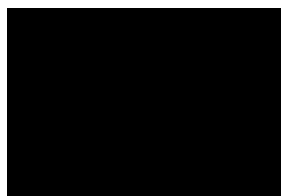




**Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej
pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u
dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, grudzień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	8
2. PROBLEM DECYZYJNY	8
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	9
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	11
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	12
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	14
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	15
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	15
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	15
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	16
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	17
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	18
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	19
3.7. DYSKONTOWANIE	23
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	23
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	26
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	26
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	27
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	33
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	33
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	33
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	33
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	34
7. Dyskusja	35
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	36
9. BIBLIOGRAFIA	37
10. SPIS TABEL	41
11. SPIS RYSUNKÓW	42
12. ANEKS.....	43
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	43
12.2. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	50
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	53

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CMA	ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> ; analiza minimalizacji kosztów
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; przedział wiarygodności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; iloraz szans
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.

Przyjęto wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, umożliwiającego zastosowanie tej technologii zamiast opcjonalnych technologii refundowanych – eltrombopagu i romiplostymu.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

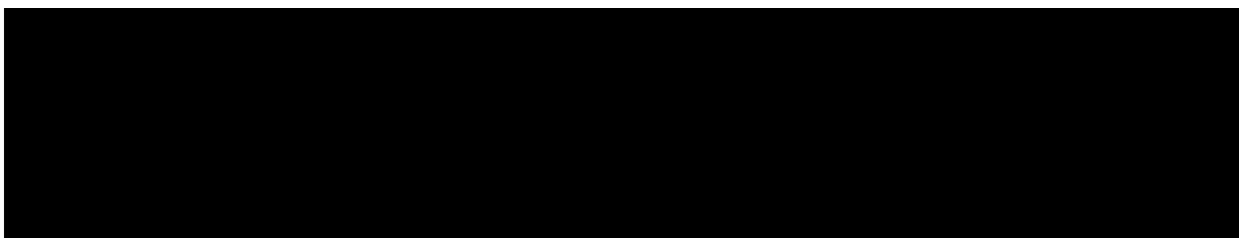
Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia i spełniający kryteria włączenia do programu B.97 – uwzględniono zarówno pacjentów po splenektomii jak i pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii (populacja analogiczna do tej, w której eltrombopag jest w chwili obecnej refundowany) (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych – stosowaniem produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag; komparator wśród wszystkich pacjentów z wnioskowanej populacji) i stosowaniem produktu leczniczego Nplate® (romiplostym; komparator wyłącznie wśród pacjentów po splenektomii) (C);
- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią efektów klinicznych i konsekwencji zdrowotnych obserwowanych w badaniach klinicznych, zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy kalkulacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego na podstawie ww. cen uwzględniono VAT (8%) i marżę hurtową (5%).

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji [30] oraz dotychczasowym postępowaniem Ministra Zdrowia (np. romiplostym i eltrombopag dostępne w analizowanym programie lekowym B.97. refundowane są w osobnych grupach limitowych [37] pomimo podobnej skuteczności klinicznej i podobnych wskazań [41], [55]).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.



Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame (nie zidentyfikowano istotnych kosztów różniących porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Uznano, że dostępne dowody naukowe, przede wszystkim pod postacią: wyników badania klinicznego AVA-305 [58] bezpośrednio porównującego awatrombopag z eltrombopagiem oraz wyników meta-analizy sieciowej opisanej w Analizie klinicznej [41] świadczą o takiej samej skuteczności i podobnym bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych. Tym samym w ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Mając na uwadze technikę analityczną zakładającą takie same wyniki zdrowotne, w opracowaniu uznano, że progowa cena, o której mowa w § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jest równoważna z najniższą z cen określonych względem poszczególnych komparatorów zgodnie z zapisami § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

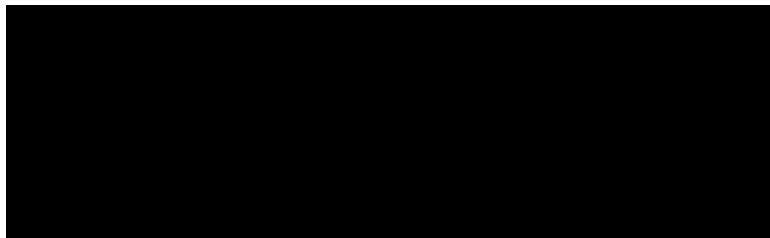
Dawkowanie porównywanych technologii lekowych określono na podstawie: wyników badania AVA-305 [58], założeń innych modeli analizy ekonomicznej dotyczących analizowanego wskazania [55], [78], [84], zalecanego dawkowania [37], [76], [77] i średniej dobowej dawki wg WHO [33]. W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawki awatrombopagu i eltrombopagu z badania klinicznego AVA-305 [58] potwierdzającego takie same efekty tych leków oraz średnią dawkę romiplostymu zgodnie z założeniami modelu [55] uprzednio przedkładanego AOTMiT (wybrano dane najlepiej odzwierciedlające pacjentów z analizowanej populacji).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy wykazano, że stosowanie awatrombopagu (Doptelet®) jest tańsze od stosowania eltrombopagu i romiplostymu zarówno [REDAKTOWANE]. Miesięczny koszt leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów **zmniejszy się o:**



