

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



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

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 4 października 2021 roku

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]

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

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

[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 Poland
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Stan aktualny	9
1.2.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	12
1.2.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	13
1.4. Założenia analizy	14
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	16
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	16
2.2. Forma analizy	16
2.3. Perspektywa analizy	16
2.4. Horyzont czasowy analizy	17
2.5. Populacja docelowa	17
2.5.1. Ocena Grupy Doradczej	18
2.5.2. Przeszukanie baz informacji medycznej	19
2.5.3. Obliczenia	19
2.6. Rozpowszechnienie	23
2.6.1. Scenariusz istniejący	23
2.6.2. Scenariusz nowy	26
2.7. Adaptacja wyników modelu z analizy ekonomicznej	27
2.8. Koszty	28
2.8.1. Romiplostym	29
2.8.2. Leki stosowane w ramach terapii standardowej	31
2.8.3. Pozostałe koszty	35
2.9. Analiza wrażliwości	36
3. WYNIKI ANALIZY	38
3.1. Populacja docelowa	38
3.2. Scenariusz istniejący	39
3.3. Scenariusz nowy	39

3.4. Wydatki inkrementalne.....	41
	
3.5. Podsumowanie.....	42
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	44
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	44
	
4.4. Podsumowanie.....	47
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	48
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	48
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	48
6. WNIOSKI	50
7. OGRANICZENIA.....	51
8. DYSKUSJA	52
9. BIBLIOGRAFIA	54
10. SPIS ELEMENTÓW.....	57
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	59
ANEKS A. POPULACJA DOCELOWA – DANE	61
A.1. Bazy informacji medycznej	61
A.1.1. Strategie wyszukiwania.....	61
A.1.2. Epidemiologia ITP – publikacje.....	62
A.1.3. Przebieg leczenia.....	65
A.2. Dane NFZ.....	67
A.3. Mapy Potrzeb Zdrowotnych	68

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ROM	Romiplostym
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny (<i>Thrombopoietin receptor agonists</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych romiplostymu (Nplate®, ROM) stosowanego 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, w szczególności liczebność populacji docelowej określana jest w oparciu o dane dotyczące niedostatecznej odpowiedzi lub nietolerancji na co najmniej jedną inną terapię niż kortykosteroidy.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że romiplostym będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD 10: D.69.3).

Populację docelową w proponowanym programie lekowym stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), po niepowodzeniu kortykoterapii lub stwierdzeniu steroidozależności lub nietolerancji/przeciwwskazań do zastosowania kortykosteroidów, którzy nie odpowiedzieli dostatecznie lub nie tolerowali co najmniej 1 innej terapii. Zmiany wprowadzone 2022 roku w treści uzgodnionego programu wprowadzające modyfikacje w zakresie kryteriów kwalifikacji pozostają bez wpływu na przeprowadzone w analizie obliczenia.

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 TPO-RA (romiplostymu, eltrombopagu), tj.

pacjenci po przebytej splenektomii. W konsekwencji populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną.

W ramach analizy przeprowadzono obliczenia w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym. W scenariuszu nowym, w odróżnieniu od scenariusza istniejącego, obliczenia przeprowadzono przy założeniu finansowania romiplostymu w populacji docelowej ze środków publicznych.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych, w skład których wchodzi:

- koszty romiplostymu,
- koszty pozostałych leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia krwawień,
- koszty leczenia ratunkowego.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

■ Wyniki i wnioski końcowe

Populacja

[Redacted text]

Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] finansowanie preparatu Nplate® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z ITP i umożliwi ograniczenie zużycia dożylnych immunoglobulin, co przełożyłoby się na uzyskanie istotnych oszczędności dla NFZ w zakresie ich refundacji, a ponadto zabezpieczy pacjentów przed obserwowanymi cyklicznie niedoborami tego preparatu. Ponadto, finansowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną pozwoli na uniknięcie splenektomii i długofalowych powikłań z nią związanych oraz istotnie zwiększy szansę pacjentów na uzyskanie trwałej remisji ITP 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. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, polegającej na zapewnieniu świadczeniodawcy odpowiednio niższej ceny za opakowanie preparatu Nplate®.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych romiplostymu (Nplate®, ROM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*) 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):

- o 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
- o 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, w szczególności liczebność populacji docelowej określana jest w oparciu o dane dotyczące niedostatecznej odpowiedzi lub nietolerancji na co najmniej jedną inną terapię niż kortykosteroidy.

1.2. Stan aktualny

Aktualnie w Polsce u dorosłych pacjentów z ITP ze środków publicznych finansowana jest terapia:

- agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonists*): romiplostymem oraz eltrombopagiem w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, obejmującego tylko pacjentów po przebytych zabiegu usunięcia śledziony,
- lekami ujętymi w katalogu otwartym obwieszczenia refundacyjnego (załącznik A do obwieszczenia), w tym:

- we wskazaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL): GKS (deksametazon, prednizon, metyloprednizon, triamcynolon) i azatiopryna,
- we wskazaniu pozarejestacyjnym (nieujęty w ChPL): danazol, cyklosporyna, cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu,
- winkrystyną ujętą w katalogu chemioterapii obwieszczenia refundacyjnego (we wskazaniu ICD-10 D69.3 (załącznik C do obwieszczenia),
- rytuksymabem – poza wskazaniem rejestacyjnym, w oparciu o pozytywną opinię AOTMiT odnośnie do jego finansowania w ramach RDTL z 2018 roku,
- dapsonem –w ramach importu docelowego.

Istnieje ponadto możliwość wykonania zabiegu splenektomii, oraz przetoczenia immunoglobulin lub GKS w ramach leczenia szpitalnego.[1]

W marcu 2018 eltrombopag, a następnie we wrześniu 2020 roku – romiplostym, zostały objęte refundacją w Polsce w ramach programów lekowych B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” oraz B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Dane sprzedażowe opisujące zużycie eltrombopagu i romiplostymu zestawione zostały w tabelach poniżej [2] (Tabela 1, Tabela 2).

Tabela 1.
Dane DGL dotyczące sprzedaży ROM i ELT w ramach programów lekowych

Parametr	Opakowanie	2018	2019	2020	2021 (I-VI)
Kwota refundacji ROM	250 mg	0	0	153 972	582 195
	125 mg	0	0	65 227	183 199
Kwota refundacji ELT	28 x 50 mg	1 455 543	4 782 273	5 578 465	2 166 439
	28 x 25 mg	691 367	2 254 168	2 811 436	1 155 174
Kwota refundacji - dorośli ¹	-	1 331 696,08	4 478 453,69	bd ¹	-
Kwota refundacji - dzieci ¹	-	815 213,94	2 588 493,00	bd ¹	-

1) W oparciu o statystyk NFZ, wyniki dostępne do 12.2019

Tabela 2.
Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych

Program lekowy	Substancja	2018	2019	2020	I półrocze 2021
Program lekowy B.97 - dorośli	ROM	62	115	118	103
	ELT	-	-	7	14
Program lekowy B.98 - dzieci	ROM	40	61	88	81
	ELT	-	-	8	20

Nie zidentyfikowano aktualnych danych o stosowaniu innych substancji czynnych innych niż romiplostym i eltrombopag w leczeniu ITP w Polsce. W ramach przygotowania analizy zwrócono się z prośbą o przekazanie danych dotyczących stosowania poszczególnych interwencji w populacji docelowej do Departamentu Gospodarki Lekami NFZ i do Ministra Zdrowia, jednak nie uzyskano informacji, o które wnioskowano. W związku z tym ocena aktualnej liczebności populacji docelowej, a także aktualnych wydatków ponoszonych na finansowanie leczenia w tej populacji, określona została w oparciu o założenia dla scenariusza istniejącego analizy.

Liczebność populacji docelowej w roku 2021

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie wpływu na budżet do prognozy liczebności populacji docelowej na pierwsze dwa lata refundacji romiplostymu w populacji docelowej.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczba pacjentów w 2021 roku wynosi [REDACTED]

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Liczba dorosłych chorych na ITP	3988
Pacjenci nieskutecznie leczeni z zastosowaniem GKS z zachowaną śledziona	439
[REDACTED]	[REDACTED]

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika określono na podstawie wyników scenariusza istniejącego, ze względu na tę samą przyjętą w obliczeniach szacowaną liczebność populacji docelowej. Wszystkie parametry obliczeń i założenia są identyczne z założeniami dla scenariusza istniejącego (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2). [REDACTED]

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Romiplostym u pacjentów przed splenektomią	0,0 mln zł
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość
██████████	██████
██████████████████	██████
██████████████████████████████	██████

* dotyczy pacjentów z populacji docelowej, u których zastosowano daną interwencję w trakcie roku, po niepowodzeniu innych opcji leczenia

1.2.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Nplate® refundowany jest w ramach programu B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” oraz B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie IKARpro [2] w ramach programu lekowego w 2020 roku wy leczonych romiplostymem było 7 dorosłych i 8 dzieci, natomiast w pierwszej połowie 2021 roku romiplostymem leczonych było 14 dorosłych pacjentów i 20 dzieci (Tabela 5).

Tabela 5.
Realizacja programu lekowego B.97 i B.98

Program lekowy	IV kwartał 2020	2021
B.97 - dorośli	7	14
B.98 - dzieci	8	20
Razem	15	34

*Data refundacji romiplostymu w programach lekowych B.97 i B.98 to 1 września 2020 r.

Liczebność populacji pacjentów stosujących romiplostym w pierwszym półroczu 2021 roku wyniosła 34 osoby (Tabela 6).

Tabela 6.
Populacja, w której romiplostym jest obecnie stosowany

Parametr	Wartość
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (01-06.2021)	34

1.2.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt Nplate® jest wskazany w leczeniu do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana. W ocenie liczebności populacji z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykorzystano dane NFZ o liczbie pacjentów ze wskazaniem D69.3 z analizy weryfikacyjnej dla

preparatu Revolade z 2017 roku (tylko dane z pełnych lat kalendarzowych) [3]. Ze względu na to, że liczba pacjentów w latach 2014–2015 była bardzo podobna (różnica <2%) i jednocześnie o ponad 26% wyższa, niż w roku 2013, nie zdecydowano się na prognozowanie trendu zmiany liczebności tej populacji i w obliczeniach aktualnej wielkości populacji przyjęto wartość najwyższą, z 2015 roku, tj. 5028.

Odsetek populacji, w której leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem, określono na podstawie badania PLATE (Zawiłska 2009 [4]). W obliczeniach dodano do siebie odsetek pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem (11% populacji z badania) i odsetek pacjentów po splenektomii (a więc w szczególności – również po niepowodzeniu farmakoterapii), wymagających leczenia farmakologicznego ITP pomimo usunięcia śledziony (9% pacjentów w badaniu). Tak oszacowana liczebność populacji pacjentów, w której romiplostym mógłby być zastosowany, wynosi 1 005 osób.

Tabela 7.
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Populacja pacjentów z ITP	5 028
Odsetek pacjentów spełniających wskazanie rejestracyjne romiplostymu	20% (=11% + 9%)
Populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	1 005

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Preparat Nplate® został objęty refundacją 1 września 2020 roku – w grupie 1206.0 *Romiplostym* dostępne są preparaty Nplate® w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierające 125 i 250 mcg romiplostymu. Lek jest finansowany w Polsce w ramach programów lekowych *Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD 10: D69.3)* oraz *B.98 Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD 10 D69.3)*.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla romiplostymu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

- posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
- podobna skuteczność.

Nazwa grupy limitowej 1186.0, *Romiplostim*, do której należy romiplostym, nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że romiplostym w przypadku rozszerzenia zakresu refundacji, również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1206.0 *Romiplostym*.

W analizowanej sytuacji wniosek nie dotyczy zatem w sensie ścisłym *kwalfikacji* do grupy limitowej, co wymaga spełnienia wskazanych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 kryteriów, a jedynie zmiany zakresu, w jakim refundowana jest substancja, dla której kwalifikacja do grupy limitowej została już uprzednio przeprowadzona.

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. W szczególności w ramach obowiązującego obwieszczenia preparat romiplostym refundowany jest w ramach 2 różnych programów lekowych (B.97 i B.98).

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.
- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie kompilacji danych NFZ, danych z badania PLATE i informacji uzyskanych od ekspertów, z którymi przeprowadzono konsultacje w ramach Grupy Doradczej.
- W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej leczenia są interwencjami aktualnie refundowanymi.

