

W analizie przyjęto konserwatywne założenie co do odsetka pacjentów z remisją i przeprowadzono kilka wariantów analiz wrażliwości w celu określenia wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy.

Kolejnym istotnym założeniem analizy jest przyjęty skład SOC. Przy określaniu efektywności terapii uwzględniono SOC zgodny ze schematami leczenia stosowanymi w badaniach klinicznych. W odniesieniu do składu SOC przyjęto natomiast dwa istotne założenia. Po pierwsze założono, że 48% pacjentów na SOC nie stosuje żadnego leczenia, co było podyktowane postępowaniem w badaniu Kuter 2008 stanowiącym źródło danych dla prawdopodobieństwa odpowiedzi na SOC. Dzięki takiemu podejściu uniknięto przeszacowania kosztu SOC w stosunku do założonego efektu zdrowotnego. Po drugie, udziały poszczególnych leków wchodzących w skład SOC u pozostałych 52% pacjentów określono na podstawie badania PLATE z 2009 roku. Jako że badanie opublikowano 12 lat temu, obecna praktyka może różnić się od tej raportowanej w publikacji, w szczególności w badaniu nie raportowano stosowania cyklosporyny i cyklofosfamidu u pacjentów z ITP. Niemniej jednak badanie to stanowi jedyne źródło danych dotyczące interwencji stosowanych w ITP w Polsce. W analizie wrażliwości przetestowano kilka alternatywnych wariantów udziałów leków w ramach SOC. Ze względu na stosunkowo niski koszt leków wchodzących w skład SOC, założenie odnośnie ich udziałów nie ma istotnego wpływu na końcowe wyniki.

W modelu przyjęto, że u części pacjentów z liczbą płytek poniżej 50 tys./mm³ konieczne jest stosowanie leczenia ratunkowego. W celu określenia prawdopodobieństwa zastosowania takiego leczenia w tej grupie pacjentów wykorzystano dane z badania Kuter 2008 (publikacja Weitz 2012).

Uwzględniono przy tym dodatkowo informacje z analizy NICE dla ELT, gdzie wskazano, że częstość stosowania leczenia ratunkowego jest różna w krajach o różnym PKB per capita. W konsekwencji, biorąc pod uwagę, że badanie Kuter 2008 zostało przeprowadzone w krajach o wysokim PKB per capita, w celu określenia odsetka pacjentów stosujących leczenia ratunkowe adekwatnego dla Polski (a więc kraju o znajdującego się w niższej grupie względem PKB per capita, zgodnie z wartością graniczną 20 tys. GBP wskazaną w analizie NICE) zdecydowano o skorygowaniu danych z badania Kuter 2008. Wykorzystano przy tym oszacowania przeprowadzone w analizie dla ELT ocenianej przez AOTMiT. Zastosowane podejście jest konserwatywne, a przyjęcie wartości bez korekty związanej z PKB, co przetestowano w ramach analizy wrażliwości, w istotny sposób zmienia wnioskowanie (trerapai z zastosowaniem ROM jest wówczas tańsza i bardziej skuteczna, a więc dominuje nad SOC).

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość ROM nad SOC w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto finansowanie ROM ze środków publicznych pozwoliłoby na skuteczne leczenie pacjentów z ITP nieodpowiadających na inne terapie, umożliwiło ograniczenie zużycia IVIG, co przełożyłoby się na uzyskanie istotnych oszczędności na koszcie ich refundacji przez NFZ oraz zabezpieczyłoby pacjentów przed niedoborami immunoglobulin, które są cyklicznie obserwowane. Poza tym pozwoli na uniknięcie splenektomii i długofalowych powikłań z nią związanych oraz istotnie zwiększy szansę pacjentów na uzyskanie remisji ITP niewymagającej jakiegokolwiek leczenia.

10. Bibliografia

1. ██████████ (2021) Analiza kliniczna. Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. HTA Consulting.
2. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (29.6.2021).
4. (2016) Technical report detailing the romiplostim cost-effectiveness and budget impact analyses in ITP patients.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2019) Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_dor_osli_BIP_2019.10.04.pdf.
6. ██████████ (2021) Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza problemu decyzyjnego.
7. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, Wolf JTM de, Bourgeois E, Guthrie TH, i in. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371(9610):395–403.
8. KRYSZYNA ZAWILSKA: Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. Dostęp: https://pthit.pl/Acta_Haematologica_Polonica,Samoistna_plamica_maloplytkowa_Epidemiologia_Skaza_krw_otoczna_Splenektomia,499.html (21.6.2021).
9. ██████████ (2021) Analiza wpływu na budżet. Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. HTA Consulting.
10. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, Acquavella J, Kilpatrick K, Frederiksen H, Nørgaard M, Sørensen HT. (2019) Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* 14:80–87.
11. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. (2010) Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363(20):1889–1899.
12. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (29.6.2021).
13. Du Bois D, Du Bois E. (1916) Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic)* XVII(6_2):863–871.
14. (2006) Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Estymator.
15. Kalinowska A, Binowski G, Zabielska A. (2019) Analiza ekonomiczna. Nplate® (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. MAHTA Sp. z o.o.
16. (2012) Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Single technology appraisal. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/documents/thrombocytopenic-purpura-eltrombopag-rev-ta205-glaxosmithkline4> (4.8.2021).
17. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska YI, Davies S, Mazzucconi MG, Zenker O. (2007) Efficacy and Safety of a New Intravenous Immunoglobulin Product in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 110(11):1307–1307.