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Ustalono, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące średniej dawki poszczególnych leków. Zmianę wnioskowania zaobserwowano tylko w przypadku realizacji opcjonalnych wariantów dawkowania porównywanych technologii lekowych, w tym przede wszystkim skrajnych wariantów dawkowania (np. maksymalna dawka awatrombopagu vs średnia dawka komparatora).

Zmianę wniosków względem romiplostymu zaobserwowano tylko w przypadku realizacji 2 z 35 scenariuszy analizy wrażliwości: uwzględnienia maksymalnej dawki awatrombopagu z badania AVA-305 (dane tylko z fazy zasadniczej lub z fazy zasadniczej i przedłużonej, łącznie).

Zmianę wniosków względem eltrombopagu zaobserwowano w przypadku realizacji 14 scenariuszy analizy wrażliwości, w tym: uwzględnienia opcjonalnych źródeł danych i estymatorów dawki awatrombopagu lub eltrombopagu, przyjęcia dawkowania obydwu leków na poziomie zdefiniowanej dobowej dawki wg WHO, przyjęcia dawkowania obydwu leków na takim samym poziomie jak w analizach przedkładanych szkockiej i szwedzkiej agencji HTA, czy uwzględnienia dawek obydwu leków na poziomie średniej z zakresu zalecanych dawek w Charakterystykach produktów leczniczych.

Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Refundacja wnioskowanej technologii umożliwi zwiększenie grona dostępnych terapii dla dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Aspekt ten pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem będzie związane z niższym kosztem w porównaniu do stosowania aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia i spełniający kryteria włączenia do programu B.97 – uwzględniono zarówno pacjentów po splenektomii jak i pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii (populacja analogiczna do tej, w której eltrombopag jest w chwili obecnej refundowany) (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych – stosowaniem produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag; komparator wśród wszystkich pacjentów z wnioskowanej populacji) i stosowaniem produktu leczniczego Nplate® (romiplostym; komparator wyłącznie wśród pacjentów po splenektomii) (C);
- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią efektów klinicznych i konsekwencji zdrowotnych obserwowanych w badaniach klinicznych, zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przyjęto wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, umożliwiającego zastosowanie tej technologii zamiast opcjonalnych technologii refundowanych – eltrombopagu i romiplostymu.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Doptelet® pod postacią tabletek powlekanych zawierających po 20 mg awatrombopagu (10, 15 lub 30 tabletek w opakowaniu) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu [37].

Analizowany problem decyzyjny dotyczy refundacji wysoce skutecznej, nowoczesnej technologii lekowej o wysokim koszcie. Na tej podstawie uznano, że refundacja w nowej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tą samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i technologii lekowych aktualnie refundowanych w analizowanym wskazaniu istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej (vs eltrombopag, romiplostym), drodze podawania (vs romiplostym), postaci farmaceutycznej (vs romiplostym) i zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania poszczególnych leków (vs eltrombopag, romiplostym).

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa jak stosowanie eltrombopagu i romiplostymu, które obecnie refundowane są w analizowanym wskazaniu (eltrombopag w analogicznych wskazaniach; romiplostym

– tylko wśród pacjentów po splenektomii [37]). Niemniej jednak na uwagę wskazuje fakt, że aspekt ten nie jest wystarczającym powodem do umieszczenia tych leków we wspólnej grupie limitowej, o czym świadczy dotychczasowe postępowanie Ministra Zdrowia, który objął refundacją romiplostym i eltrombopag w osobnych grupach limitowych.

Co więcej, wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej jednego z komparatorów („1172.0, Eltrombopag” lub „1206.0, Romiplostym”), przy niższym koszcie wnioskowanej technologii względem komparatorów (por. wyniki niniejszej analizy) może docelowo ograniczyć dostępność komparatorów (podmiot odpowiedzialny za komparator może zrezygnować z refundacji w sytuacji, jeżeli limit finansowania będzie za niski, istotnie wpływając na wycenę leku w innych krajach).

Sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Doptelet® przedstawiono w tabeli poniżej.

W opracowaniu uwzględniono

Tabela 1. Sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Doptelet®.