- Przebieg leczenia pacjentów (dopasowanie dawki romiplostymu, przerywanie leczenia, wdrażanie kolejnych linii terapii, występowanie krwawień i stosowanie leczenia ratunkowego) określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej

Tabela 8.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z ITP	Dane NFZ zamieszczone w analizach weryfikacyjnych dla preparatów Nplate i Revolade	[5, 6]
	Liczebność populacji pacjentów po niepowodzeniu kortykosteroidów i kolejnej linii leczenia, z zachowaną śledziona	Badanie PLATE (Zawilska 2009) Konsultacje z Grupą Doradczą ekspertów	[4]
Rozpowszechnienie	Stosowanie poszczególnych leków w ramach terapii standardowej	Badanie PLATE (Zawilska 2009) Christiansen 2019	[4, 7]
	Rozpowszechnienie romiplostymu	Założenia własne, dane o rozpowszechnieniu TPO-RA w populacji po splenektomii	[8–10]

Parametr	Źródło	Referencje
Zużycie zasobów, koszty związane z prowadzeniem terapii	Zużycie romiplostymu na pacjenta, czas otrzymywania kolejnych linii leczenia terapią standardową; koszty świadczeń na pacjenta (podanie, monitorowanie terapii, leczenie ratunkowe, splenektomia)	Analiza ekonomiczna [11]
Koszty interwencji	Koszty romiplostymu i terapii standardowej	Analiza ekonomiczna, informacje przekazane przez Producenta [11]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla romiplostymu.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie preparatu Nplate® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania romiplostymu w populacji docelowej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu romiplostymu ze środków publicznych w populacji docelowej.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową, oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel®, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [12] analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na fakt, że wydatki pacjentów ograniczają się wyłącznie niewielkich dopłat do części interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej, wyniki z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika publicznego są niemal identyczne. W podstawowym wariantcie obliczeń różnica pomiędzy wynikami z obu rozważanych perspektyw jest mniejsza niż 0,1% i przy zastosowanej w dokumencie konwencji prezentowania rezultatów obliczeń (tj. z dokładnością do 0,1 mln zł) różnice w wynikach z obu rozważanych perspektyw są niewidoczne. W związku z tym dokumencie tekstowym zestawione zostały wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej – płatnika publicznego i pacjentów – są dostępne w modelu obliczeniowym będącym integralną częścią analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Nplate® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [13] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, za przyjęciem 2-letniego horyzontu czasowego przemawia fakt, iż zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [12] pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest zawsze na 2 lata, a więc przyjęty horyzont czasowy odpowiada czasie trwania pierwszej decyzji refundacyjnej.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w proponowanym programie lekowym stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy spełniają następujące kryteria włączenia:

1. wiek ≥ 18 lat;
2. rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);
3. brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności (zdefiniowanej jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancja/przeciwwskazanie do zastosowania kortykosteroidów;
4. niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 inną terapię,

i jednocześnie nie spełniają kryteriów wyłączenia w programie:

1. nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *Escherichia coli*;

2. zaburzenia czynności wątroby;
3. wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ;
4. ciąża;
5. karmienie piersią;
6. brak odpowiedzi na leczenie romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.

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, w szczególności liczebność populacji docelowej określana jest w oparciu o dane dotyczące niedostatecznej odpowiedzi lub nietolerancji na co najmniej jedną inną terapię niż kortykosteroidy.

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 śledziona spełniający kryteria wnioskowanego programu.**

W celu oceny liczebności tej populacji przeprowadzono systematycznie przeszukanie baz informacji medycznej, przeprowadzono przeszukanie dostępnych źródeł danych NFZ i przeprowadzono konsultacje z Grupą Doradczą ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z małopłytkowością. Autorzy raportu zwrócili się ponadto do Departamentu Gospodarki Lekami NFZ i do Ministra Zdrowia z prośbą o przekazanie danych opisujących liczebność populacji ze wskazaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, jednak ze źródeł tych nie uzyskano informacji, o które wnioskowano.

2.5.1. Ocena Grupy Doradczej



2.5.2. Przeszukanie baz informacji medycznej

Szczegóły przeszukania baz informacji medycznej zestawiono w aneksie (rozdział A.1).

Współczynnik zapadalności dla ITP wyniósł w Polsce 3,5/100 000 osób wg badania PLATE (Zawilska 2009 [4]). Wartość ta mieści się w przedziale współczynników raportowanych w innych populacjach tj. od 1,6/100 000 osób (dane z Anglii, z okresu 1993-1999) do 9,03/100 000 (dane z Republiki Korei, ekstrapolacja na rok 2022, obejmuje również dzieci). Przyczyn znaczących rozbieżności wyników można doszukiwać się przede wszystkim w różnicach definicji ITP – w poszczególnych pracach przyjmowano różne kryteria kwalifikacji pacjentów jako osoby z ITP (różne definicje choroby, różne świadczenia wymagane do potwierdzenia diagnozy).

Współczynniki chorobowości w zidentyfikowanych pracach różnią się bardzo znacząco pomiędzy sobą – raportowano wartości od 4,5/100 000 osób do 58,49/100 000 osób. W przypadku chorobowości na różnice w zakresie samej definicji ITP nakładają się dodatkowe kryteria związane z potwierdzeniem i utrzymaniem diagnozy w zadanym przedziale czasu. W związku z powyższym, trudno porównywać ze sobą zestawione wartości.

W związku z dostępnością danych NFZ o chorobowości ITP w Polsce i wysoką heterogenicznością zidentyfikowanych parametrów epidemiologicznych, w analizie nie uwzględniono wyników przeprowadzonego przeglądu danych epidemiologicznych.

2.5.3. Obliczenia

Chorobowość

Najdokładniejsze i najbardziej spójne zidentyfikowane dane dotyczące chorobowości ITP to informacje zawarte w analizach weryfikacyjnych AOTMiT. Szczegółowe zestawienie odnalezionych danych NFZ zamieszczone zostało w aneksie (rozdział A.2).

Zidentyfikowane dane, dotyczące dorosłych pacjentów z ITP dostępne są dla okresu 2014-2018. Liczebność tej populacji nie charakteryzowała się jednoznacznym trendem – po dwóch latach niemal

stałej chorobowości nastąpiły 2 lata wyraźnych wzrostów, po czym zaobserwowano spadek liczby dorosłych osób z diagnozą ITP, którym udzielono świadczeń finansowanych przez NFZ.

Mając na uwadze opisane zmiany dynamiki chorobowości, w analizie przyjęto, że liczba dorosłych pacjentów z ITP w kolejnych latach odpowiadać będzie średniej z wartości raportowanych dla okresu 2016–2018, tj. z trzech ostatnich lat, dla których dostępne były dane (tj. konserwatywnie w oparciu o najwyższe raportowane wartości).

Tabela 10.
Chorobowość ITP - obliczenia

Wariant	Dane					Prognoza
	2014	2015	2016	2017	2018	
Dorośli pacjenci z ITP	3702	3670	3878	4151	3931	3988

Niepowodzenie dotychczasowego leczenia – pacjenci z zachowaną śledzioną

W analizie udział pacjentów po niepowodzeniu kortykosteroidów i z zachowaną śledzioną w populacji ogólnej z ITP określono na podstawie jednego zidentyfikowanego opracowania przekrojowo opisującym standardy leczenia ITP w Polsce, tj. badaniu PLATE (Zawilska 2009 [4]).

Należy zwrócić uwagę, że choć badanie PLATE było największym i najbardziej kompleksowym projektem opisującym sytuację pacjentów z ITP w Polsce, to przeprowadzone zostało kilkanaście lat temu i obecne standardy leczenia pacjentów z małopłytkowością mogą być inne. Nie zidentyfikowano jednak bardziej adekwatnych źródeł danych o przebiegu leczenia pacjentów z małopłytkowością – ani w danych polskich, ani w danych zagranicznych. Informacje o podziale pacjentów ujętych w tym badaniu ze względu na etap leczenia zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Rozkład procentowy chorych w badaniu PLATE – struktura populacji z ITP [4]

Etap leczenia	Średnia
Pacjenci przed splenektomią, dotychczas nieleczeni	41%
Pacjenci przed splenektomią, leczeni kortykosteroidami	32%
Pacjenci przed splenektomią, z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami*	11%
Po splenektomii nieleczeni	7%
Po splenektomii leczeni kortykosteroidami	5%
Po splenektomii po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami	4%

*Z treści pracy Zawilska 2009 wynika, że są to pacjenci leczeni terapiami innymi niż kortykosteroidy

W dalszych obliczeniach odsetek pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami zakończyło się niepowodzeniem (ze względu na brak odpowiedzi, utratę odpowiedzi, nietolerancję leczenia) określono na podstawie odsetka pacjentów z badania PLATE zaklasyfikowanych jako „pacjenci przed splenektomią, z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami”. Wydaje się, że w ramach tej kategorii mogli być też uwzględnieni pacjenci z przeciwwskazaniami do kortykosteroidoterapii, ponieważ pozostałe kategorie, na które podzieleni zostali pacjenci z zachowaną śledzioną tj. „nieleczeni” i „leczeni kortykosteroidami” nie odpowiadają wnioskowanej grupie pacjentów nie odpowiadających na leczenie 1 linii (GKS).

W uzgodnionych w 2022 roku zapisach proponowanego programu lekowego brak jest wyróżnienia kategorii przeciwwskazań do kortykosteroidów, a zatem kryterium kwalifikacji do programu lekowego wprost odpowiada wybranej frakcji populacji z ITP opisanej w badaniu PLATE, tj. grupie pacjentów przed splenektomią, z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami, co uzasadnia zastosowanie odpowiadającego temu kryterium odsetka (11% populacji z ITP) w obliczeniach.

Nie oceniano odrębnie liczebności pacjentów ze steroidozależnością, ze względu na fakt, że kryterium kwalifikacji pacjentów do programu lekowego jest niepowodzenie jeszcze innej niż kortykosteroidy linii leczenia, a zatem fakt zastosowania terapii II linii kwalifikuje tych pacjentów de facto bezpośrednio do grupy osób, u których (pierwotne) leczenie kortykosteroidami zakończyło się niepowodzeniem.

W związku z powyższym oszacowanie łącznej liczby pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi oparto na odsetku pacjentów z populacji ogólnej zaklasyfikowanych jako „pacjenci przed splenektomią, z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami”. W badaniu PLATE pacjenci ci stanowili 11% populacji ogólnej pacjentów z ITP (parametr nie opisuje efektywności kortykosteroidów, ale udział pacjentów z określoną charakterystyką – tj. z zachowaną śledzioną i leczonych z zastosowaniem interwencji innych niż kortykosteroidy).

Zastosowanie powyższego odsetka do obliczeń prowadzi do oszacowania liczebności populacji pacjentów z zachowaną śledzioną, u których zastosowanie kortykosteroidoterapii nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek na poziomie 439 osób.

W kolejnym kroku określono odsetek pacjentów, u których w przypadku niepowodzenia kortykoterapii zastosowano kolejną, inną niż kortykosteroidy linię leczenia, i u których leczenie to nie pozwoliło na uzyskanie trwałej odpowiedzi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12.
Populacja docelowa – obliczenia

Parametr	Wartość
Chorobowość ITP - dorośli	3988
Odsetek pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi	11%
Liczba pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi	439
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Obliczona w ten sposób liczebność populacji opisuje chorobowość pacjentów ze wskazaniem kwalifikującym do leczenia w ramach populacji docelowej – średnią roczną liczbę pacjentów, którzy spełniają te kryteria. Przewlekły – w przypadku większości pacjentów – charakter choroby – implikuje, że wewnętrzna dynamika w ramach tej grupy jest niewielka i większość pacjentów z populacji docelowej pozostaje w niej w kolejnych latach.

W obliczeniach liczebności populacji docelowej konserwatywnie pominięto kryteria wyłączenia z programu (nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *Escherichia coli*; zaburzenia czynności wątroby: wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 ; ciąża i karmienie piersią). W modelu analizy ekonomicznej, na którego podstawie uwzględniono przebieg leczenia w populacji pacjentów zakwalifikowanych do terapii romiplostymem, uwzględniono natomiast wyłączenie pacjentów z programu w przypadku braku odpowiedzi na terapię z zastosowaniem romiplostymu.

Liczebność populacji docelowej określona na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych jest zbieżna z oszacowaniami ekspertów (rozdział 2.5.1). [REDACTED]

Tabela 13.
Liczebność populacji docelowej – wartości w analizie

Populacja	Wariant podstawowy	Wariant dodatkowy
Dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną spełniający kryteria programu	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6. Rozpowszechnienie

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że rozpowszechnienie aktualnie stosowanych terapii będzie takie samo, jak w jedynym opracowaniu przekrojowo opisującym standardy leczenia ITP w Polsce, tj. jak w badaniu PLATE (Zawilska 2009 [4]).