18. Julia A, Kovaleva L, Alberca I, Hernandez F, Loria S, Sandoval V, Vidaller A, Sierra J. (2006) Study on the Efficacy and Safety of IGIV3I Grifols (Human Intravenous Immunoglobulin) in Patients Diagnosed with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 108(11):3956–3956.
19. Leibl H, Varga G, Volkova Z, Gasztonyi Z, Hlusi A, Mayer J, Chojnowski K, Wolf H-H, Sharkhawy M, Pavlova BG, Birthistle K, Engl W, Walter S, Ehrlich HJ. (2005) Efficacy and Safety of a New Intravenous Immunoglobulin in Adult Subjects with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 106(11):3984–3984.
20. Ünsal Ç, Gürkan E, Güvenç B, Başlamışlı F, Canataroğlu A. (2004) Anti-D and Intravenous Immunoglobulin Treatments in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol* 21(1):27–32.
21. Milligan D. Therapy of patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): efficacy, tolerability, and safety of a new liquid intravenous immunoglobulin.
22. Bussel JB, Saleh MN, Wong RSM, Burgess P, Bakshi K, Chan GW, Bailey CK. (2013) Update On The Safety and Efficacy Of EXTENDED Treatment With Eltrombopag (EPAG) In Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). *Blood* 122(21):2315–2315.
23. Wolf HH, Davies SV, Borte M, Caulier MT, Williams PE, Bernuth HV, Egner W, Sklenar I, Adams C, Späth P, Morell A, Andresen I. (2003) Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sang* 84(1):45–53.
24. Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. (2003) Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J* 4(5):358–362.
25. Pugina SA, Evdokimova NM, Rastorguev GG, Samoïlova OS, Sorokina IV, Sidnev GV, Vasil'ev DM, Anastasiev VV, Milovidova OV, Molodovskaia EV, Borovkov NN. (1999) [Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: efficacy of domestic intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia]. *Ter Arkh* 71(8):50–54.
26. Altintop L, Albayrak D. (1997) Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 56(3):191–192.
27. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. (1994) Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med* 97(1):55–59.
28. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. (1993) Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 82(5):1415–1421.
29. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB. (1997) Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 89(8):2689–2700.
30. Nplate® (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. AOTMIT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/097/AW/097_AW_1_OT.4331.22.2019_Nplate_dzieci.pdf.
31. Cooper N, Hill QA, Grainger J, Westwood J-P, Bradbury C, Provan D, Thachil J, Ramscar N, Roy A. (2021) Tapering and Discontinuation of Thrombopoietin Receptor Agonist Therapy in Patients with Immune Thrombocytopenia: Results from a Modified Delphi Panel. *Acta Haematol* 1–9.
32. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, Chen Y, Wang K, Mehta B, Eisen M. (2019) Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 185(3):503–513.
33. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard J-F, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M. (2016) Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* 172(2):262–273.
34. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard J-F, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. (2013) Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 161(3):411–423.
35. Lee D, Thornton P, Hirst A, Kutikova L, Deuson R, Brereton N. (2013) Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in Ireland. *Appl Health Econ Health Policy* 11(5):457–469.
36. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, Ruggeri M, Zaja F, Cantoni S, Catucci AE, Candoni A, Morra E, Björkholm M, Baccarani M, Rodeghiero F. (2013) Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 98(6):875–880.

37. Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, Gleeson M, Danese M, Deuson R. (2012) A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin* 28(5):789–796.
38. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. (2009) Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 84(10):631–635.
39. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. (2004) Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 104(9):2623–2634.
40. GUS. Trwanie życia w 2019 roku - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (1.6.2021).
41. Eltrombopag (Revolade) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/090/AW/090_AW_4_OT-4351-14_Revolade_maloplytkowosc_2014.06.05.pdf.
42. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
43. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. (2010) Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Current Medical Research and Opinion* 26(8):1893–1903.
44. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ. (2011) Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value in Health* 14(1):90–96.
45. McNamara RL, Lima JA, Whelton PK, Powe NR. (1997) Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 127(9):775–787.
46. (2008) Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Single technology appraisal. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/documents/manufacturers-submission2> (4.8.2021).
47. Charakterystyka produktu leczniczego - Nplate (romiplostim). Dostęp: https://www.amgen.pl/~media/amgen/full/www-amgen-com/www-amgen-pl/images/pdf/hcp/nplate_chpl_v66_2018-01.ashx?la=pl-PL.
48. Janssens A, Tarantino M, Bird RJ, Mazzucconi MG, Boccia RV, Fernández MFL, Kozak T, Steurer M, Boekhorst P te, Dillingham K, Kreuzbauer G, Woodard P. (2015) Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity. *Acta Haematol* 134(4):215–228.
49. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, i in. (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 3(22):3780–3817.
50. (2010) Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. Grupa ds. Hemostazy PTHiT.
51. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, Kothari J, Cooper N, Stasi R, Scully M. (2015) Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 171(4):625–630.
52. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, Vivo A de, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. (2001) Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 86(5):504–509.
53. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, Ji X, Wang X, Zhang M. (2003) Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 70(6):353–357.
54. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, Dufour P. (2004) Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 116(9):590–594.
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Revolade (eltrombopag). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf.
56. (2013) Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura - Single Technology Appraisal. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/history> (19.4.2022).
57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. MZ Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r>.
58. Postępowanie: EZP/129/20 Zakup (dostawa) produktu leczniczego Romiplostimum - 1 pakiet - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/379868> (9.7.2021).