Sugerowany sposób refundacji zakłada liniową zależność ceny zbytu netto i zawartości poszczególnych prezentacji produktu Doptelet®. Analizowany sposób refundacji (lek stosowany w programie lekowym) zapewnia, że ww. zależność również będzie obserwowana przy kosztach z perspektywy płatnika publicznego (koszt dla płatnika publicznego uwzględnia VAT i marżę hurtową).

Uznano, że decyzja dotycząca leku wyznaczającego limit w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości – niezależnie od leku wyznaczającego limit w grupie.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [85].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki powlekane) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia [40].

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie awatrombopagu w zalecanej dawce początkowej 20 mg na dobę. Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi ≥ 50 mld/l koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Dawkę można zwiększać i zmniejszać w zależności od poziomu płytek i profilu bezpieczeństwa leczenia. Docelowa dawka może wynosić od jednej tabletki na tydzień do 40 mg/d (maksymalna dawka dobową) [57].

Mając na uwadze technikę analityczną w opracowaniu uwzględniono średnią dawkę docelową dostosowaną do potrzeb danego pacjenta. W analizie podstawowej uwzględniono źródło danych cechujących się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną przy porównaniu z eltrombopagiem – wyniki badania klinicznego AVA-305 [58] z fazy zasadniczej (okresu zaślepienia).

Wszystkie warianty dawkowania wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Warianty dawkowania awatrombopagu

	Wartość	Jednostka
Zalecany zakres dawek [37] (średnia z zalecanych dawek: minimalnej i maksymalnej)	21,43	mg/d
Model TLV (badanie AVA-302) [78]	22,34	mg/d
DDD wg WHO [33] i model SMC [84]	20	mg/d

* analiza podstawowa

Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami refundowanymi, które obecnie dostępne są dla wszystkich pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu wielolekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” (eltrombopag w analogicznych wskazaniach jak wnioskowane; romiplostym – tylko wśród pacjentów po splenektomii [37]) [37]. Uwzględniono stosowanie romiplostymu i eltrombopagu. Dawkowanie tych leków określono na podstawie: wyników badania AVA-305 [58], założeń innych modeli analizy

ekonomicznej dotyczących analizowanego wskazania [55], [78], [84], zalecanego dawkowania [37], [76], [77] i średniej dobowej dawki wg WHO [33].

W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę eltrombopagu z badania klinicznego AVA-305 [58] potwierdzającego takie same efekty wnioskowanej technologii i tego leku (dane dotyczą pacjentów z przeciwwskazaniami). Średnią dawkę romiplostymu określono zgodnie z założeniami modelu [55] uprzednio przedkładanego AOTMiT (wybrano dane najlepiej odzwierciedlające charakterystyki pacjentów z populacji, w której romiplostym jest aktualnie refundowany, tj. pacjentów po splenektomii). Uwzględnione warianty dawkowania komparatorów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 3. Warianty dawkowania eltrombopagu.

	Wartość	Jednostka
Zalecany zakres dawek [76] (średnia z zalecanych dawek: minimalnej i maksymalnej)	50	mg/d
model TLV (badanie EXTEND) [78]	50,2	mg/d
DDD wg WHO [33] i model SMC [84]	50	mg/d

* analiza podstawowa

Tabela 4. Warianty dawkowania romiplostymu.

	Wartość	Jednostka
Analiza dla Revolade [55]: Khellaf 2011 (splenektomia)*	4,62	mcg/kg m.c./tydz.
Analiza dla Revolade [55]: Nplate	3,81	mcg/kg m.c./tydz.
Analiza dla Revolade [55]: Bussel 2009	5,9	mcg/kg m.c./tydz.
Analiza dla Revolade [55]: Kuter 2008 (splenektomia)	4,8	mcg/kg m.c./tydz.
Zalecany zakres dawek [77]	5,5	mcg/kg m.c./tydz.
model SMC (opinia eksperta) [84]	3	mcg/kg m.c./tydz.
DDD wg WHO [33]	30	mcg/d

* analiza podstawowa [55]; mcg – mikrogram.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Doptelet® pod postacią tabletek powlekanych obejmują:

- leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary chronic immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) (wskazanie numer 1, które obejmuje wnioskowane wskazanie);

- leczenie ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi (wskazanie numer 2 – nieobjęte wnioskiem) [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37].

Niniejsza analiza dotyczy populacji pacjentów podobnej do tej, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 1., z różnicą dotyczącą kryteriów niepowodzenia splenektomii lub obecności przeciwwskazań do jej wykonania (wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu 1.).

Niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie wyników badania AVA-305 [58] bezpośrednio porównującego skuteczność awatrombopagu i eltrombopagu oraz wyników meta-analizy sieciowej porównującej efekty wszystkich analizowanych leków [41]. Na podstawie dostępnych danych ustalono, że nie ma dowodów potwierdzających przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami. Tym samym w analizie przeprowadzono porównanie samych kosztów leczenia przy założeniu takiej samej skuteczności klinicznej – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.). Ze względu na technikę modelowania, w opracowaniu nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji – uwzględniono wyłącznie charakterystyki populacji pacjentów uwzględnione przy ocenie zużycia analizowanych leków. Spośród analizowanych technologii lekowych dawkowanie tylko romiplostymu zależy od masy ciała.

Uwzględnione warianty oceny masy ciała pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Warianty masy ciała pacjentów z analizowanej populacji.

	Wartość	Jednostka
Badanie AVA-302 [59]	82,97	kg
AWA dla Revolade [55]	71,88	kg

* analiza podstawowa

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [92].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się skutecznością kliniczną.

Wnioskowanie w Analizie klinicznej [41] oparto przede wszystkim na randomizowanym badaniu klinicznym porównującym wnioskowaną technologię z eltrombopagiem (badanie AVA-305 [58]) oraz na wtórnych opracowaniach uwzględniających dodatkowo randomizowane badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię z placebo.

Wykazano, że stosowanie awatrombopagu wiąże się z nieistotnie różnymi efektami klinicznymi i bezpieczeństwem jak stosowanie eltrombopagu lub romiplostymu. Na podstawie wyników badania AVA-305 [58] oraz wyników opracowań wtórnych zaobserwowano korzystny trend w zakresie większości punktów końcowych z wyjątkiem odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe w ramach badań klinicznych (jeden z wyników meta-analizy sieciowej). Zaobserwowano także, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności względem eltrombopagu (punkt końcowy badania AVA-305) oraz istotnie statystycznie niższą szansą wystąpienia krwawienia względem eltrombopagu i romiplostymu (punkt końcowy meta-analizy sieciowej) – por. informacje przedstawione w rozdziale 4.1.).

Niemniej jednak potencjalnie wyższa skuteczność w zakresie ww. punktów końcowych nie znalazła odzwierciedlenia w pozostałych punktach końcowych badań klinicznych – pozostałe efekty nie były istotnie różne między analizowanymi interwencjami.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów uznano, że nie są dostępne jednoznaczne dowody potwierdzające przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad stosowaniem eltrombopagu i romiplostymu. Na tej podstawie założono, że stosowanie porównywanych interwencji wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

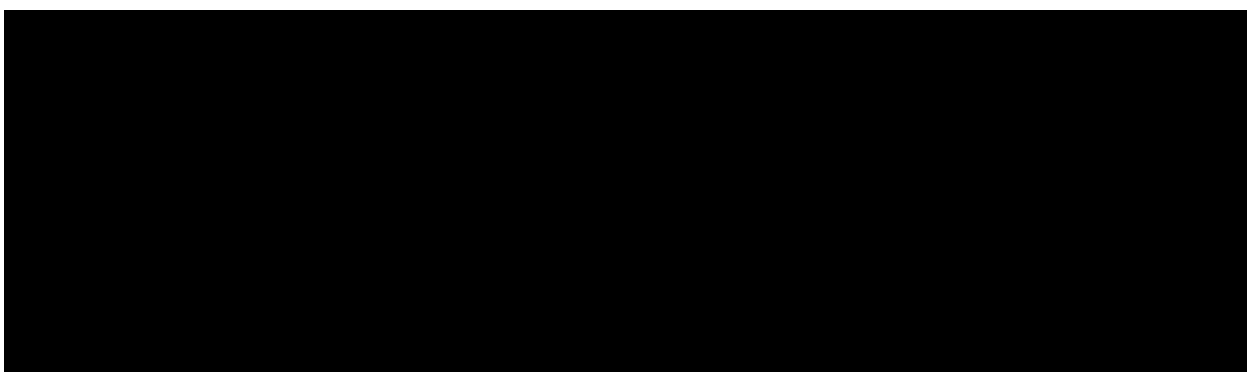
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii

w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce). Brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów również przemawia za tym, że nie będą występować różnice w kosztach pośrednich pomiędzy interwencjami.

Nie zidentyfikowano istotnych kosztów różniących z perspektywy pacjenta (por. rozdział 3.6.). Tym samym uznano, że wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego odzwierciedlają również wyniki z perspektywy wspólnej.



3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych przyczyn (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie komparatorów (por. rozdział 2.4.).

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji postępowania. Horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji różnic w kosztach i efektach stosowania porównywanych interwencji.