W celu uzyskania jak najbardziej aktualnych danych dotyczących stosowania konkretnych interwencji w Polsce zwrócono się z wnioskiem o udostępnienie informacji o liczbie pacjentów ze wskazaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej stosujących poszczególne potencjalne interwencje w Polsce do Departamentu Gospodarki Lekami NFZ i do Ministra Zdrowia, jednak nie uzyskano żadnych danych, o które wnioskowano.

Alternatywnie, poszukiwano ponadto możliwie aktualnych danych dotyczących praktyki leczenia pacjentów z ITP poza granicami Polski (por. rozdział A.1.3). Niestety zidentyfikowane dane nie pozwalają na wiarygodną adaptację opisanych schematów do warunków polskich.

Dane dotyczące postępowania terapeutycznego w Polsce i w innych państwach (por. rozdział A.1) są względnie spójne tylko na poziomie pierwszej linii leczenia i zastosowania kortykosteroidów. We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach kortykosteroidy były pierwszą linią aktywnego leczenia ITP i stosowane były u od 36,4% osób (pacjenci z przewlekłą ITP w okresie przed diagnozą w państwach skandynawskich) do 59% (suma odsetków pacjentów na etapach leczenia innych niż „brak leczenia, przed splenektomią”) w badaniu PLATE).

Odsetki pacjentów stosujących leczenie inne niż glikokortykosteroidy w Polsce i innych państwach, dla których odnaleziono stosowne dane, różnią się bardzo znacząco. Rozbieżności te mogą być spowodowane różnym okresem, z którego pochodzą prezentowane dane, różnymi doświadczeniami i preferencjami stosowania konkretnych leków w danych państwie, oraz różną dostępnością eltrombopagu i romiplostymu poza granicami Polski jak również jej szerszym zakresem niż w Polsce (w momencie przeprowadzania badania PLATE leki z grupy TPO-RA nie były dostępne w Polsce). W szczególności leki inne niż kortykosteroidy stosowane najczęściej w Polsce to wg. badania PLATE to danazol i azatiopryna (9,9% i 6,8% ogólnej populacji pacjentów z ITP korzystało z tych leków w ciągu roku), natomiast w innych państwach to interwencje stosowane bardzo rzadko (danazol: 0–0,4% pacjentów, azatiopryna: 0-2,5% pacjentów). Dostępne dane zagraniczne wskazują ponadto na odmienne możliwości i podejście do stosowania rytuksymabu – lek ten stosowany był u blisko 20% pacjentów w pierwszych 2 latach leczenia ITP wg danych z USA i Danii. Co więcej, w przypadku pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, u 8% pacjentów zastosowano tę terapię w okresie 1 miesiąca od diagnozy, co może wskazywać na całkowicie odmienne standardy leczenia lub błędy danych w zidentyfikowanym opracowaniu.

Najbardziej zbliżone do polskich standardy postępowania wydaje się opisywać opracowanie dotyczące terapii pacjentów w Niemczech (Kubasch 2020 [14], por. Tabela 47), jednak zarówno ze względu na sposób raportowania danych (możliwość wielokrotnego wyboru przy wskazaniu terapii konkretnej linii i odsetki, które nie sumują się do liczby pacjentów), jak i poziom dokładności danych (brak wyróżniania terapii innych niż glikokortykosteroidy, IVIG, koncentraty płytek krwi, TPO-RA i rytuksymab) również to opracowanie trudno zestawiać z danymi dotyczącymi leczenia stosowanego w Polsce.

Finalnie, mając na uwadze powyższe ograniczenia i widoczne specyficzne dla poszczególnych krajów preferencje co do stosowania danej terapii, analizę postępowania w ITP oparto o jedyne dostępne dla Polski dane z badania PLATE – pomimo wiążących się z nim ograniczeń, związanych z datą przeprowadzenia tego badania oraz brakiem informacji o zróżnicowaniu schematów leczenia u pacjentów z zachowaną śledzioną i po splenektomii. Tym niemniej w świetle odmowy przekazania aktualnych danych od NFZ i MZ, wybór ten stanowił jedyne możliwe rozwiązanie, pozwalające zobrazować prawdopodobną praktykę leczenia ITP w Polsce u pacjentów, którzy nie są leczeni TPO-RA.

W tabeli poniżej zestawiono liczby pacjentów stosujących poszczególne interwencje z listy interwencji farmakologicznych określonych jako „terapię II linii” w tym badaniu, z wyłączeniem immunoglobulin stosowanych w ramach leczenia ratunkowego.

Założono konserwatywnie, że pacjent w danym momencie stosuje wyłącznie jeden lek i udziały poszczególnych interwencji oszacowano proporcjonalnie, tak, by sumowały się do 100%. Podobne rozwiązanie zastosowano w analizie wpływu na system ochrony zdrowia złożonej wraz z wnioskiem o refundację eltrombopagu, która została pozytywnie oceniona przez AOTMiT [5]. W praktyce, część pacjentów może stosować kombinacje leków – w tym kombinacje z kortykosteroidami. Uwzględniając możliwość stosowania w danym momencie jednego leku prawdopodobnie zaniżono koszty terapii standardowej.

Tabela 14.
Rozpowszechnienie interwencji w badaniu PLATE – dane i obliczenia

Interwencja	Liczba leczonych – PLATE	Szacowany odsetek
Danazol	320	48,2%
Azatiopryna	221	33,3%
Winkrystyna	94	14,2%
Rytuksymab	27	4,1%
Mykofenolan mofetylu	2	0,3%
Suma	664	100,0%

Uzupełniająco przeprowadzono obliczenia przy założeniu rozkładu stosowanych interwencji jak w badaniu Christiansen 2019 [7], w którym opisano zakres interwencji stosowanych przez pacjentów z Danii. To jedyna ze zidentyfikowanych prac opisujących stosowanie leków innych niż GKS w

rzeczywistej praktyce w innych państwach na poziomie szczegółowości, który pozwala wyróżnić poszczególne interwencje „II linii”. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia w wariantach, w których przyjęto, że 100% pacjentów stosuje odpowiednio najtańszą i najdroższą interwencję (w przeliczeniu na cykl – odpowiednio dapson i winkrystyna, por. rozdział 2.8.2). Zarówno wariant z wykorzystaniem danych z badania Christiansen 2019, jak i warianty z „technicznymi” założeniami z całą pewnością nie odpowiadają rzeczywistej praktyce leczenia w Polsce. W szczególności w pracy Christiansen 2019 u blisko 60% pacjentów leczonych farmakologicznie po niepowodzeniu GKS zastosowany został rytuksymab, który w Polsce dostępny jest wyłącznie w ramach Programu Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [REDACTED]

[REDACTED] Celem uwzględnienia tych wariantów w obliczeniach jest więc wyłącznie ocena skali zmienności uzyskiwanych wyników, nie zaś próba faktycznej oceny standardów leczenia ITP w Polsce.

W każdym przypadku założono konserwatywnie, że w danym momencie pacjent stosuje wyłącznie jedną interwencję farmakologiczną (suma odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki = 100%), choć w rzeczywistości możliwe jest leczenie skojarzone. W arkuszu obliczeniowym umożliwiono natomiast wpisane własnych wartości, w tym wartości, w przypadku których suma jest różna od 100%.

Tabela 15.
Rozkład stosowanych interwencji w ramach terapii standardowej

Interwencja	PLATE	Christiansen 2019	Najtańsza interwencja	Najdroższa interwencja
Danazol	48,2%	3,8%	0,0%	0,0%
Azatiopryna	33,3%	27,8%	0,0%	0,0%
Winkrystyna	14,2%	0,0%	0,0%	100,0%
Rytuksymab	4,1%	58,6%	0,0%	0,0%
Mykofenolan mofetylu	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Cyklosporyna	0,0%	9,8%	0,0%	0,0%
Cyklofosfamid	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dapson	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%

W kontekście oceny rozpowszechnienia poszczególnych interwencji w ramach terapii standardowej należy podkreślić, że przyjęte udziały pacjentów stosujących poszczególne interwencje mają znaczenie wyłącznie w ocenie kosztów terapii standardowej. Struktura zużycia poszczególnych opcji terapeutycznych pozostaje bez wpływu na założenia modelu ekonomicznego dotyczące efektywności leczenia (dane o średniej skuteczności terapii standardowej oparto o wyniki badań klinicznych), przez co wyniki w kategoriach takich, jak koszty leczenia ratunkowego czy koszty leczenia krwawień, pozostają niezmiennie niezależnie od przyjętej struktury zużycia aktualnie dostępnych leków.

Pominięto w analizie kwestię leczenia pacjentów w ramach zidentyfikowanych badań klinicznych, z uwagi na fakt, że nie umożliwiają one szerokiego dostępu dla pacjentów (przez szczegółowe kryteria kwalifikacji i wyłączenia) i pozostają poza obszarem refundacji przez NFZ [15, 16].

2.6.2. Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7. Adaptacja wyników modelu z analizy ekonomicznej

W analizie wpływu na budżet wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej [11].

W obliczeniach wykorzystano uśredniony koszt roczny w porównywanych ramionach – dla symulacji obejmującej 2 lata (tj. zgodnej z horyzontem analizy).

Wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej wyniki obejmują:

- zużycie romiplostymu w terapii pacjentów z populacji docelowej (przeliczone na fiołki a 250 mcg),
- koszty świadczeń w programie lekowym dla populacji docelowej,
- liczbę 4-tygodniowych cykli terapii standardowej (w pierwszej linii leczenia w ramieniu terapii standardowej i w kolejnych liniach leczenia w ramieniu terapii standardowej i w ramieniu romiplostymu),
- koszty świadczeń: leczenia ratunkowego, leczenia krwawień, splenektomii, świadczeń w programie lekowym B.97 – z wyłączeniem kosztów romiplostymu oraz dodatkowo – zużycie romiplostymu w ramach program B.97 (przeliczone na fiołki a 250 mcg),

przy założeniu 0% stopy dyskontowej dla kosztów.

Wykorzystanie w analizie wpływu na budżet powyższych elementów analizy ekonomicznej pozwala uwzględnić w ocenie przewidywanych wydatków NFZ i pacjentów prognozowaną różnicę w wykorzystaniu świadczeń takich, jak leczenie ratunkowe pomiędzy pacjentami leczonymi romiplostymem i pacjentami leczonymi aktualnie dostępnymi terapiami. Jednocześnie jednak należy mieć na uwadze, że przeprowadzona adaptacja wyników modelu z analizy ekonomicznej wymagała przyjęcia pewnych upraszczających założeń.

W analizie ekonomicznej symulowany jest przebieg terapii zamkniętej kohorty pacjentów z ITP w ramach założonej struktury modelu. Rzeczywista populacja docelowa pacjentów jest natomiast populacją otwartą – nowe osoby, u których zawiodło aktualnie dostępne leczenie, dołączają do populacji, inne są z niej wyłączone (ze względu na usunięcie śledziona, remisję czy zgon). Mając na uwadze najczęściej przewlekły charakter choroby, można jednak oczekiwać, że dynamika zmian w obrębie populacji docelowej jest względnie niewielka. Dlatego w analizie wpływu na budżet przeprowadzono obliczenia w taki sposób, jakby populacja pacjentów była kohortą zamkniętą. Należy mieć na uwadze, że konsekwencją takiego rozwiązania jest fakt, że w finalnych obliczeniach uwzględnione zostają wydatki poniesione na pacjentów z populacji docelowej również po przejściu przez nich na dalsze etapy leczenia (tj. ewentualną splenektomię i leczenie po splenektomii), co pozwala ocenić szersze konsekwencje wyboru danego leczenia.

Dodatkowym ograniczeniem związanym ze strukturą modelu jest uproszczenie polegające wykorzystaniu w analizie wpływu na budżet uśrednionych rocznych kosztów leczenia i zastosowanie ich dla – również uśrednionego - odsetka pacjentów stosujących daną interwencję w konkretnym roku refundacji. W obliczeniach nie uwzględniono tym samym przechodzenia pacjentów z terapii

standardowej na leczenie romiplostymem w taki sposób, by przez pewien czas koszty danego pacjenta określone były na podstawie kosztów w ramieniu terapii standardowej w modelu dla analizy ekonomicznej, natomiast w kolejnym okresie – po zmianie leczenia – na podstawie kosztów w ramieniu romiplostymu w modelu. W szczególności w pierwszym roku refundacji technicznie przeprowadzono obliczenia w taki sposób, jakby jedna część pacjentów od początku do końca roku była leczona wg sekwencji z ramienia romiplostymu w modelu dla analizy ekonomicznej, natomiast pozostali chorzy – również od początku do końca roku - leczeni byli w ramach sekwencji z ramienia terapii standardowej z modelu dla analizy ekonomicznej. W rzeczywistości natomiast na początku roku wszyscy pacjenci będą leczeni terapią standardową, by – w kolejnych tygodniach i miesiącach roku - stopniowo zmieniać leczenie na romiplostym.