59. Zamówienia publiczne - Dostawa różnych produktów do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.140.2020.LS). Dostęp: <https://www.su.krakow.pl/strefa-kontrahenta/zamowienia-publiczne/dostawa-roznych-produktow-do-apteki-szpitala-universyteckiego-w-krakowie-dfp-271-140-2020-ls> (9.7.2021).
60. Szpital – Szpital Dziecięcy w Olsztynie. Produkty lecznicze: Etanercept i Romiplostim (nr wewn. spr. SZP-322-17PN-2021). Dostęp: <https://www.wssd.olsztyn.pl/2021/02/25/produkty-lecznicze-etanercept-i-romiplostim-nr-wewn-spr-szp-322-17pn-2021/> (9.7.2021).
61. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Rybniku. Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii - Nivolumab (zamówienie: LAS-321-PN/92-2020). Dostęp: https://www.szpital.rybnik.pl/pl/pages/zamowienia-publiczne?c109_page=4 (9.7.2021).
62. WWCoiT im.M.Kopernika - Zamówienia Publiczne. Dostęp: https://przetargi.kopernik.lodz.pl/index_szp.php?doksyp=gzp_02_powyzejkwoty/szp_20201228_2020_130 (9.7.2021).
63. Postępowanie: COZL/DZP/AK/3411/PN-207/20 Dostawa produktów leczniczych na potrzeby pacjentów COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/410458> (9.7.2021).
64. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
65. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8062.html>.
66. Zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/RPT/44_OT.4211.12.2021_Disulone_BIP.pdf (27.7.2021).
67. Postępowanie: WSzSL/FZ-24/20 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH UŻYWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/330795> (9.7.2021).
68. Postępowanie: Zakup (dostawa) produktów leczniczych – 2 pakiety, nr spr. EZP/63/20/C - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/341598> (9.7.2021).
69. Postępowanie: ZP/PN/10/2020 Dostawa produktów leczniczych od 01.07.2020 do 30.06.2021 r. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/338829> (9.7.2021).
70. Postępowanie: Zp/30/PN-29/20 „Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka” - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/351452> (9.7.2021).
71. Postępowanie: ZP-20-097UN DOSTAWA LEKÓW 33 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/372657> (9.7.2021).
72. Zamówienia publiczne -Dostawa produktów leczniczych oraz produktów leczniczych z programów lekowych i chemioterapii do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.144.2020.KK). Dostęp: <https://www.su.krakow.pl/strefa-kontrahenta/zamowienia-publiczne/dostawa-produktow-leczniczych-oraz-produktow-leczniczych-z-programow-lekowych-i-chemioterapii-do-apteki-szpitala-universyteckiego-w-krakowie-dfp-271-144-2020-kk> (9.7.2021).
73. Zarządzenie Nr 162/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe - tekst ujednoczony. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622019dgl-tekst-ujednoczony,7354.html>.
74. Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia Prezesa / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1332021dgl,7394.html> (10.8.2021).
75. Obwieszczenie Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalnej oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/obwieszczenie-prezesa-nfz,7402.html> (15.4.2022).
76. Zarządzenie 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: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html>.
77. Kovaleva L, Apte S, Damodar S, Ramanan V, Loriya S, Navarro-Puerto J, Khojasteh A, investigators of the Flebogamma DIF in ITP Study Group. (2016) Safety and efficacy of a 10% intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy* 8(12):1371–1381.
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ig VENA. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-04-29_IgVena_ChPL.pdf.

79. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (28.4.2022).
80. Allen R, Bryden P, Grotzinger KM, Stapelkamp C, Woods B. (2016) Cost-Effectiveness of Eltrombopag versus Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in England and Wales. *Value in Health* 19(5):614–622.
81. Tremblay G, Dolph M, Roy A, Neyra J, El Ouagari K, Forsythe A. A Canadian Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Assessing the Relative Value of with Eltrombopag Versus Romiplostim.
82. (2009) Romiplostim (Nplate). Idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/romiplostim-nplate-fullsubmission-55309/> (4.8.2021).
83. Tremblay G, Dolph M, Bhor M, Said Q, Elliott B, Briggs A. (2018) Cost-consequence model comparing eltrombopag versus romiplostim for adult patients with chronic immune thrombocytopenia. *Clinicoecon Outcomes Res* 10:705–713.
84. Mowatt G, Boachie C, Crowther M, Fraser C, Hernández R, Jia X, Ternent L. (2009) Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal. *Health Technol Assess* 13(Suppl 2):
85. Brezina T, Klimes J, Dolezal T, Maskova H, Campioni M, Kutikova L. (2014) Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of Immune Thrombocytopenia (Itp) Patients In the Czech Republic. *Value in Health* 17(7):A533.
86. ISPOR - A PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF ROMIPLOSTIM (NPLATE) FOR THE TREATMENT OF CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP). Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-13th-annual-european-congress/a-pharmacoeconomic-evaluation-of-romiplostim-nplate-for-the-treatment-of-chronic-immune-thrombocytopenia-ity> (6.8.2021).
87. ISPOR - COST OF MANAGING BLEEDING-RELATED EPISODES (BRE) FOR ROMIPLOSTIM VS. STANDARD OF CARE (SOC) IN PATIENTS WITH CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP) IN MEXICO. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-3rd-latin-america-conference/cost-of-managing-bleeding-related-episodes-bre-for-romiplostim-vs-standard-of-care-soc-in-patients-with-chronic-immune-thrombocytopenia-ity-in-mexico> (4.8.2021).
88. Chiche L, Lefrere F, Chulikavit M, Perrin A, Stern L, Bischof M, Cohen S. (2011) PSY27 Cost-Consequence Analysis Comparing Romiplostim to Rituximab in the Treatment of Adult Primary Immune Thrombocytopenia (Itp) in France. *Value in Health* 14(7):A415.
89. Romiplostim, powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms, Nplate® - March 2010 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/pbac-psd-romiplostim-mar10> (4.8.2021).
90. Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Alvarez RM, González-López TJ, Carreño-Tarragona G, Bermejo N, Lopez-Fernandez MF, Andrés A de, Valcarcel D, Casado-Montero LF, Alvarez-Roman MT, Orts MI, Novelli S, i in. (2019) Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 9(1):16680.
91. AOTMIT. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl>.
92. CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
93. HAS. Haute Autorite de Sante, Dostęp: <https://www.has-sante.fr>.
94. ISPOR. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>.
95. NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
96. SMC. Scottish Medicines Consortium, Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
97. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme, Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Rozpowszechnienie interwencji w badaniu PLATE	20
Tabela 2.	Rozkład terapii stosowanych w ramach SOC w badaniu Kuter 2010 – scenariusz Udziały_SOC_4.....	21
Tabela 3.	Rozkład terapii stosowanych w ramach SOC.....	21
Tabela 4.	Odsetek kobiet w badaniu Kuter 2008.....	26
Tabela 5.	Wiek i masa ciała w badaniu Kuter 2008 - charakterystyki początkowe.....	27
Tabela 6.	Charakterystyki początkowe – podsumowanie założeń – analiza podstawowa	27
Tabela 7.	Średnia masa ciała – dane z badania „Waga i nadwaga Polaków”	28
Tabela 8.	Podsumowanie założeń – analiza wrażliwości	28
Tabela 9.	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – ROM i SOC (pacjenci z zachowaną śledzioną).....	29
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – ROM, ELT i SOC po SPL	30
Tabela 11.	Skuteczność stosowania IVIg w ramach terapii ratunkowej	30
Tabela 12.	Skuteczność stosowania surowicy anty-D w ramach terapii ratunkowej	31
Tabela 13.	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – GKS, IVIG.....	31
Tabela 14.	Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla ROM.....	32
Tabela 15.	Średni czas do uzyskania remisji dla ROM	32
Tabela 16.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla ROM i SOC – analiza kliniczna.....	33
Tabela 17.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla ELT – Provan 2019.....	33
Tabela 18.	Czas do uzyskania odpowiedzi – dane przyjęte w analizie	34
Tabela 19.	Pozostawanie na leczeniu ROM – dane z badania Kuter 2013.....	35
Tabela 20.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych z badania Kuter 2013 oraz oszacowany czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	35
Tabela 21.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną).....	36
Tabela 22.	Niepowodzenie terapii dla porównania ROM +/- SOC vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzioną)	37
Tabela 23.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla ROM i SOC – populacja z zachowaną śledzioną – dane przyjęte w analizie	37
Tabela 24.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla leków wchodzących w skład SOC – dane z analizy dla ROM ocenianej przez NICE	37
Tabela 25.	Konieczność wykonania SPL dla porównania ROM +/- SOC vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzioną)	39
Tabela 26.	Parametry dotyczące odpowiedzi na SPL przyjęte w analizie	40
	41
	41
	42
Tabela 30.	Częstość występowania poszczególnych rodzajów poważnych krwotoków.....	42
	43
	43
	44
Tabela 34.	Prawdopodobieństwo zgonu z powodu wystąpienia poważnych krwawień.....	45
Tabela 35.	Prawdopodobieństwo zgonu z powodu SPL	45
Tabela 36.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2020) – analiza podstawowa	45

Tabela 37.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019) – analiza wrażliwości	47
	50
Tabela 39.	Charakterystyka badania raportującego użyteczności stanów zdrowia	51
Tabela 40.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Szende 2010 i McNamara 1997	53
Tabela 41.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Sanz 2011	53
Tabela 42.	Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie	54
Tabela 43.	Schemat dostosowywania dawki ROM na podstawie liczby płytek krwi – ChPL	55
	56
Tabela 45.	Dawkowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną – dane przyjęte w analizie wrażliwości	57
	57
Tabela 47.	Schemat dawkowania leków wchodzących w skład SOC na podstawie wytycznych Provan 2019.....	58
Tabela 48.	Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC przyjęte w analizie	59
Tabela 49.	Dawkowanie ELT	59
Tabela 50.	Średnie dawkowanie ELT.....	60
Tabela 51.	Wnioskowana cena ROM u pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną.....	60
	61
Tabela 53.	Cena ROM – dane przyjęte w analizie	61
Tabela 54.	Koszty leków wchodzących w skład SOC – analiza podstawowa	62
Tabela 55.	Koszty leków wchodzących w skład SOC – analiza wrażliwości (Scenariusz Koszty_SOC)	63
Tabela 56.	Koszty SOC uwzględnione w analizie – analiza podstawowa	63
Tabela 57.	Koszty SOC uwzględnione w analizie	64
Tabela 58.	Koszty ELT	64
	64
Tabela 60.	Koszt podania ROM	65
Tabela 61.	Koszt podania winkrystyny i RTX	66
Tabela 62.	Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym.....	66
Tabela 63.	Koszt monitorowania i oceny skuteczności SOC.....	67
Tabela 64.	Koszt leczenia krwawień – krwotok śródczaszkowy.....	67
Tabela 65.	Koszt kontroli stanu zdrowia chorego po przebytych krwotoku śródmózgowym	68
Tabela 66.	Całkowity koszt leczenia krwawień – krwotok śródmózgowy	68
Tabela 67.	Koszt leczenia krwawień – krwawienie z przewodu pokarmowego.....	68
Tabela 68.	Koszt kontroli stanu zdrowia chorego po przebytych krwawieniu z przewodu pokarmowego.....	69
Tabela 69.	Całkowity koszt leczenia krwawień - krwawienie z przewodu pokarmowego	69
Tabela 70.	Koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji	69
Tabela 71.	Koszt kontroli stanu zdrowia chorego po przebytych innym krwawieniu wymagającym hospitalizacji.....	70
Tabela 72.	Całkowity koszt leczenia krwawień - inne krwawienia wymagające hospitalizacji.....	70
Tabela 73.	Koszt leczenia słabych krwawień niewymagających hospitalizacji.....	70
Tabela 74.	Całkowite koszty poszczególnych rodzajów krwawień	70
Tabela 75.	Koszt SPL.....	71
Tabela 76.	Koszt przetoczenia immunoglobulin	71
Tabela 77.	Dawkowanie IVIG na podstawie badań i wytycznych Provan 2019.....	72
Tabela 78.	Dawkowanie IVIG - analiza podstawowa.....	72
Tabela 79.	Dawkowanie IVIG – analiza wrażliwości.....	72
Tabela 80.	Całkowity koszt świadczenia – leczenie przetoczeniami IVIG, analiza podstawowa	73
Tabela 81.	Koszt podania IVIG	73
Tabela 82.	Koszt podania GKS	73
Tabela 83.	Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia ratunkowego.....	74
Tabela 84.	Wyniki oceny klinicznej.....	75