Mając na uwadze oczekiwany brak różnic w skuteczności klinicznej, horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmował oczekiwany okres stosowania porównywanych interwencji – okres generowania kosztów stosowanych leków dla płatnika publicznego. Mając na uwadze brak informacji na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej w analizie uwzględniono jednostkę czasu leczenia – jeden miesiąc zgodnie z Wytycznymi ATOMiT [1] ($365,25 \text{ dnia} / 12 = 30,44 \text{ dnia}$).

W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 1 dnia do 1 roku (365,25 dnia).

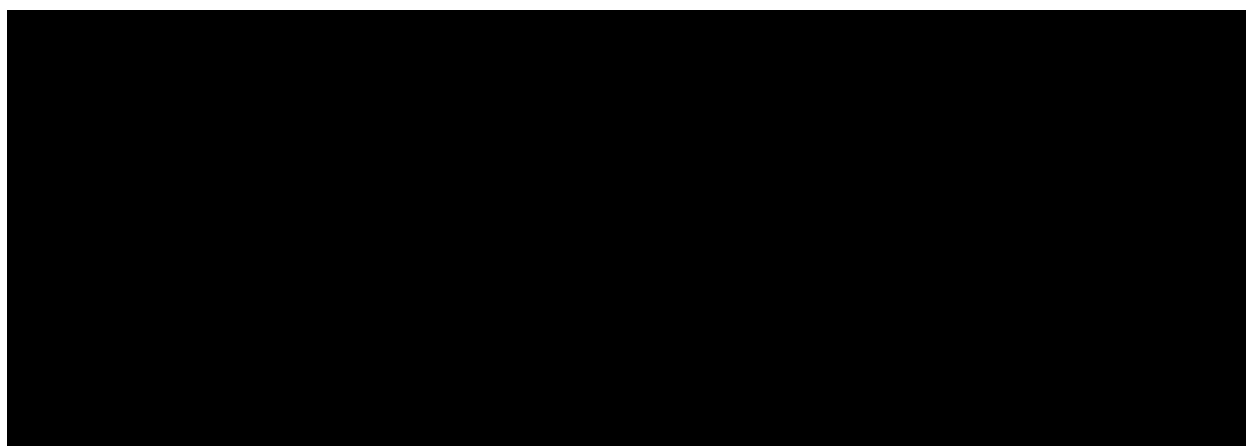
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami (por. rozdział 2.4.). Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz kosztów jednostkowych stosowania porównywanych leków. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], ale nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] gdyż uznano, że progowa cena, o której mowa w § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jest równoważna z najniższą z cen określonych względem poszczególnych komparatorów zgodnie z zapisami § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado; pozostałe w Aneksie – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „AW CMA” i „tornado” oraz w Aneksie).

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

Obliczenia kosztów dokonano z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów stosujących romiplostym (por. rozdział 2.3.).

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego jeżeli horyzont czasowy dłuższy od roku (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej. Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami (do wersji 2010).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne pod postacią szczegółowego raportu z badań). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do badań oraz mieściły się w normach europejskich. Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki powlekane) w odniesieniu do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem. Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i pacjentów (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co wynika bezpośrednio ze sposobu refundacji analizowanych leków (leki dostępne w programie lekowym bez odpłatności świadczeniobiorcy).

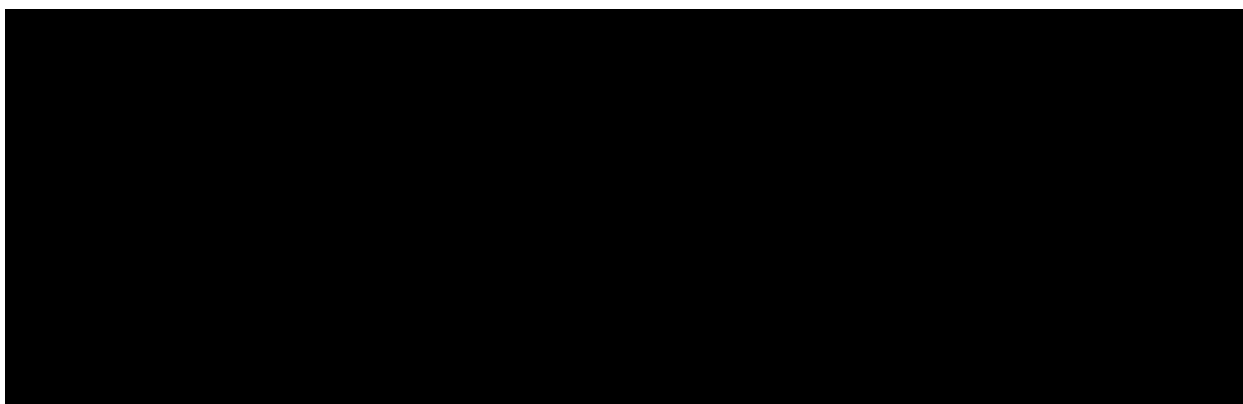
Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków aktualnie refundowanych zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2021 roku [37]. Przy uwzględnieniach kosztów komparatorów uwzględniono średni koszt jednostkowy poszczególnych substancji na podstawie średniego kosztu jednostkowego tych leków z I połowy 2021 roku [85], [86] (w analizie podstawowej). Dane z aktualnych przetargów [79] oraz średnie koszty obserwowane w I kwartale 2019 roku [64] wykorzystano do walidacji kosztu uwzględnionego w analizie podstawowej.