Uproszczenie to wynika z faktu, że w związku z zastosowaną w modelu kalibracją, w pierwszym czterotygodniowym cyklu symulacji zagregowane jest większe niż w kolejnych cyklach ryzyko wystąpienia konieczności zastosowania dodatkowych interwencji (splenektomii, leczenia ratunkowego i leczenia krwawień). Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet sekwencyjnego leczenia w ramach dwóch rozważanych ramion modelu doprowadziłoby zatem do sytuacji, w której świadczenia zagregowane w pierwszym cyklu byłyby naliczane u części pacjentów dwukrotnie, co prowadziłoby do paradoksalnych wyników, takich jak wzrost liczby wykonywanych splenektomii w związku z refundacją romiplostymu. Zastosowanie średniorocznych odsetków pacjentów leczonych w ramach konkretnego ramienia pozwala uniknąć tych niepoprawnych wniosków.

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że roczny koszt leczenia refundacji odpowiada średniorocznemu kosztowi z modelu obliczonemu dla horyzontu 2 lat – zarówno w ramieniu romiplostymu, jak i w ramieniu terapii standardowej. W praktyce – w przypadku pacjentów leczonych romiplostymem – tylko osoby włączone do leczenia na początku pierwszego roku refundacji będą miały możliwość zrealizowania w horyzoncie analizy dwuletniej sekwencji leczenia rozpoczynającej się od romiplostymu, pozostali pacjenci będą natomiast leczeni tą sekwencją krócej (w przypadku pacjentów włączonych w ostatnich dniach pierwszego roku refundacji – niewiele ponad rok). Uproszczenie to jest wprost związane z opisaną powyżej rezygnacją z sekwencyjnego naliczania u pacjentów kosztów z obu rozważanych ramion.

2.8. Koszty

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków – w pierwszej i kolejnych liniach,
- koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia ratunkowego (uwzględniające również diagnostykę pacjentów pozostających bez aktywnego leczenia),
- koszty leczenia krwawień,
- koszty splenektomii,

- koszty leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem po splenektomii w ramach programu lekowego B.97.

Bezpośrednio w ramach analizy wpływu na budżet określono wyłącznie jednostkowe koszty porównywanych interwencji: tj. koszt romiplostymu (tylko lek, dotyczy również terapii stosowanej po splenektomii) oraz jednostkowe koszt terapii standardowej (leki wraz z podaniem, diagnostyką i monitorowaniem terapii, w pierwszej lub kolejnych liniach). W modelu dla analizy ekonomicznej wygenerowano natomiast informację o zużyciu tych interwencji (zużycie substancji czynnej przeliczone na opakowania a 250 mcg w przypadku romiplostymu i liczba 4-tygodniowych cykli leczenia w przypadku terapii standardowej).

W przypadku pozostałych kategorii kosztowych wykorzystano bezpośrednio wyniki modelu z analizy ekonomicznej.

2.8.1. Romiplostym

2.8.1.1. Koszt jednostkowy romiplostymu (Nplate®)

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

W poniższej tabeli (Tabela 17) 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%.

Tabela 17.
Cena romiplostymu

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

W analizie uwzględniono dodatkowo zaproponowany przez Zamawiającego RSS, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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]

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

2.8.1.2. Zużycie na pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono wyniki opisujące zużycie romiplostymu przeliczone na opakowania a 250 mcg w przypadku romiplostymu. Wybór jednostki miary zużycia romiplostymu jako liczba opakowań a 250 mcg ma znaczenie wyłącznie techniczne – cena za jednostkę substancji czynnej (1 mcg) dla obu dostępnych opakowań (250 mcg i 125 mcg) jest taka sama.

Wyniki z modelu wygenerowane zostały dla 3 opcji symulacji kolejnych linii leczenia, tj. przy założeniu, że po niepowodzeniu pierwszej modelowanej linii leczenia wprowadzana jest 1 linia terapii standardowej (wariant podstawowy), a także przy założeniu, że jest to odpowiednio 0 lub 2 linie (warianty analizy wrażliwości). Niezależnie od wariantów naliczania kolejnych linii wygenerowano ponadto wyniki w ramieniu romiplostymu z uwzględnieniem możliwości remisji (brak naliczania kosztów leków i świadczeń w programie u części pacjentów, wariant podstawowy), bez uwzględniania możliwości remisji i z alternatywnymi do podstawowego założeniami dotyczącymi możliwości remisji [11] (warianty analizy wrażliwości).

Tabela 20.

Zużycie roczne romiplostymu – dane z modelu dla analizy ekonomicznej –przeliczone na opakowania a 250 mcg

Kategoria zużycia	Pacjenci w ramieniu ROM	Pacjenci w ramieniu SOC
Interwencja stosowana w pierwszej linii modelu: z uwzględnieniem remisji/bez uwzględnienia możliwości remisji / alternatywne założenia dotyczące remisji		
Romiplostym – 1 linia w modelu	■	■
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji - 0		
Romiplostym w programie B.97	■	■
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji – 1 (wariant podstawowy)		
Romiplostym w programie B.97	■	■
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji – 2		
Romiplostym w programie B.97	■	■

2.8.1.3. Świadczenia w programie lekowym

W analizie przyjęto, że podanie ROM odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego*. Natomiast 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 21). Ten sam koszt przyjęto dla monitorowania leczenia TPO-RA u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Tabela 21.

Koszt świadczeń 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
5.08.07.0000004	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

W analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono bezpośrednio obliczeń kosztów świadczeń w programie lekowym, natomiast wykorzystano dane z modelu dla analizy ekonomicznej, w której uwzględniono zmienność korzystania z tych świadczeń zależną od odpowiedzi (por. rozdział 2.8.2.3).

2.8.2. Leki stosowane w ramach terapii standardowej

2.8.2.1. Dawkowanie SOC

Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC określono na podstawie badań klinicznych oraz zaktualizowanych wytycznych Provan 2019 [18]. Odnaleziono również polskie zalecenia postępowania

w ITP, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów z 2010 roku [19] 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 [20]), a następnie, w przypadku braku danych o średniej dawce leków w tych referencjach, inne odnalezione w sposób niesystematyczny publikacje (Vianelli 2001 [21], Hou 2003 [22], Maloisel 2004 [23]). Wartości przyjęte w obliczeniach zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC przyjęte w analizie

Substancja	Dawka na cykl	Źródło
Cyklofosfamid	2 x 1 mg/kg	Provan 2019
Azatiopryna	28 x 2 mg/kg	Vianelli 2001 [24]
Cyklosporyna	28 x 3 mg/kg ^b	Zawilska 2010, Provan 2019
Winkrystyna	3 x 2 mg	Provan 2019 [18]
Danazol	28 x 600 mg	Maloisel 2004 [23]
Mykofenolan mofetylu	28 x 1,5 g ^a	Hou 2003 [22], Taylor 2015 [20]
Dapson	28 x 75 mg	Zawilska 2010, Provan 2019
RTX	4 x 375 mg/m ² (przyjęto 1 cykl/rok)	Provan 2019

a) Średnie dawka MMF 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 konserwatywne.

W kontekście analizy dawkowania należy zwrócić uwagę, że rytuksymab jest interwencją o charakterze jednorazowym – pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie rytuksymabem, nie otrzymują go w kolejnych cyklach. Ze względu na fakt, że w podstawowym wariancie obliczeń udział pacjentów stosujących rytuksymab uzyskano z badania PLATE (Zawilska 2009), w którym raportowano liczbę osób, u których poszczególne interwencje zastosowano w trakcie jednego roku, w obliczeniach przyjęto, że średni koszt rytuksymabu na cykl liczony będzie w ten sposób, jakby jeden cykl leczenia (4 podania leku) przypadał na 1 rok terapii (tj. średni koszt leku i jego podania na cykl określono jako 1/13 całkowitego kosztu zastosowania rytuksymabu).

W obliczeniach przyjęto, że masa ciała i wzrost pacjentów odpowiadają podstawowym założeniami z analizy ekonomicznej, tj. przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta to 75,6 kg, natomiast średnia powierzchnia ciała to 1,86 m² [11].

2.8.2.2. Koszty leków

Na potrzeby oszacowania kosztów leków wchodzących w skład SOC, zaczerpnięto ceny opakowań z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [17]. 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 [25]).

W przypadku rytuksymabu wykorzystano cenę za mg substancji czynnej raportowaną w komunikacie DGL [26], natomiast koszt jednostkowy dapsonu określono w oparciu o raport AOTMiT [27].

Koszty leków wchodzących w skład SOC uwzględnione w analizie zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszty leków wchodzących w skład SOC

Terapia	Cena za mg [zł]		Koszt 4-tygodniowego cyklu terapii	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Danazol	0,0092	0,0093	153,96 zł	156,95 zł
Azatiopryna	0,0098	0,0113	41,59 zł	47,67 zł
Winkrystyna	26,0805a	26,0805a	156,48 zł	156,48 zł
Rytuksymab	3,3089	3,3089	709,39 zł ^b	709,39 zł ^b
Mykofenolan mofetylu	0,0030	0,0042	124,78 zł	176,01 zł
Cyklosporyna	0,0529	0,0545	336,07 zł	346,25 zł
Cyklofosfamid	0,3400	0,0352	71,87 zł	74,58 zł
Dapson	0,0127	0,0127	26,68 zł	26,68 zł
Średni koszt na cykl	-	-	139,42 zł	143,03 zł

a) Średnia ważona udziałami z okresu 04.2018-03.2019, brak nowszych danych sprzedażowych

b) Obliczone przy założeniu 1 podania na rok

2.8.2.3. Koszty podania leków i monitorowania

W przypadku pacjentów przyjmujących SOC założono, że monitorowanie leczenia ograniczać się będzie do jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie. Założenie to zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla ELT ocenianej przez AOTMiT [28], 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 24).

Tabela 24.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności SOC

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość pkt	Liczba świadczeń	Koszt świadczenia [zł] ^a
W11	5.30.00.0000011	W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1	44

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

Przyjęto, że w ramach kontrolnych wizyt pacjenci otrzymują ponadto recepty na leki dostępne w sprzedaży aptecznej (także w przypadku dapsonu, dostępnego w ramach importu docelowego) i że ich podawanie nie generuje dodatkowych kosztów. Wyjątek stanowią winkrystyna i rytuksymab podawane w warunkach szpitalnych. W przypadku tych substancji przyjęto, że podanie realizowane jest w ramach świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 133/2021/DGL Prezesa NFZ i zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 24). Zgodnie z przyjętym schematem dawkowania przyjęto, że rytuksymab podawany jest w ramach 4 wlewów (1 cykl na rok, średnio 0,31 wlewu na pacjenta na cykl), natomiast podanie winkrystyny realizowane jest w trakcie 3 kolejnych dni hospitalizacji, raz na 4-tygodniowy cykl leczenia. W przypadku winkrystyny, ze względu na to, że pacjent odbywa cykliczne wizyty w szpitalu, nie naliczono dodatkowo kosztów monitorowania ambulatoryjnego.

Tabela 25.
Koszt podania leków w warunkach szpitalnych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość pkt	Liczba świadczeń/cykl	Koszt świadczenia/cykl [zł] ^a
5.30.00.0000011	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	668 ^b	0,31 – rytuksymab 3 - winkrystyna	211,08 – rytuksymab 2058,00 - winkrystyna

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł,

b) wartość za osobodzień do 3 dni hospitalizacji

Średnie koszty świadczeń podania leków i monitorowania leczenia w ramach terapii standardowej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszty podania i monitorowania na cykl (4-tygodniowy) – leki stosowane w ramach terapii standardowej

Terapia	Podanie i monitorowanie
Danazol	44,00 zł
Azatiopryna	44,00 zł
Winkrystyna	2 058,00 zł
Rytuksymab	255,08 zł
Mykofenolan mofetylu	44,00 zł
Cyklosporyna	44,00 zł
Cyklofosfamid	44,00 zł
Dapson	44,00 zł
Średni koszt na cykl	337,70 zł

2.8.2.4. Zużycie na pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono wyniki opisujące zużycie ocenianych interwencji wyrażone w liczbie 4-tygodniowych cykli terapii.

Wyniki z modelu wygenerowane zostały dla 3 opcji symulacji kolejnych linii leczenia, tj. przy założeniu, że po niepowodzeniu pierwszej modelowanej linii leczenia wprowadzana jest 1 linia terapii standardowej (wariant podstawowy), a także przy założeniu, że jest to odpowiednio 0 lub 2 linie (warianty analizy wrażliwości).