[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	86
[REDACTED]	[REDACTED]	87
[REDACTED]	[REDACTED]	87
[REDACTED]	[REDACTED]	88
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91

Spis rysunków

[REDACTED]	[REDACTED]	17
[REDACTED]	[REDACTED]	50
[REDACTED]	[REDACTED]	51
[REDACTED]	[REDACTED]	51
Rysunek 5.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	137
Rysunek 6.	Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z ITP w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)	139

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 106.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. a)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
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 ka kulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 2.9, 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 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 oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 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.
	Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.7, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. a)
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania ROM w leczeniu pacjentów z ITP, przeszukano bazę danych PubMed, a także strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMIT [91],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [92],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [93],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [94],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [95],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [96],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [97].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 107). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 107
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – ROM; • Populacja ITP; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych (QALY, LY) lub koszty. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych lub kosztów; • Interwencja inna niż ROM.

Przeszukanie w bazie PubMed przeprowadzono w dniu 4 października 2021 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 108, Tabela 110). Ponadto 10 kwietnia 2022 r. przeprowadzono przeszukanie w bazie Cochrane (Tabela 109).

Tabela 108.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#28	#26 AND #27	67
#27	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-	2 248 856

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
	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" OR cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* or cost*	
#26	#8 AND #25	534
#25	#9 OR #10 OR #17 OR #19 OR #21 OR #23 OR #24	23 758
#24	Werlhof* disease	287
#23	#22 AND #12 AND #20	3 844
#22	#11 OR #18	1 938 484
#21	#14 AND #20	14 337
#20	thrombocytopenia*	63 527
#19	#17 AND #18	1 330
#18	primary	1 816 301
#17	#14 AND #15 AND #16	12 378
#16	purpura*	37 719
#15	thrombocytopenic	22 896
#14	#11 OR #12 OR #13	1 621 252
#13	autoimmune	227 751
#12	immune	1 371 346
#11	Idiopathic	136 121
#10	ITP	8 137
#9	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	6 828
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	706
#7	"Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	2
#6	AMG531	698
#5	"AMG-531"	34
#4	"AMG 531"	34
#3	nplate	697
#2	romiplostim	694
#1	"romiplostim" [Supplementary Concept]	475
Data ostatniego przeszukania: 4 października 2021		

Tabela 109.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#28	#26 AND #27	13

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#27	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" OR cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* or cost*	119 631
#26	#8 AND #25	140
#25	#9 OR #10 OR #17 OR #19 OR #21 OR #23 OR #24	1 863
#24	Werlhof* disease	2
#23	#22 AND #12 AND #20	862
#22	#11 OR #18	473 022
#21	#14 AND #20	1 333
#20	thrombocytopenia*	10 904
#19	#17 AND #18	385
#18	primary	465 519
#17	#14 AND #15 AND #16	954
#16	purpura*	1 760
#15	thrombocytopenic	1 485
#14	#11 OR #12 OR #13	53 896
#13	autoimmune	5 745
#12	immune	39 185
#11	Idiopathic	11 771
#10	ITP	820
#9	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"	311
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	219
#7	"Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	1
#6	AMG531	49
#5	"AMG-531"	49
#4	"AMG 531"	10
#3	nplate	17
#2	romiplostim	184
#1	"romiplostim"	184