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych,
- przypisanie zużywanych zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń lub aktualizacji dostępnego kosztu zagregowanego do obecnych cen przy uwzględnieniu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusz „Dane”).



3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano tylko jedną kategorię kosztową istotną z perspektywy płatnika publicznego – finansowanie wnioskowanej technologii i komparatorów.

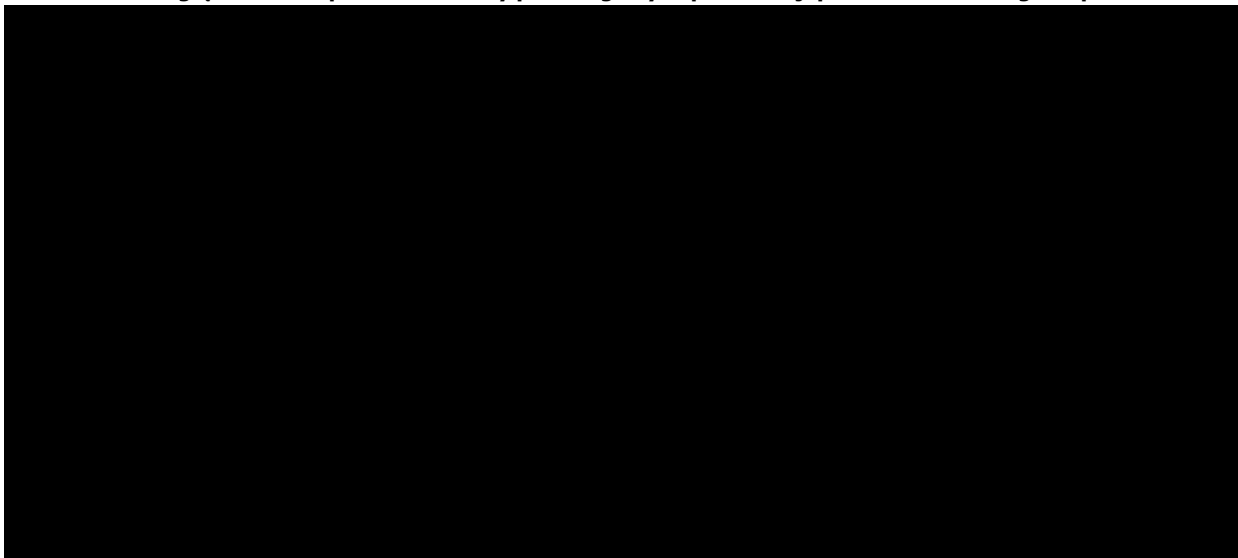
W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

Uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Doptelet® oraz proponowany RSS polegający na zapewnieniu dostaw opakowań leku Doptelet® (tabletki) po obniżonej cenie (por. rozdział 2.1.). Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limity finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 6. Uwzględnione w opracowaniu ceny poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Doptelet®.



* bez VAT i marży hurtowej

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, 


3.6.3. KOSZT KOMPARATORÓW

koszt komparatorów określono na podstawie cen i limitów finansowania leków Revolade® i Nplate® z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]. uwzględniono efektywne ceny komparatorów: ceny z aktualnych przetargów w analizie wrażliwości [79] oraz średnie koszty jednostkowe z 2020 roku w analizie wrażliwości [69], [75] (jako walidację uwzględniono także średnie koszty obserwowane w I kwartale 2019 roku [64] oraz w 2020 roku [69], [75]).

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Koszt komparatorów.

	Limit finansowania	Koszt 1 mg / 1 mcg	Redukcja limitu wynikająca z dane z przetargów [79]	Redukcja limitu wynikająca z dane NFZ z I połowy 2021 [69], [75]	Redukcja limitu wynikająca z dane NFZ za 2020 [69], [75]	Redukcja limitu wynikająca z dane NFZ za I kw. 2019 [64]
Revolade, tabl. powl., 25 mg	3 379,14 PLN	4,8273 PLN	-31,9%	-32,2%	-30,3%	-27,8%
Revolade, tabl. powl., 50 mg	6 758,27 PLN	4,8273 PLN				-33,6%
Nplate, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg	1 329,81 PLN	10,6385 PLN	-37,9%	-37,9%	-35,8%	Brak danych
Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg	2 659,62 PLN	10,6385 PLN				Brak danych

Szczegóły obliczeń ww. wartości przedstawiono w arkuszu „Dane”. W analizie podstawowej uwzględniono koszty jednostkowe na poziomie raportowanym w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszt jednostkowy komparatorów uwzględniony w analizie podstawowej.