Tabela 27.
Zużycie roczne SOC – dane z modelu dla analizy ekonomicznej

Kategoria zużycia	Pacjenci w ramieniu romiplostymu	Pacjenci w ramieniu terapii standardowej
Interwencja stosowana w pierwszej linii modelu		
SOC – 1. linia w modelu	■	■
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji - 0		
SOC – kolejne linie	■	■
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji – 1 (wariant podstawowy)		
SOC – kolejne linie	■	■
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji – 2		
SOC – kolejne linie	■	■

2.8.3. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W tabeli poniżej zestawiono bezpośrednie parametry kosztowe wygenerowane w modelu z analizy ekonomicznej – zmienność tych kategorii kosztowych nie jest bezpośrednio modyfikowana w ramach analizy wpływu na budżet (Tabela 28). Wyniki w tabeli odpowiadają podstawowemu założeniu dotyczącemu możliwości remisji w ramieniu romiplostymu, wartości dla alternatywnych założeń (por. rozdział 2.9 dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym).

Tabela 28.
Pozostałe kategorie kosztowe (koszt na rok na pacjenta)

Kategoria kosztowa	Pacjenci w ramieniu romiplostymu	Pacjenci w ramieniu terapii standardowej
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji - 0		
Leczenie ratunkowe	■	■
Splenektomia	■	■
Leczenie krwawień	■	■
Leczenie w programie B.97 ^a	■	■

Kategoria kosztowa	Pacjenci w ramieniu romiplostymu	Pacjenci w ramieniu terapii standardowej
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji - 1		
Leczenie ratunkowe	████████	████████
Splenektomia	████████	████████
Leczenie krwawień	████████	████████
Leczenie w programie B.97 ^a	████████	████████
Liczba linii leczenia dopuszczona w modelu po niepowodzeniu ocenianej interwencji - 2		
Leczenie ratunkowe	████████	████████
Splenektomia	████████	████████
Leczenie krwawień	████████	████████
Leczenie w programie B.97 ^a	████████	████████

a) Z wyjątkiem kosztu romiplostymu, koszty leku naliczane są na podstawie zużycia (por. Tabela 20)

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji:
 - w wariantcie podstawowym A0 przyjęto, że liczba z populacji docelowej odpowiada wynikowi przeprowadzonych obliczeń w oparciu o dane NFZ i dane z badania PLATE
 - w wariantcie A1 przyjęto, że liczba pacjentów z populacji docelowej odpowiada maksymalnej wartości oszacowań tej populacji wg opinii ekspertów z Grupy Doradczej
- wariant B: możliwość remisji w trakcie leczenia romiplostymem
 - w wariantcie podstawowym B0 uwzględniono możliwość remisji u części pacjentów leczonych romiplostymem, zgodnie z założeniami wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (na podstawie badania Kuter 2019),
 - w wariantcie dodatkowym B1 przyjęto brak możliwości remisji u pacjentów leczonych romiplostymem.
 - W wariantcie dodatkowym B2 przyjęto uwzględniono możliwość remisji u części pacjentów leczonych romiplostymem, zgodnie z założeniami wariantu analizy wrażliwości z analizy ekonomicznej (na podstawie badania Newland 2016),
- wariant C: liczba linii po niepowodzeniu leczenia:
 - w wariantcie podstawowym C0 przyjęto, że po niepowodzeniu pierwszej modelowanie linii leczenia (romiplostym / SOC) w ramach przeprowadzonych symulacji modelowana jest 1 dodatkowa linia leczenia,
 - w wariantach dodatkowym C1 i C2 przyjęto, że po niepowodzeniu pierwszej modelowanie linii leczenia (romiplostym / SOC) w ramach przeprowadzonych symulacji modelowany jest wariant braku kolejnych linii leczenia / stosowania 2 kolejnych linii leczenia,
- wariant D: rozkład terapii stosowanych w ramach terapii standardowej:

- o w wariantcie podstawowym D0 przyjęto, że udziały poszczególnych interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej obliczone są na podstawie badania PLATE,
- o w wariantach dodatkowych przyjęto, że udziały odpowiadają wynikom z pracy Christiansen 2019 (wariant D1), a także przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują odpowiednio najtańszą/najdroższą interwencję w przeliczeniu na cykl (odpowiednio warianty D2 i D3).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 4. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że romiplostym nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że romiplostym będzie refundowany w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej*.

3.1. Populacja docelowa

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.3. Scenariusz nowy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

3.4.2. Wyniki bez RSS

[Redacted]

[Redacted]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 35. Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok refundacji	II rok refundacji
Liczebność populacji docelowej stosującej romiplostym		
Scenariusz istniejący	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy	[Redacted]	[Redacted]
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy - wydatki

Kategoria	NFZ		NFZ + pacjenci	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Scenariusz istniejący	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	NFZ		NFZ + pacjenci	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
████████████████████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████

4. Analiza wrażliwości

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 37) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 37.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Liczebność populacji docelowej	A0		Rozdz. 2.5
	A1		
Możliwość remisji w trakcie stosowania ROM	B0	Prawdopodobieństwo remisji jak w badaniu Kuter 2009	Rozdz. 2.9, por. Rozdz. 3.2.2 w analizie ekonomicznej [11]
	B1	Brak możliwości remisji	
	B2	Prawdopodobieństwo remisji jak w badaniu Newland 2016	
Liczba linii terapii po niepowodzeniu pierwszej modelowanej linii leczenia	C0	1 linia leczenia	Rozdz. 2.8.2.4, por. rozdz. 3.6 w analizie ekonomicznej [11]
	C1	0 linii leczenia	
	C2	2 linie leczenia	
Rozkład terapii w ramieniu SOC	D0	Rozkład w oparciu o wyniki badania PLATE (Danazol: 48,2%, azatiopryna: 33,3%, Winkrystyna: 14,2%, rytuksymab: 4,1%, mykofenolan mofetylu: 0,3%, pozostałe: 0%)	Rozdz. 2.6.1
	D1	Rozkład w oparciu o wyniki badania Christiansen 2019 (Danazol: 3,8%, azatiopryna: 27,8%, rytuksymab: 58,6%, cyklosporyna: 9,8%, pozostałe: 0%)	
	D2	Najtańsza interwencja w przeliczeniu na cykl: dapson: 100%, pozostałe: 0%	
	D3	Najdroższa interwencja w przeliczeniu na cykl: winkrystyna: 100%, pozostałe: 0%	

4.2. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 38.
Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka [mln zł]

Wariant	Kategoria	NFZ				NFZ + pacjent			
		Wydatki całkowite – scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne		Wydatki całkowite – scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
A1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
B1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
B2	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
C1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
C2	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
D1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
D2	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
D3	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■

4.3. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	NFZ				NFZ + pacjent			
		Wydatki całkowite – scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne		Wydatki całkowite – scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
A1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
B1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
B2	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
C1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
C2	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
D1	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
D2	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
D3	ROM - lek	■	■	■	■	■	■	■	■
	ROM – lek i świadczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■

4.4. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Romiplostym jest już obecnie refundowany w ramach dwóch istniejących programów lekowych.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania romiplostymu w populacji docelowej ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie romiplostymem. W związku z tym, ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z zastosowaniem romiplostymu będą w stanie prowadzić również terapię w populacji docelowej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu romiplostymu ze środków publicznych nie spowoduje istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu romiplostymu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu romiplostymu w populacji dorosłych pacjentów z małopłytkowością immunologiczną. W szczególności podkreślić należy, że udostępnienie możliwości terapii romiplostymem pacjentom z zachowaną śledzioną wpłynie na zmniejszenie konieczności wykonywania splenektomii. Usunięcie śledziony jest nieodwracalną terapią inwazyjną, wiąże się z nim trwale upośledzenie odporności i w konsekwencji ryzyko ciężkich zakażeń, a także zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Trudno ponadto przewidzieć skuteczność takiego zabiegu. [1]Warunkowanie dostępu do terapii TPO-RA koniecznością uprzedniego usunięcia śledziony stoi w sprzeczności z zaleceniami terapeutycznymi i może być postrzegane jako nieetyczne.

Tabela 40.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu romiplostymu ze środków publicznych w populacji docelowej

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zdefiniowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego, obejmując pacjentów z wysoce niezaspokojoną potrzebą medyczną. W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia, jednak charakteryzują się zdecydowanie niższą skutecznością, niższa jest także wiarygodność dowodów ich efektywności i co za tym idzie – miejsce w wytycznych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności jest – wbrew zaleceniom – warunkowany wykonaniem inwazyjnego zabiegu usunięcia śledziony.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Finansowanie romiplostymu wpłynie pozytywnie na prawa pacjenta, ponieważ zlikwidowany zostanie administracyjny wymóg przeprowadzenia splenektomii przed zastosowaniem zalecanej przez wytyczne i szeroko stosowanej na świecie terapii TPO-RA.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Romiplostym wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielki i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii. Wymóg taki jest wprost wskazany w obowiązujących wytycznych leczenia pacjentów z ITP.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii. Wymóg taki jest wprost wskazany w obowiązujących wytycznych leczenia pacjentów z ITP.

6. Wnioski

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], iż finansowanie romiplostymu w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z małopłytkowością immunologiczną. Dodatkowo zastosowanie romiplostymu w populacji docelowej znacząco pozwoli obniżyć koszty świadczeń stosowanych w populacji pacjentów z ITP, takich jak leczenie krwawień czy leczenie ratunkowe.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, polegającej na zapewnieniu świadczeniodawcy odpowiednio niższej ceny za opakowanie preparatu Nplate®.

7. Ograniczenia

- Liczebność populacji docelowej określono kompilując dane NFZ z danymi z badania PLATE i informacjami uzyskanymi od ekspertów z Grupy Doradczej. Każdy z parametrów uwzględnionych w obliczeniach jest obciążony pewnym stopniem niepewności.
 - Dostępne dane NFZ o chorobowości pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej nie obejmują informacji o liczbie świadczeń, jakich udzielono pacjentów z ocenianym rozpoznaniem. Istnieje zatem możliwość, że u części pacjentów rozpoznanie ITP postawiono jednokrotnie – na przykład w trakcie wstępnej diagnostyki, po czym ta pierwotna diagnoza mogła zostać zmodyfikowana, kiedy chory trafił do ośrodka wysokospecjalistycznego. W analizowanych danych zagranicznych (por. A.1.2) do potwierdzenia diagnozy ITP stosowano najczęściej wymóg co najmniej 2 świadczeń rozliczonych z danym wskazaniem, właśnie w celu wyeliminowania z ocenianej populacji pacjentów z nieadekwatnie postawioną diagnozą. Brak możliwości wprowadzenia analogicznego filtra w dostępnych danych NFZ implikuje, że ogólna liczebność populacji docelowej może być zawyżona. Na możliwość zawyżania liczby pacjentów w danych NFZ również wskazywali również eksperci.
 - Odsetek pacjentów z zachowaną śledzoną po niepowodzeniu kortykoterapii określono na podstawie badania PLATE (Zawilska 2009). Badanie to przeprowadzone zostało w latach 2007-2008 i można przypuszczać, że od tego czasu standardy prowadzenia terapii ITP mogły ulec modyfikacjom, w zależności od dostępności do poszczególnych terapii, czy doświadczeń własnych ośrodka.

- Analiza wpływu na budżet przeprowadzana jest bezpośrednio w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej [11], w związku z czym wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.
- Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej określono w oparciu o dane z badania PLATE. Choć należy się liczyć z tym, że dane te mogą nie odpowiadać aktualnym standardom leczenia w Polsce, sama struktura poszczególnych interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej ma niewielkie znaczenie dla wyników analizy wpływu na budżet. Związane jest to z faktem, że w modelu ekonomicznym przebieg leczenia z zastosowaniem terapii standardowej modelowany jest w oparciu o wyniki badań klinicznych i nie zależy od udziału poszczególnych interwencji w ramach terapii standardowej. Ponadto zużycie leków stosowanych w ramach SOC jest na podstawie wyników modelu dla analizy ekonomicznej na tyle niewielkie, a zakres zmienności kosztów pomiędzy poszczególnymi interwencjami na tyle ograniczony, że ewentualne błędy w ocenie struktury stosowanych leków nie wpływają na wnioskowanie w analizie.