Data ostatniego przeszukania: 19 kwietnia 2022

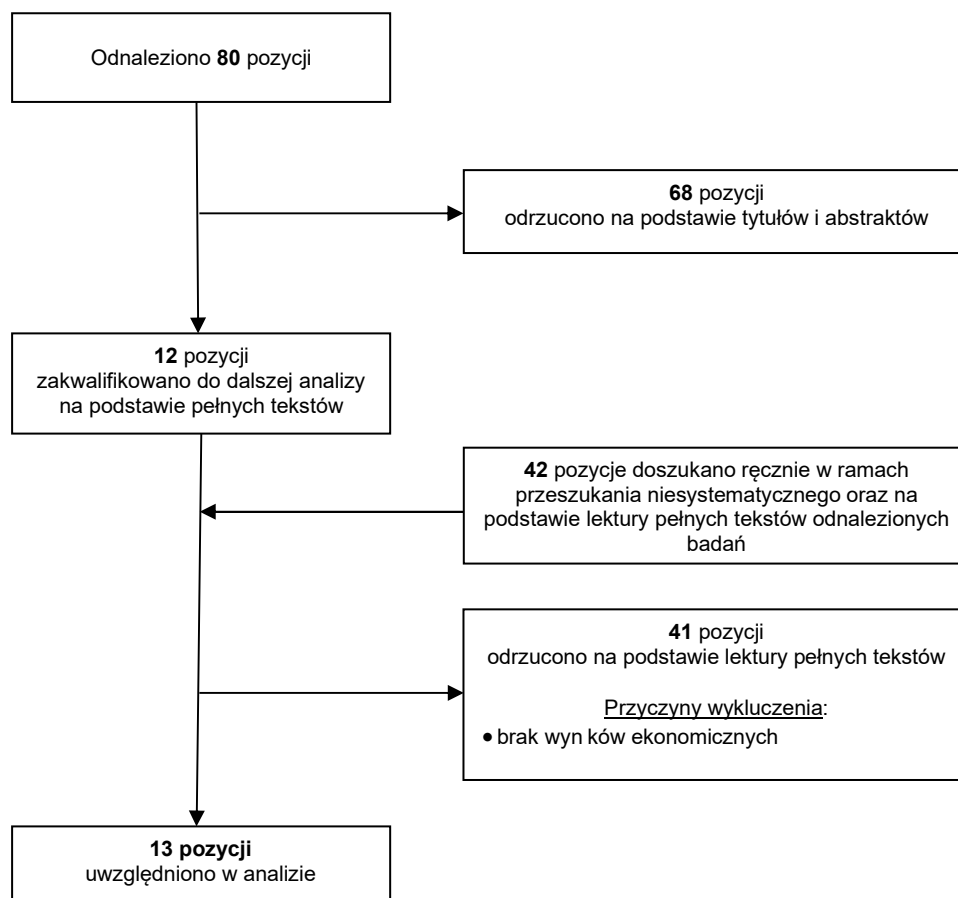
Tabela 110.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, PBAC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: romiplostim,	4	0
CADTH	Search: romiplostim	1	0
HAS	Romiplostim	3	0
ISPOR	Keyword: romiplostim	21	4
NICE	Search: romiplostim	8	2
SMC	Romiplostim	2	1
PBAC	Romiplostim	3	1
Łącznie		42	8
Data przeszukania: 4 października 2021			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz danych odnaleziono łącznie 80 publikacji w bazie Pubmed i Cochrane. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 12 pozycji oraz 42 pozycje z innych baz danych. Po analizie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 pozycji.

Schemat selekcji odnalezionych publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ITP przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE).

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 4 października 2021 roku. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 111).

Kryterium włączenia do przeglądu analiz było raportowanie w publikacji danych o jakości życia (w zakresie, który może być interpretowany w odniesieniu do użyteczności stanów zdrowia – przy wykorzystaniu zwalidowanych kwestionariuszy (EQ-5D, SF-36, SF-6D, HUI) lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii) u pacjentów z ITP.

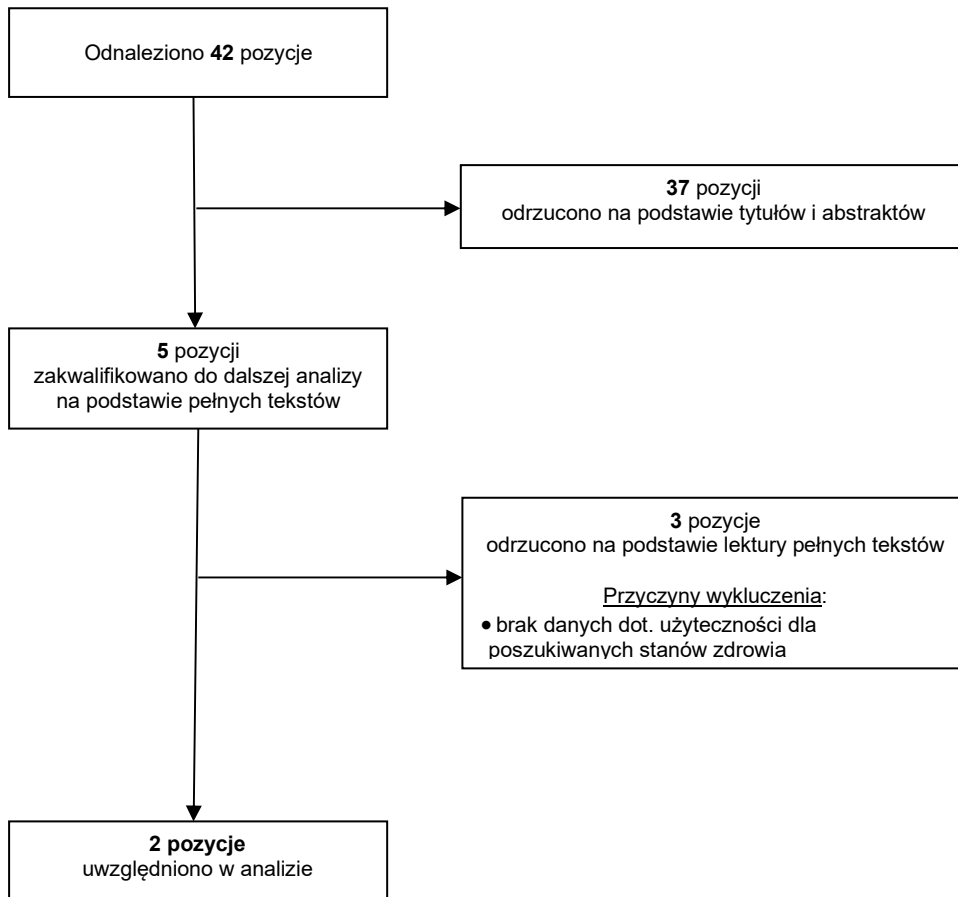
Tabela 111.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z ITP w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#19	#17 AND #18	42