Eltrombopag (Revolade), 1 mg	4,8273 PLN	3,2732 PLN
Romiplostym (Nplate), 1 mcg	10,6385 PLN	6,6038 PLN

* dane z przetargów [79]

3.6.4. POZOSTAŁE KOSZTY

Mając na uwadze brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji [41] nie zidentyfikowano innych kategorii kosztu różniącego poza kosztem leków.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów [1], ale wyłącznie w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż rok.

W ramach analizy podstawowej dyskontowanie nie było uwzględnione ze względu na horyzont czasowy wynoszący 1 miesiąc.

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)		
DSA 00	Analiza podstawowa		
DSA 01	Horyzont czasowy: dzień - rok	1 dzień	
DSA 02		1 rok	
DSA 03	Stopa dyskontowa = 0%		
DSA 04	Opcjonalne dane dotyczące masy ciała	Badanie AVA-302 [59]	
DSA 05		AWA dla Revolade [55]	
DSA 06	Uwzględnienie poszczególnych prezentacji produktu Doptelet	tylko Doptelet 20 mg, 10 tabl.	
DSA 07		tylko Doptelet 20 mg, 15 tabl.	
DSA 08		tylko Doptelet 20 mg, 30 tabl.	
DSA 09	Opcjonalne dane dotyczące ■ dla Revolade, Nplate	■ na podstawie danych z przetargów	
DSA 10	Opcjonalne dane dla dawki Revolade	■	
DSA 11			
DSA 12			
DSA 13			Zalecany zakres dawek [76]
DSA 14			model TLV (badanie EXTEND) [78]
DSA 15			DDD wg WHO [33] / model SMC [84]
DSA 16	Opcjonalne dane dla dawki Nplate	AWA dla Revolade [55]: Nplate	
DSA 17		AWA dla Revolade [55]: Bussel 2009	

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)		
DSA 18		AWA dla Revolade [55]: Kuter 2008 (splenektomia)	
DSA 19		Zalecany zakres dawek [77]	
DSA 20		model SMC (opinia eksperta) [84]	
DSA 21		DDD wg WHO [33]	
DSA 22	Opcjonalne dane dla dawki Doptelet		
DSA 23			
DSA 24			
DSA 25			
DSA 26			
DSA 27			
DSA 28			
DSA 29			Zalecany zakres dawek [37]
DSA 30			model TLV (badanie AVA-302) [78]
DSA 31			DDD wg WHO [33] / model SMC [84]
DSA 32	Dawkowanie wszystkich leków na podstawie DDD		
DSA 33	Dawkowanie wszystkich leków na podstawie informacji z ChPL (średnia z zakresu)		
DSA 34	Dawkowanie jak w modelu SMC [84]		
DSA 35	Dawkowanie jak w modelu TLV [78]		

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło												
Horyzont czasowy	1 miesiąc (365,25 dnia / 12 = 30,44 dnia)		założenie												
Efekty kliniczne	Przyjęto taką samą skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych leków		Analiza kliniczna [41]												
Dawkowanie porównywanych technologii	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> Eltrombopag: 60,02 mg/d Romiplostym: 4,62 mcg na kg m.c. na tydzień		AVA-305 [58]; analizy dla Revolade [55] (wariant oparty na badaniu Khellaf 2011 (splenektomia))												
Koszt jednostkowy komparatorów	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: black;"></td> <td style="background-color: black;"></td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>Eltrombopag (Revolade), 1 mg</td> <td>4,8273 PLN</td> <td>3,2732 PLN</td> </tr> <tr> <td>Romiplostym (Nplate), 1 mcg</td> <td>10,6385 PLN</td> <td>6,6038 PLN</td> </tr> </tbody> </table>								Eltrombopag (Revolade), 1 mg	4,8273 PLN	3,2732 PLN	Romiplostym (Nplate), 1 mcg	10,6385 PLN	6,6038 PLN	Obwieszczenie Min.Zdr. [37]; aktualne przetargi [79]
Eltrombopag (Revolade), 1 mg	4,8273 PLN	3,2732 PLN													
Romiplostym (Nplate), 1 mcg	10,6385 PLN	6,6038 PLN													
Koszt jednostkowy wnioskowanej technologii			Wnioskodawca												