8. Dyskusja

Proces starań o umożliwienie pacjentom leczenia ITP zgodnie z obowiązującymi wytycznymi toczy się w Polsce od wielu lat. Obecnie pacjenci mają dostęp do leczenia z wykorzystaniem romiplostymu i eltrombopagu w ramach dwóch programów lekowych. W jednym świadczenia realizowane są w populacji pediatrycznej – we wskazaniu zgodnym z zaleceniami leczenia ITP u dzieci, w drugim – dostępnym dla pacjentów dorosłych – możliwość leczenia mają jedynie chorzy po niepowodzeniu splenektomii. Dorosłe osoby, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony, nie mają obecnie możliwości skorzystania z terapii TPO-RA finansowanej przez płatnika publicznego. Eksperci, z którymi konsultowano się w ramach spotkania Grupy Doradczej, zgodnie wskazywali na wysoką zasadność finansowania terapii TPO-RA również w przypadku pacjentów z zachowaną śledzioną. Warunkowanie dostępu do TPO-RA koniecznością usunięcia śledziony jest niezgodne z zaleceniami leczenia ITP, ponieważ splenektomia jest metodą leczenia związana z szeregiem przeciwwskazań, a także ryzykiem wystąpienia powikłań i trwałych ograniczeń dla pacjenta, nie można także przewidzieć jej skuteczności [1].

W Polsce dostępnych jest szereg leków, jakie mogą być stosowane w populacji docelowej. Jednakże w tym przypadku wielość dostępnych interwencji łączy się z poważnymi ograniczeniami ich skuteczności i bezpieczeństwa. Odpowiednio wysokie dawki dostępnych leków – w tym kortykosteroidów - pozwalają uzyskać odpowiedź na leczenie u zdecydowanej większości pacjentów. Jednocześnie odpowiedź ta jest najczęściej niewystarczająca (poziom płytek we krwi pozostaje zbyt niski), nietrwała i okupiona bardzo poważnymi działaniami niepożądanymi. Standardem prowadzenia terapii jest w tej sytuacji balansowanie pomiędzy minimalnym akceptowalnym poziomem odpowiedzi płytkowej a maksymalnym akceptowalnym poziomem obciążenia, jakie niesie ze sobą toksyczna terapia.

Utrzymanie tej kruchej równowagi jest niezwykle obciążające dla pacjentów i lekarzy, którzy prowadzą takie leczenie. Taka terapia wiąże się z dużym ryzykiem spadku liczby płytek we krwi do poziomu zagrażającego życiu i zdrowiu pacjentów i wymagającego tym samym zastosowania leczenia ratunkowego. W przypadku pacjentów najbardziej obciążonych i wymagających wielokrotnego stosowania interwencji ratunkowych w ciągu roku, te cyklicznie powtarzane doraźne interwencje, zamiast pełnić rolę awaryjnego rozwiązania, stają się de facto podstawowym zabezpieczeniem stanu zdrowia pacjenta. Utrzymywanie aktualnego zakresu „standardowej terapii” uzupełnianej w razie potrzeby leczeniem ratunkowym, w obecnych warunkach, to jest w sytuacji, gdy leczenie ratunkowe jest drogie i limitowane dostępnością czynników krwi (immunoglobuliny dożyłne), przy jednoczesnej dostępności terapii efektywnej kosztowo (romiplostym), wydaje się zatem w ocenie autorów niecelowe.

Według przeprowadzonej prognozy refundacja romiplostymu w populacji docelowej implikować będzie relatywnie niewielki dodatkowy koszt z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Równocześnie zauważyć należy, że wynik ten jest w znacznej mierze pochodną prognozy znaczącej redukcji użycia innych świadczeń, przede wszystkim leczenia

ratunkowego, wśród pacjentów z ITP. Powiązanie stosowanych interwencji z ich efektywnością mierzona koniecznością stosowania leczenia ratunkowego, wystąpienia krwawień wymagających leczenia lub zastosowaniem kolejnych linii terapii, było możliwe w ramach analizy wpływu na budżet dzięki zaadaptowaniu w niej wyników modelu dla analizy ekonomicznej. Jednocześnie jednak, ze względu na strukturę tego modelu, adaptacja ta napotkała na pewne utrudnienia.

Podstawowym ograniczeniem jest fakt, że w ramach analizy ekonomicznej modelowana jest zamknięta kohorta pacjentów, podczas gdy w ramach analizy wpływu na budżet „przedmiotem” symulacji powinna być otwarta populacja pacjentów (do której w trakcie roku dołączają kolejni chorzy, a inni są z niej wyłączani). W przypadku analizowanej jednostki chorobowej, ze względu na jej – w przypadku większości pacjentów – przewlekły charakter – i relatywnie niewielką dynamikę przebiegu, można jednak to ograniczenie uznać za pomijalne.

Zasadniczym ograniczeniem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ponadto wyraźna luka w opisie istniejącej praktyki leczenia pacjentów z populacji docelowej, którą napotkali również autorzy poprzednich analiz HTA złożonych do AOTMiT dla leków z grupy TPO-RA, jak i sami analitycy AOTMiT. Udziały poszczególnych interwencji stosowanych obecnie przez pacjentów określono na podstawie opracowania PLATE, w którym analizowano praktykę leczenia pacjentów z ITP na w latach 2007 i 2008. Od tego czasu w zakresie dostępu do interwencji stosowanych w ITP zmieniło się np. to, że pacjenci po niepowodzeniu splenektomii mogą być leczeni eltrombopagiem i romiplostymem, a zasady dostępności i refundacji wszystkich potencjalnych interwencji uregulowane zostały ponadto zapisami Ustawy Refundacyjnej z 2011 roku [12]. Niestety nie odnaleziono bardziej adekwatnych niż badanie PLATE danych opisujących praktykę leczenia pacjentów z ITP. Dostępne źródła zagraniczne nie pozwalają na adaptację opisanych wyników do warunków polskich. [REDACTED]

Dlatego też w toku przygotowywania niniejszej analizy wystąpiono z prośbą o przekazanie aktualnych danych do Departamentu Gospodarki Lekami NFZ i do Ministra Zdrowia, jednak pomimo prowadzonej z tymi podmiotami długiej korespondencji nie uzyskano informacji, o które wnioskowano. Jednocześnie jednak, choć opis i uwzględniona w analizie struktura standardowej terapii są obarczone znaczącą niepewnością, to na poziomie wyników analizy wpływu na budżet niepewność ta ma niewielkie znaczenie – koszty samej terapii standardowej mają niewielki udział w całości kosztów uwzględnionych w analizie.

9. Bibliografia

1. ██████████ (2021) Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza problemu decyzyjnego.
2. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.3.2020).
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/223/AWA/223_AWA.OT.4351.40.2016_Revolade_2017.02.24.pdf.
4. Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 40(4):843–849.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2019) Wniosek o objęcie refundacją leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/081/AWA/081_AWA_Revolade_ITP_BIP.pdf.
6. 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.
7. 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.
8. Uchwała nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (12.3.2020).
9. (2020) Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (29.6.2021).
10. (2019) Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (29.6.2021).
11. ██████████ Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696> (2.7.2021).
13. (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.
14. Kubasch AS, Kisro J, Heßling J, Schulz H, Hurtz H-J, Klausmann M, Ehrnsperger A, Willy C, Platzbecker U. (2020) Disease management of patients with immune thrombocytopenia-results of a representative retrospective survey in Germany. *Ann Hematol* 99(9):2085–2093.
15. Informacje | myOpportunity. Dostęp: <https://www.myopportunitystudies.com/pl/https%3A%2F%2Fwww.myopportunitystudies.com%2Fpl%2Fabout> (11.8.2021).
16. Badanie kliniczne dotyczące Primary Immune Thrombocytopenia: efgartigimod - Rejestr badań klinicznych - ICH GCP. Dostęp: <https://ichgcp.net/pl/clinical-trials-registry/NCT04225156> (11.8.2021).
17. 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>.
18. 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.
19. (2010) Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. Grupa ds. Hemostazy PTHiT.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
 26. 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>.
 27. 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).
 28. 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.
 29. Finianos A, Mujadzic H, Peluso H, Mujadzic T, Taher A, Abougergi MS. (2021) Temporal trends and outcome of splenectomy in adults with immune thrombocytopenia in the USA. *Ann Hematol* 100(4):941–952.
 30. Huh K, Kim YE, Radnaabaatar M, Lee DH, Kim DW, Shin SA, Jung J. (2021) Estimating Baseline Incidence of Conditions Potentially Associated with Vaccine Adverse Events: a Call for Surveillance System Using the Korean National Health Insurance Claims Data. *J Korean Med Sci* 36(9):e67.
 31. Willame C, Dodd C, Aa L van der, Picelli G, Emborg H-D, Kahlert J, Gini R, Huerta C, Martín-Merino E, McGee C, Lusignan S de, Roberto G, Villa M, Weibel D, Titievsky L, i in. (2021) Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. *Drug Saf* 44(3):383–395.
 32. Ording AG, Kristensen NR, Frederiksen H, Alam N, Bahmanyar S, Ghanima W, Nørgaard M, Christiansen CF. (2019) Routine clinical care for chronic immune thrombocytopenia purpura in Denmark, 2009–2015. *Hematology* 24(1):732–736.
 33. Hung G-Y, Lee C-Y, Yen H-J, Lin L-Y, Horng J-L. (2018) Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion* 58(11):2712–2719.
 34. Wu S-R, Kuo H-C, Huang W-C, Huang Y-F, Chiou Y-H, Chang Y-H, Nong B-R. (2018) Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Thromb Res* 164:90–95.
 35. Revolade, eltrombopagum, tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204; Revolade, eltrombopagum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10: D69.3)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/081/AW/081_AW_4_OT.4331.17.2019_Revolade_AWB_Revolade_ITP_2019.06.19.pdf.
 36. Ekstrand C, Linder M, Cherif H, Kieler H, Bahmanyar S. (2016) Increased susceptibility to infections before the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 14(4):807–814.
 37. Michel M, Suzan F, Adoue D, Bordessoule D, Marolleau J-P, Viallard J-F, Godeau B. (2015) Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. *Br. J. Haematol.* 170(2):218–222.
 38. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 124(22):3308–3315.

39. Galdarossa M, Vianello F, Tezza F, Allemand E, Treleani M, Scarparo P, Fabris F. (2012) Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in a major Italian institution. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 23(4):271–277.
40. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. (2009) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur. J. Haematol.* 83(2):83–89.
41. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. (2009) Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 145(2):235–244.
42. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA, Northern Region Haematology Group. (2003) Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 122(6):966–974.
43. Frederiksen H, Schmidt K. (1999) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94(3):909–913.
44. McMillan R. (1997) Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 126(4):307–314.
45. Liang Y, Rascati K, Richards K. (2021) Prevalence of primary immune thrombocytopenia and related healthcare resource utilization among Texas Medicaid beneficiaries. *Current Medical Research and Opinion* 0(ja):1–1.
46. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. (2012) Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am. J. Hematol.* 87(9):848–852.
47. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. (2011) Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther* 28(12):1096–1104.
48. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. (2008) Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J. Thromb. Haemost.* 6(4):711–712; author reply 713.
49. Segal JB, Powe NR. (2006) Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J. Thromb. Haemost.* 4(11):2377–2383.
50. Deitz AC, Laurent SAS, Kobayashi MG, Hall SA, Feudjo-Tepie MA. (2006) Prevalence Estimate of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in the United States. *Blood* 108(11):3955–3955.
51. Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, Carrai V, Rossi E, Rivolti E, Lucchesi A, Rotondo F, Baldacci E, Auteri G, Sutto E, Pietro CD, i in. (2020) Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: Real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thrombosis Research* 185:88–95.
52. McGrath LJ, Kilpatrick K, Overman RA, Reams D, Sharma A, Altomare I, Wasser J, Brookhart MA. (2020) Treatment Patterns Among Adults with Primary Immune Thrombocytopenia Diagnosed in Hematology Clinics in the United States. *Clin Epidemiol* 12:435–445.
53. Wong TF, Majewska R, Tomiyama Y. (2021) Management of primary immune thrombocytopenia in a real-world setting in Japan: eltrombopag versus corticosteroids. *Int J Hematol* 114(2):152–163.
54. Woolley P, Newton R, Mc Guckin S, Thomas M, Westwood J-P, Scully MA. (2020) Immune thrombocytopenia in adults: A single-centre review of demographics, clinical features and treatment outcomes. *Eur J Haematol* 105(3):344–351.
55. 97/2019 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6053-97-2019-zlc> (11.8.2021).

10. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Dane DGL dotyczące sprzedaży ROM i ELT w ramach programów lekowych	10
Tabela 2.	Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych.....	10
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku.....	11
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku	11
Tabela 5.	Realizacja programu lekowego B.97 i B.98.....	12
Tabela 6.	Populacja, w której romiplostym jest obecnie stosowany	12
Tabela 7.	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	13
Tabela 8.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 9.	Prognoza liczby pacjentów z zachowaną śledzioną, którzy będą mogli być leczeni romiplostymem.....	19
Tabela 10.	Chorobowość ITP - obliczenia.....	20
Tabela 11.	Rozkład procentowy chorych w badaniu PLATE – struktura populacji z ITP [4].....	20
Tabela 12.	Populacja docelowa – obliczenia.....	22
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej – wartości w analizie.....	22
Tabela 14.	Rozpowszechnienie interwencji w badaniu PLATE – dane i obliczenia	24
Tabela 15.	Rozkład stosowanych interwencji w ramach terapii standardowej	25
Tabela 16.	Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym	26
Tabela 17.	Cena romiplostymu	29
Tabela 18.	Cena romiplostymu z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka	30
Tabela 19.	Cena ROM – dane przyjęte w analizie	30
Tabela 20.	Zużycie roczne romiplostymu – dane z modelu dla analizy ekonomicznej –przeliczone na opakowania a 250 mcg	31
Tabela 21.	Koszt świadczeń w programie lekowym	31
Tabela 22.	Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC przyjęte w analizie.....	32
Tabela 23.	Koszty leków wchodzących w skład SOC	33
Tabela 24.	Koszt monitorowania i oceny skuteczności SOC.....	34
Tabela 25.	Koszt podania leków w warunkach szpitalnych.....	34
Tabela 26.	Koszty podania i monitorowania na cykl (4-tygodniowy) – leki stosowane w ramach terapii standardowej.....	34
Tabela 27.	Zużycie roczne SOC – dane z modelu dla analizy ekonomicznej	35
Tabela 28.	Pozostałe kategorie kosztowe (koszt na rok na pacjenta).....	35
Tabela 29.	Liczba nowych pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący	38
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	39
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z RSS.....	40
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS.....	40
Tabela 33.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	41
Tabela 34.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS.....	42
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	42
Tabela 36.	Podsumowanie wyników analizy - wydatki	42
Tabela 37.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	44
Tabela 38.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka [mln zł]	45
Tabela 39.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	46
Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu romiplostymu ze środków publicznych w populacji docelowej.....	48

Tabela 41.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 8 stycznia 2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	59
Tabela 42.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	61
Tabela 43.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	62
Tabela 44.	Zapadalność ITP – dane z odnalezionych badań epidemiologicznych.....	62
Tabela 45.	Chorobowość ITP – dane z odnalezionych badań epidemiologicznych	64
Tabela 46.	Interwencje stosowane w terapii ITP w badaniu McGrath 2020, Christiansen 2019 i Ording 2019	65
Tabela 47.	Interwencje stosowane w terapii ITP w zależności od linii leczenia – Wong 2021, Kubasch 2020, Wolley 2020	66
Tabela 48.	Rozkład procentowy chorych w badaniu PLATE [4].....	66
Tabela 49.	Leczenie farmakologiczne inne niż kortykoterapia – badanie PLATE	67
Tabela 50.	Liczebność populacji z ITP– dane NFZ	67
Tabela 51.	Dorośli pacjenci z ITP – kompilacja dostępnych danych NFZ	68
Tabela 52.	D69 Plamica i inne skazy krwotoczne	68
Tabela 53.	Liczba porad ambulatoryjnych – plamica i inne skazy krwotoczne, dorośli	68

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 41.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 8 stycznia 2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.2
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.1
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4.4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w tym ku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
	Rozdz. 3
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 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.	Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A. Populacja docelowa – dane

A.1. Bazy informacji medycznej

W celu odnalezienia danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w pierwszej kolejności przegląd systematyczny bazy informacji medycznej Medline pod kątem badań epidemiologicznych pozwalających na określenie zachorowalności i chorobowości małopłytkowości immunologicznej w Polsce. Ponadto przeszukano stronę internetową AOTMiT w celu odnalezienia opracowań związanych z analizowaną jednostką chorobową.

Na stronie internetowej AOTMiT zidentyfikowano analizę wpływu na budżet dla preparatu Revolade z roku 2019, w którym zamieszczono szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego danych epidemiologii ITP. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu zdecydowano się wykorzystać wyniki opublikowanego przeglądu. Wyniki zidentyfikowanego przeglądu uzupełniono o nowsze prace, przeprowadzając przegląd systematyczny bazy informacji medycznej Medline i Głównej Biblioteki Lekarskiej pod kątem danych o epidemiologii ITP. Przeszukanie własne ograniczono do opracowań opublikowanych od 2018 roku. Poszczególne strategie wyszukiwania oraz szczegółowy opis badań odnalezionych w sposób systematyczny oraz niesystematyczny zamieszczono poniżej.

A.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

LP	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Werlhof's disease	9882
#2	Werlhofs Disease	9761
#3	Thrombocytopenias, Autoimmune	9819
#4	Thrombocytopenia, Autoimmune	13077
#5	Immune thrombocytopenic purpura	11387
#6	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	9761
#7	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	9761
#8	Autoimmune thrombocytopenic purpura	11011
#9	ITP	8137
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	18138
#11	epidemiology	2732371
#12	Incidence	3297603
#13	prevalence	3166953
#14	#11 OR #12 OR #13	3700875
#15	#10 AND #14	2172

LP	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#16	Filters applied: from 2018/1/1 - 3000/12/12	492
Data 04.10.2021		

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA	213
Data przeszukania: 04.10.2021		

A.1.2. Epidemiologia ITP – publikacje

Współczynnik zapadalności dla ITP wyniósł w Polsce 3,5/100 000 osób wg badania PLATE (Zawilska 2009 [4]) [redacted] Wartość ta mieści się w przedziale współczynników raportowanych w innych populacjach tj. od 1,6/100 000 osób (dane z Anglii, z okresu 1993-1999) do 9,03/100 000 (dane z Republiki Korei, ekstrapolacja na rok 2022, obejmuje również dzieci). Przyczyn znaczących rozbieżności wyników można doszukiwać się przede wszystkim w różnicach definicji ITP – w poszczególnych pracach przyjmowano różne kryteria kwalifikacji pacjentów jako osoby z ITP (różne definicje choroby, różne świadczenia wymagane do potwierdzenia diagnozy).

Tabela 44.
Zapadalność ITP – dane z odnalezionych badań epidemiologicznych

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób
Opracowania zidentyfikowane w ramach własnego przeglądu systematycznego			
Finanos 2021 [29]	Baza danych o hospitalizacjach w USA (National Inpatient Sample), 2007-2017	Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne: ICD-9: 287.3)	2007: 4,7 2012: 3,6 2017: 3,7
Huh 2021 [30]	Baza danych płatnika publicznego w Republice Korei, ekstrapolacja na rok 2021 na podstawie danych z okresu 01.2006–06.2020	Pacjenci w wieku 5 lat i więcej z ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	Ogółem: 9,03 15-24 lat: 5,46 25-64 lat: 6,31 65+ lat: 3,93
Willame 2021 [31]	Bazy danych projektu ADVANCE (Dania, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania), dane z okresu 2003-2019	Pacjenci w wieku 5 lat i więcej z ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne: ICD-9: 287.31, ICD-10: D69.3, ICPC: B83006, READ: D3130)	ITP: Kobiety 3,95; Mężczyźni: 3,69
Ording 2019 [32]	Baza danych MarketScan i PharmMetrics w Stanach Zjednoczonych	Diagnoza ITP (odpowiednie kody diagnostyczne), minimum 1 hospitalizacja lub 2 wizyty ambulatoryjne	Mężczyźni: 5,5 Kobiety: 6,7 Ogółem: 6,1
Christiansen 2019 [7]	Bazy danych świadczeń zdrowotnych w Danii, Szwecji i Norwegii	Pacjenci dorośli (>18 roku życia), u których dwukrotnie wystąpiła diagnoza ITP, z wykluczeniem innych przyczyn, co najmniej jedno świadczenie	Przewlekła ITP Dania: 2,8 Szwecja: 1,8 Norwegia: 2,1

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób
		szpitalne co najmniej 12 miesięcy po pierwszej diagnozie ITP	
Hung 2018 [33]	Baza danych medycznych płatnika publicznego na Tajwanie, dane z okresu 2006-2013	Diagnoza ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne: ICD-9: 287.3, co najmniej dwa wystąpienia w ciągu 90 dni, dowolne 2 oddzielone o co najmniej 30 dni, wykluczenie innych przyczyn	Ogółem 15-59: 2,3 Kobiety 15-59: 3,3 Mężczyźni 15-59: 1,3 Ogółem/Kobiety/Mężczyźni 60+: 6,8
Wu 2018 [34]	Baza danych medycznych płatnika publicznego na Tajwanie – próbka 1 mln pacjentów, dane z okresu 2006-2013	Diagnoza ITP (zarejestrowano kod ICD-9: 287.3) co najmniej jedna hospitalizacja z powodu ITP lub co najmniej 3 wizyty ambulatoryjne w trakcie 12 miesięcy z rozpoznaniem ITP	ITP: Ogółem 18-59: 2,25 Kobiety 18-59: 3,25 Mężczyźni 18-59: 1,06 Ogółem 60+: 4,12, Kobiety 60+: 3,94 Mężczyźni 60+: 4,3 Pierwotna ITP: Ogółem 18-59: 1,45, Ogółem 60+: 2,25
Opracowania opisane w analizie wpływu na budżet eltrombopagu [35]			
Ekstrand 2016 [36]	Analiza baz danych NPR i PDR – odpowiednio <i>National Patient Register</i> oraz <i>National Prescribed Drug Register</i> (2006–2012), Szwecja	Pacjenci w wieku 18 lat i więcej z przewlekłą ITP (u których zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	2,30
Michel 2015 [37]	Analiza bazy danych PMSI – <i>Program of Medicalization of Information Systems</i> (2009–2012); Francja	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej hospitalizowani z powodu ITP (u których zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	4
Moulis 2014 [38]	Analiza bazy danych SNIIR-AM – <i>Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie</i> (2009–2011); Francja	Pacjenci, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	Ogółem: 2,92 Dorośli: 2,94
Galdarossa 2012 [39]	Analiza danych administracyjnych Szpitala Uniwersyteckiego w Padwie; 2004-2008	Pacjenci wypisani ze szpitala z kodami ICD-9-CM 1997 278.3 oraz ICD-9 2007 278.31	Kod ICD-9-CM 1997: 6,78 Kod ICD-9-CM 2007: 2,6
Zawilska 2009 [4]	Badanie ankietowe przeprowadzone w okresie X.2007- IX.2008 w 42 ośrodkach w Polsce	Pacjenci, u których zdiagnozowano ITP, zarówno dorośli, jak i dzieci	3,5
Abrahamson 2009 [40]	Analiza bazy danych GPRD – <i>General Practice Research Database</i> (1992-2005); Wielka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,9*
Schoonen 2009 [41]	Analiza bazy danych GPRD – <i>General Practice Research Database</i> (1990-2005); Wielka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,8*
Neylon 2003 [42]	Analiza zdiagnozowanych w okresie 1993-1999 pacjentów z ITP w północnym regionie Anglii	Pacjenci w wieku powyżej 16 lat, z poziomem płytek krwi $<50 \times 10^9/l$, z przeprowadzonym badaniem szpiku kostnego	1,6
Frederiksen 1999 [43]	Analiza danych szpitalnych (1973-1995) oraz klin k ambulatoryjnych (1978-1993) w regionie Funen, w Danii	Pacjenci w wieku 15 lat i więcej z poziomem płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ lub $<50 \times 10^9/l$, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody ICD 8 oraz ICD 10)	2,64 (liczba płytek $<100 \times 10^9/l$), 2,25 (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$)
McMillan 1997 [44]	Dane zaczerpnięte z publikacji, do której nie udało się uzyskać dostępu	b.d.	5,8-6,6

Współczynniki chorobowości w zidentyfikowanych pracach różnią się bardzo znacząco pomiędzy sobą – raportowano wartości od 4,5/100 000 osób do 58,49/100 000 osób. W przypadku chorobowości na różnice w zakresie samej definicji ITP nakładają się dodatkowe kryteria związane z potwierdzeniem i utrzymaniem diagnozy w zadanym przedziale czasu. W związku z powyższym, trudno porównywać ze sobą zestawione wartości.