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#18	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	64 312
#17	#1 OR #2 OR #9 OR #11 OR #13 OR #15 OR #16	23 758
#16	Werlhof* disease	287
#15	#14 AND #4 AND #12	3 844
#14	#3 OR #10	1 938 484
#13	#6 AND #12	14 337
#12	thrombocytopenia*	63 527
#11	#9 AND #10	1 330
#10	Primary	1 816 301
#9	#6 AND #7 AND #8	12 378
#8	purpura*	37 719
#7	thrombocytopenic	22 896
#6	#3 OR #4 OR #5	1 621 252
#5	autoimmune	227 751
#4	immune	1 371 346
#3	idiopathic	136 121
#2	ITP	8 137
#1	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	6 828
Data ostatniego przeszukania: 4 października 2021		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 42 publikacje. 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 5 prac (Rysunek 6). Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 2 publikacji, której wyniki opisano w rozdziale 3.5.

Rysunek 6.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z ITP w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)



A.2. Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład SOC

Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ - Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]
Mycophenolas mofetil	5909990707614	141,54	77,47	74,27	67,27	0,003	0,003
Mycophenolas mofetil	5909990707515	141,54	77,47	74,27	67,27	0,003	0,003
Mycophenolas mofetil	5909990980918	232,84	108,46	105,26	127,58	0,003	0,004
Mycophenolas mofetil	5909990754472	77,47	77,47	74,27	3,20	0,003	0,000
Mycophenolas mofetil	5909990750993	77,47	77,47	74,27	3,20	0,003	0,000
Mycophenolas mofetil	5909990074563	76,90	76,90	73,70	3,20	0,003	0,000
Mycophenolas mofetil	5909990715268	84,84	77,47	74,27	10,57	0,003	0,000
Mycophenolas mofetil	5909990638208	81,27	77,47	74,27	7,00	0,003	0,000
Mycophenolas mofetil	5909990638185	81,27	77,47	74,27	7,00	0,003	0,000
Cyclophosphamidum	5909990240814	88,08	88,08	84,88	3,20	0,034	0,001
Azathioprinum	5909990232826	18,50	16,28	13,08	5,42	0,009	0,004
Azathioprinum	5909990232819	29,02	27,13	23,93	5,09	0,010	0,002
Azathioprinum	5909990277810	54,26	54,26	50,70	3,56	0,010	0,001
Ciclosporinum	5909990787289	67,13	67,03	63,83	3,30	0,051	0,003
Ciclosporinum	5909990787357	134,06	134,06	130,86	3,20	0,052	0,001
Ciclosporinum	5909990787463	268,46	268,12	264,92	3,54	0,053	0,001
Ciclosporinum	5909990946426	67,13	67,03	63,83	3,30	0,051	0,003
Ciclosporinum	5909990946525	134,06	134,06	130,86	3,20	0,052	0,001
Ciclosporinum	5909990946624	268,53	268,12	264,92	3,61	0,053	0,001
Ciclosporinum	5909990336616	76,05	67,03	63,83	12,22	0,051	0,010

Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ - Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]
Ciclosporinum	5909990336715	145,39	134,06	130,86	14,53	0,052	0,006
Ciclosporinum	5909990336814	280,98	268,12	264,92	16,06	0,053	0,003
Ciclosporinum	5909990406111	55,86	32,17	28,97	26,89	0,048	0,045
Ciclosporinum	5909990946716	310,64	310,64	307,44	3,20	0,061	0,001
Ciclosporinum	5909990336913	355,89	310,64	307,44	48,45	0,061	0,010
Vincristini sulfas	5909990669493	-	26,08	-	-	-	-
Vincristini sulfas	5909990669523	-	130,41	-	-	-	-
Danazolium	5909990925339	186,85	186,85	183,29	3,56	0,0091645	0,000178

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 112.
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
PubMed							
Tremblay 2018 [83]	Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na GKS, IVIG lub SPL	ELT ROM W&R	Analiza kosztów-konsekwencji	26 tygodni	Stany Zjednoczone, perspektywa płatnika publicznego	Pacjenci z zachowaną śledziona – ELT vs ROM: <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie krwawienia (WHO 3-5): -1,1% ICER (koszt na un knięcie ciężkiego krwawienia) ELT vs ROM: <ul style="list-style-type: none"> • ELT: technologia dominująca 	0% dla kosztów i efektów

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Mowatt 2009 [84]	Dorośli pacjenci z przewlekłą immunologiczną lub idiopatyczną plamicą małopłytkową (ITP) z liczbą płytek krwi mniejszą niż 30 tys./mm ³ . Dwie grupy pacjentów: z zachowaną śledziona, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie GKS oraz pacjenci po SPL	ROM SOC, RTX	Opracowanie zawiera elementy analizy kosztów-użyteczności	dożywotni	Wielka Brytania	ICUR (pacjenci z zachowaną śledziona) ROM vs BSC: 14 840£/QALY ROM vs RTX: 21 674£/QALY	-
Lee 2013 [35]	Dorośli pacjenci z ITP po SPL oporni na leczenie GKS i IVIG oraz pacjenci z zachowaną śledziona u których ROM jest lekiem drugiego rzutu	ROM, ELT SOC (RTX)	Analiza kosztów-użyteczności, model Markowa z drzewem decyzyjnym	Dożywotni, cykle 4-tygodniowe	Irlandia, Perspektywa płatnika publicznego	QALY: ROM: 12,08 ELT: 11,32 SOC: 10,91 LY: ROM: 14,70 ELT: 13,97 SOC: 13,57 ROM vs ELT LY: 0,73 QALY: 0,76 ICUR: dominacja ROM ROM vs SOC LY: 1,13 QALY: 1,17 ICUR: dominacja ROM	4% dla kosztów i efektów

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Brezina 2014 [85]	Dorośli z ITP po SPL i z zachowaną śledzioną	ROM, ELT, SOC	Analiza kosztów-żyteczności, model Markowa	Dożywni	Czechy, perspektywa płatnika publicznego	<p>Pacjenci z zachowaną śledzioną ROM vs SOC ICER: 44 107 CZK/QALY</p> <p>ROM vs ELT ICER: 74 266 CZK/QALY</p> <p>ROM vs SOC (bez RTX) ICER: 51 011 CZK/QALY</p> <p>ROM vs SOC (bez RTX i mykofenolany mofetylu) ICER: 41 192 CZK/QALY</p>	-
Allen 2016 [80]	<p>Pacjenci z ITP po zabiegu SPL oporni na inne leczenie (GKS, IVIG)</p> <p>Pacjenci z zachowaną śledzioną oporni na inne leczenie (GKS, IVIG)</p>	ELT, ROM	Analiza kosztów-efektywności (CEA), model Markowa	Dożywni, Cykle 4-tygodniowe	Wielka Brytania i Walia, perspektywa płatnika publicznego	<p>QALY: ELT: 15,33 ROM: 15,31 ELT vs ROM: -0,02</p> <p>ICER: dominacja ELT</p>	3,5% dla kosztów i efektów
ISPOR							
Brosa 2010 [86]	Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną	ROM + SOC vs PLC + SOC	Analiza kosztów-efektywności	24 tygodnie	Hiszpania, perspektywa płatnika publicznego	<p>Średni koszt terapii (pacjenci z zachowaną śledzioną): ROM: 16 125€ PLC: 5 958€</p> <p>Koszt uzyskania odpowiedzi (pacjenci z zachowaną śledzioną): ROM: 18 324€ PLC: 42 557€</p>	-
Arocho 2011 [87]	Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną	ROM + SOC vs PLC + SOC	Analiza kosztów-efektywności	-	Meksyk, perspektywa płatnika publicznego	<p>Średni koszt terapii (pacjenci z zachowaną śledzioną): ROM: 402 083 MXN PLC 180 692 MXN</p> <p>Koszt uzyskania odpowiedzi (pacjenci z zachowaną śledzioną): ROM: 456 913 MXN PLC: 1 290 657 MXN</p>	-

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Chiche 2011 [88]	Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną	ROM, RTX	Analiza kosztów-konsekwencji	6 miesięcy	Francja, perspektywa płatnika publicznego	Koszt uzyskania odpowiedzi w 6 miesięcznym okresie obserwacji: Pacjenci z zachowaną śledzioną ROM: 20 144€ RTX: 27 337€	-
Agencje HTA							
SMC, 2009 [82]	Pacjenci z ITP po SPL oporni na inne leczenie (GKS, IVIG) oraz pacjenci z zachowaną śledzioną	ROM vs SOC	Analiza kosztów-użyteczności (CUA), model Markowa	-	Szkocja	Pacjenci z zachowaną śledzioną: QALY: ROM vs SOC: 1,49 ICUR: 21 526£/QALY	-
PBAC, 2010 [89]	Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną z niedostateczną odpowiedzią na inne leczenie (GKS, IVIG)	ROM, PLC	Analiza kosztów-użyteczności (CUA), model Markowa	-	Australia	Inkrementalny koszt za dodatkowe QALY ROM vs PLC: Pacjenci z zachowaną śledzioną: 45 000-75 000\$	-
NICE, 2008 [46]	Dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na GKS i IVIG oraz pacjenci u których SPL jest przeciwwskazana	SOC + ROM vs SOC	Analiza kosztów-efektywności, efekty zdrowotne wyrażone w QALY	Dożywotni	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	Lata życia (LY): SOC+ROM: 23,14 SOC: 20,22 SOC+ROM vs SOC: 2,92 QALY: SOC+ROM: 12,40 SOC: 10,76 SOC+ROM vs SOC: 1,64	3,5% dla kosztów i efektów

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE, 2012 [16]	Dorośli pacjenci z ITP. Bez przebytego zabiegu SPL	ELT vs ROM, ELT vs terapia bez TPO-RA	Analiza kosztów-efektywności, model Markowa	Dożywotni	Wielka Brytania	<p>LY: Terapia bez TPO-RA: 12,78 ELT: 15,03 ROM: 15,03</p> <p>QALY: Terapia bez TPO-RA: 9,55 ELT: 11,86 ROM: 11,86</p> <p>Różnica w QALY: Terapia bez TPO-RA: 0,00 ELT: 2,31 ROM: 0,00</p> <p>ICUR: Terapia bez TPO-RA: referencyjna ELT: 15 105£ ROM: zdominowana</p>	3,5% dla kosztów i efektów
Cochrane							
Tremblay 2017 [81]	Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP	ELT, ROM	Model Markowa, analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-konsekwencji	dożywotni	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	<p>ELT (terapia dominująca) LY: 22,52 QALY: 18,81 Koszty: 513 301\$</p> <p>ROM: LY: 22,45 QALY: 18,80 Koszty: 805 025\$</p> <p>ELT vs ROM Poważne krwawienia: 0,05 vs 0,08 Roczne koszty: 65 514\$ vs 96 914\$</p>	1,5% dla kosztów i efektów