Tabela 45.
Chorobowość ITP – dane z odnalezionych badań epidemiologicznych

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Wymagany odstęp między diagnozami	Współczynnik chorobowości na 100 000 osób
Opracowania zidentyfikowane w ramach własnego przeglądu systematycznego				
Liang 2021 [45]	Baza danych Medicaid w Teksasie, dane z okresu 2012-2015	Pacjenci, u których dwukrotnie wystąpiła diagnoza ITP, z wykluczeniem innych przyczyn	30 dni	Ogółem: 17,0; 15-20: 29,7; 21-64: 29,7; ≥65: 36,7
Christiansen 2019	Bazy danych świadczeń zdrowotnych w Danii, Szwecji i Norwegii	Pacjenci dorośli (>18 roku życia), u których dwukrotnie wystąpiła diagnoza ITP, z wykluczeniem innych przyczyn, co najmniej jedno świadczenie szpitalne w okresie badania z kodem ITP		Przewlekła ITP Dania: 10,0 Szwecja: 10,7
Opracowania opisane w analizie wpływu na budżet eltrombopagu [35]				
Terrell 2012 [46]	Analiza danych pacjentów przyjętych na wizytę ambulatoryjną do hematologów – 1995–2004 Oklahoma USA	Pacjenci dorośli (>16 roku życia), którzy w analizowanym okresie odbyli konsultację u specjalisty hematologa (wizyta rozliczona z kodem ICD09-SM 287.3)	Brak konieczności rejestracji >1 kodu diagnozy	12,1
Bennett 2011 [47]	Analiza bazy danych z GPRD – <i>General Practice Research Database</i> (1992–2009); Wielka Brytania	Pacjenci dorośli, u których zarejestrowano w bazie GPRD co najmniej odpowiadający małopłytkowości kod systemu Read.	Brak konieczności rejestracji >1 kodu diagnozy	chorobowość w okresie 18-letnim: 58,49 rejestracja kodu w roku 2009: 4,57
Feudjo-Tepie 2008 [48]	Analiza bazy danych IHCIS - <i>Integrated Healthcare Information System</i> (2002–2006); USA	Pacjenci dorośli, objęci ubezpieczeniem, u których dwukrotnie zdiagnozowano ITP (kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM; wykluczeni pacjenci z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii) (1. diagnoza w okresie 2002–2004, 2. diagnoza w okresie 2004–2006)	>6 miesięcy	20,0
Segal 2006 [49]	Analiza bazy danych <i>Medical Care Maryland Health Care Commission</i> (2002); USA	Pacjenci w wieku 1-64 lat, objęci ubezpieczeniem, u których w roku 2002 dwukrotnie zdiagnozowano ITP (kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM; wykluczeni pacjenci z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii).	>6 miesięcy	4,5
			>1 miesiąc	9,5
			>14 dni	10,5
Deitz 2006 [50]	Analiza bazy danych IHCIS - <i>Integrated Healthcare Information System</i> (2003–2005); USA	Pacjenci objęci ubezpieczeniem, u których dwukrotnie zarejestrowano kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM (jedna z diagnoz w roku 2004, druga diagnoza w latach 2003–2005)	>6 miesięcy Dowolny	28,4 36,4

A.1.3. Przebieg leczenia

W ramach przeprowadzonego przeszukania dotyczącego epidemiologii ITP zidentyfikowano 9 opracowań, w których scharakteryzowano sposób leczenia pacjentów z ITP. W dwóch z nich analizowano wyłącznie wybrane grupy wiekowe pacjentów z ITP (Liang 2021 [45]– pacjenci w wieku 18-63 lat z USA) oraz Palandri 2020 [51]– pacjenci z Włoch w wieku co najmniej 60 lat).

Charakterystyka stosowanych interwencji w pozostałych publikacjach zestawiona została w tabelach poniżej.

W pracach McGrath 2020 [52], Christiansen 2019 [7] i Ording 2019 [32] zestawione zostały interwencje, które w dowolnej linii zastosowane zostały u pacjentów z ITP (Tabela 46). Prace te dotyczyły praktyki leczenia w Stanach Zjednoczonych oraz w państwach skandynawskich. W pracy Wong 2021 [53] opisującej praktykę leczenia ITP w Japonii, Kubasch 2020 [14] dotyczącej terapii ITP w Niemczech i Woolley 2020 [54], w której scharakteryzowano leczenie ITP u pacjentów z jednego ośrodka w Wielkiej Brytanii zastosowano natomiast podział na linie leczenia (Tabela 47). Jeszcze inną kategoryzację zastosowano w jedynej odnalezionej pracy dotyczącej standardów leczenia ITP w Polsce, tj. opracowaniu Zawilska 2009 [4]– w tej pracy zastosowano podział na ogólne etapy leczenia (Tabela 48), a także wskazano liczbę pacjentów, u których zastosowano terapie inne niż kortykosteroidy (Tabela 49).

Tabela 46.
Interwencje stosowane w terapii ITP w badaniu McGrath 2020, Christiansen 2019 i Ording 2019

Charakterystyka / stosowany lek	McGrath 2020 [52]			Christiansen 2019 [7]	Ording 2019 [32]	
Populacja	Dorośli pacjenci z USA z pierwotną ITP (2011-2016)			Dorośli pacjenci z Danii, Szwecji i Norwegii, diagnoza przewlekłej ITP w latach 2009-2016	Dorośli pacjenci z Danii z przewlekłą ITP (2009-2015)	
Etap leczenia	Pierwsze 30 dni	Pierwsze 12 miesięcy	Pierwsze 24 miesiące	Terapie zastosowane w trakcie 6 miesięcy przed diagnozą cITP (Dania, Szwecja, Norwegia)	Leczenie po diagnozie ITP, przed diagnozą cITP ^a (ok. 7 miesięcy)	Leczenie zastosowane w okresie przed diagnozą cITP i w pierwszych 12 miesiącach cITP ^a
GKS	35%	50%	56%	36,4%	42,7%	53,1%
IVIG	9%	12%	14%	3,46%	11,6%	14,2%
Anty-D	1%	1%	1%	-	-	-
RTX	8%	16%	18%	3,03%	18,3%	22,4%
Romiplostym	5%	9%	10%	1,32%	-	-
Eltrombopag	2%	5%	6%	2,80%	3%	4,7%
Sterydy dożylnie	10%	26%	34%	-	-	-
Splenektomia	1%	2%	4%	-	3,7%	7,1%
Koncentraty płytek	1%	2%	3%	-	-	-

Charakterystyka / stosowany lek	McGrath 2020 [52]		Christiansen 2019 [7]	Ording 2019 [32]	
Danazol	-	-	0,19%	0,4%	0,4%
Azatiopryna	-	-	1,44%	1,2%	2,5%
Cyklofosfamid	-	-	0,00%	0,0%	0,1%
Alkaloidy Vinca	-	-	0,00%	-	-
Cyklosporyna	-	-	0,51%	-	-
Kwas transeksamowy	-	-	2,41%	-	-
Dapson	-	-	0,19%	-	-
Mykofenolan mofetylu	-	-	-	0,9%	1,0%

a) W pracy Ording 2019 „przewlekła ITP” była określana jako ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy

Tabela 47.
Interwencje stosowane w terapii ITP w zależności od linii leczenia – Wong 2021, Kubasch 2020, Wolley 2020

Interwencja	Wong 2021 [53] ¹ - linie			Kubasch 2020 ² - linie			Brak leczenia	Wolley 2020 ³ - linie				
	I	II	III	I	II	III		I	II	III	IV	V
Brak leczenia	-	-	-	41%	14%	13%	100%	-	-	-	-	-
GKS	69,9%	40,4%	38,5%	45%	36%	28%	-	57,6%	bd	0%	0%	0%
IVIG / IVIG + inne	0,4%	1,2%	0,0%	7%	3%	4%	-	26,6%	31,6%	20%	bd	bd
Koncentraty płytek	0%	0%	0%	3%	17%	11%	-	-	-	-	-	-
Splenektomia	0%	0%	0%	1%	2%	4%	-	-	-	-	-	-
TPO-RA / TPO-RA + inne	15,5%	41,1%	49,2%	0%	19%	26%	-	bd	25,6% ³	28%	58%	81%
RTX	0,7%	1,4%	0,6%	0%	4%	7%	-	bd	bd	26%	bd	bd
Chemioterapia	-	-	-	0%	2%	1%	-	-	-	-	-	-
Inne	-	-	-	0%	2%	6%	-	-	-	-	-	-
SSA	1,9%	3,2%	2,8%					bd	bd	26%	bd	bd

SSA=Steroid surpressing agents – leki ograniczające zużycie glikokortykosteroidów, tu: leki inne niż GKS, IVIG, TPO-RA i RTX

1) W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których na dowolnym etapie leczenia zastosowano GKS lub eltrombopag

2) Wartości opisują częstość odpowiedzi wskazującej na stosowanie danej terapii, nie odsetki pacjentów stosujących poszczególne interwencje (nie sumują się do 100%)

3) W tabeli zestawiono wartości będące kompilacją różnych danych z publikacji Wolley 2020, w przypadku wielu parametrów występowały jednak drobne nieścisłości, w związku z czym zestawione wartości mają charakter przybliżony

Tabela 48.
Rozkład procentowy chorych w badaniu PLATE [4]

Etap leczenia	Średnia
Przed splenektomią dotychczas nieleczeni	41%
Przed splenektomią leczeni kostykosteroidami	32%
Przed splenektomią z nieskutecznym leczeniem kostykosteroidami	11%

Etap leczenia	Średnia
Po splenektomii nieleczeni	7%
Po splenektomii leczeni kortykosteroidami	5%
Po splenektomii po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami	4%

Tabela 49.
Leczenie farmakologiczne inne niż kortykoterapia – badanie PLATE

Etap leczenia	Liczba pacjentów	% populacji ogółem
Immunoglobuliny dożyłne	174	5,4%
Rytuksymab	27	0,8%
Danazol	320	9,9%
Azatiopryna	221	6,8%
Winkrystyna	94	2,9%
Mykofenolan mofetylu	2	0,1%
Immunoglobulina anty-D	13 (badanie kliniczne)	0,4%

A.2. Dane NFZ

Zidentyfikowane dane NFZ dotyczące małopłytkowości pochodzą z opracowań AOTMiT. ITP jako choroba rzadka nie została wyodrębniona jako osobna jednostka w opracowaniach Map Potrzeb Zdrowotnych.

Tabela 50.
Liczebność populacji z ITP– dane NFZ

Kategoria pacjentów	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Źródło
Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): D69.3 (dorośli i dzieci)	3919	4947	5028	4671 ^a	-	-	-	-	[3]
Dorośli pacjenci z ICD-10" D69.3 głównym lub współistniejącym	-	-	3670	3878	4151	3931	1634 ^b	-	[5]
Dorośli pacjenci z ICD-10 – D69.3 – przeprowadzona splenektomia	-	-	-	39	47	51	-	-	[6]
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym, którzy otrzymali jakikolwiek lek – nie dotyczy leków ze sprzedaży aptecznej	-	-	407	500	637	686	126 ^b	-	[5]
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym, którzy otrzymali immunoglobuliny iv albo kortykosteroidy iv	-	-	273	280	321	368	40 ^b	-	[5]
Leczeni w programie lekowym - eltrombopag	-	-	-	-	-	62	116	118	[8–10]

Kategoria pacjentów	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Źródło
Leczeni w programie lekowym - romiplostym	-	-	-	-	-	-	-	7	
Dzieci		1 245	1 357	1 228	1 216	1 307			[55]
Dzieci: nowo zdiagnozowani			814	725	600	657			
Program lekowy - dzieci						40	61	96	[8–10]

a) Dane od stycznia 2016 do października 2016

b) Dane niepełne, pismo z dnia 10.06.2019

W analizie wykorzystano liczbę dorosłych pacjentów z ITP wg danych NFZ – dla lat 2016-2018 z analiz weryfikacyjnych AOTMiT z 2019 roku [5, 6] (w sytuacji rozbieżności uwzględniono maksimum), natomiast liczbę dorosłych chorych z ITP w roku 2014 określono jako różnicę pomiędzy liczbą chorych ogółem i liczbą dzieci [3, 55]. (Tabela 51)

Tabela 51.
Dorośli pacjenci z ITP – kompilacja dostępnych danych NFZ

Kategoria pacjentów	2014	2015	2016	2017	2018
Dorośli pacjenci z ICD-10" D69.3 głównym lub współistniejącym	3702	3670	3880	4151	3932

A.3. Mapy Potrzeb Zdrowotnych

Zidentyfikowane dane dostępne w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych są ograniczone i odbiegają od danych NFZ w opublikowanych analizach weryfikacyjnych, są też wewnętrznie niespójne: liczba pacjentów ze wskazaniem ogólnym D69 – plamica i inne skazy krwotoczne korzystających z opieki ambulatoryjnej w 2019 roku to 64 pacjentów (dzieci i dorosłych), jednocześnie liczba porad w populacji samych dorosłych z tym wskazaniem to 6976 świadczeń. Zidentyfikowane dane nie umożliwiły ponadto wyodrębnienia grupy pacjentów ze wskazaniem D69.3.

Tabela 52.
D69 Plamica i inne skazy krwotoczne

Kategoria świadczeń	2019
Leczenie szpitalne	652
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	64
Podstawowa opieka zdrowotna	695

Tabela 53.
Liczba porad ambulatoryjnych – plamica i inne skazy krwotoczne, dorośli

Kategoria świadczeń	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba porad ambulatoryjnych	7327	7355	7104	7130	6976