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

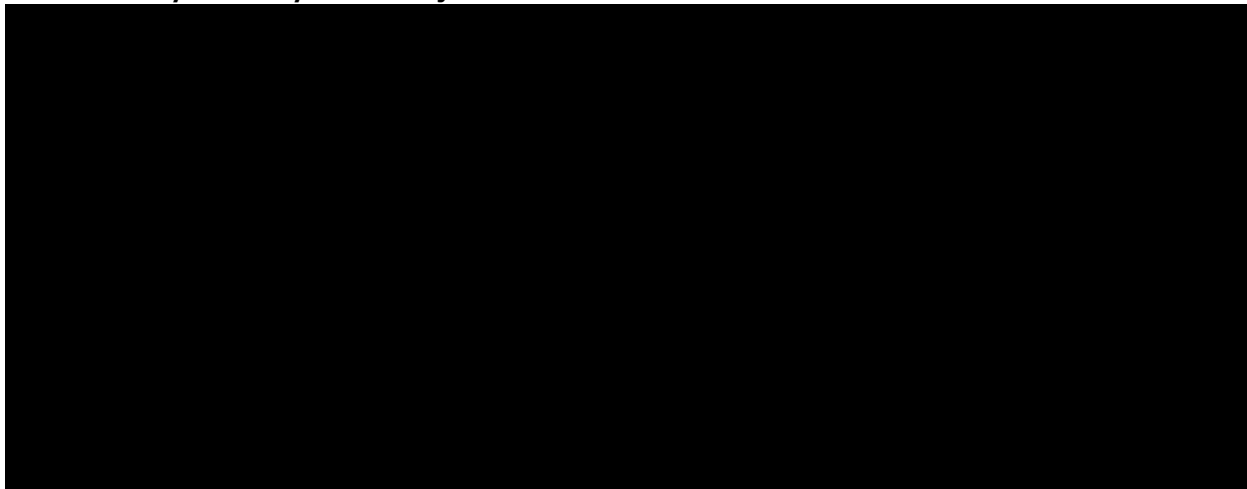
Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.

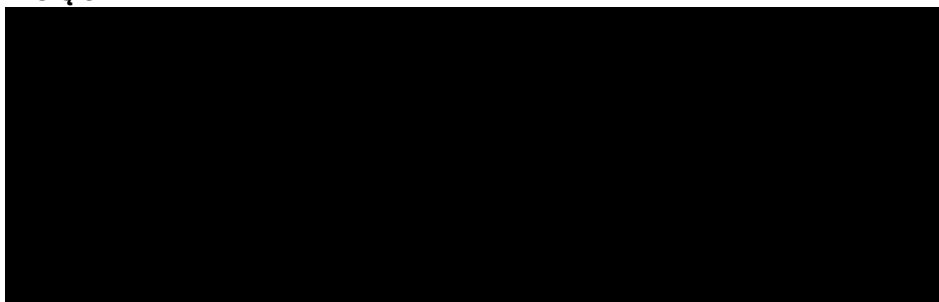
Źródło	Punkt końcowy	Awatrombopag (Doptelet)	Eltrombopag (Revolade)	Romiplostym (Nplate)
RCT AVA-305 [58]				-
				-
				-
				-
				-
				-
				-
				-
				-
				-
Meta-analiza sieciowa [41]	OR trwałej odpowiedzi <u>vs placebo</u> (95% CrI)	102,80 (3,87 do 2796448,59)	14,27 (5,14 do 53,73)	46,49 (9,12 do 670,61)
	OR leczenia ratunkowego <u>vs placebo</u> (95% CrI) **	0,73 (0,15 do 3,53)	0,46 (0,26 do 0,80)	0,35 (0,19 do 0,64)
	OR redukcji innych terapii <u>vs placebo</u> (95% CrI)	48,75 (1,34 do 1769074,94)	3,08 (1,25 do 7,98)	13,72 (2,84 do 88,83)
	OR krwawienia <u>vs placebo</u> (95% CrI)*	0,34 (0,18 do 0,66)	0,89 (0,65 do 1,22)	0,90 (0,55 do 1,46)
	OR krwawienia 2-4 stopnia <u>vs placebo</u> (95% CrI)	0,50 (0,12 do 2,00)	0,67 (0,42 do 1,05)	0,44 (0,20 do 0,93)
	OR zdarzeń niepożądanych <u>vs placebo</u> (95% CrI)	0,63 (0,36 do 1,10)	0,99 (0,73 do 1,34)	1,00 (0,68 do 1,46)
Naiwne porównanie wyników badań [41]	% zgonów w badaniu	0%	0%	0%
	% z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi	16,7% - 28,1%	14,8%	-

* istotna przewaga wnioskowanej technologii nad komparatorem(ami) [41]; ** jedyny punkt końcowy, którego wyniki wskazują trend na korzyść komparatorów (brak istotnych statystycznie różnic) [41].

Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.



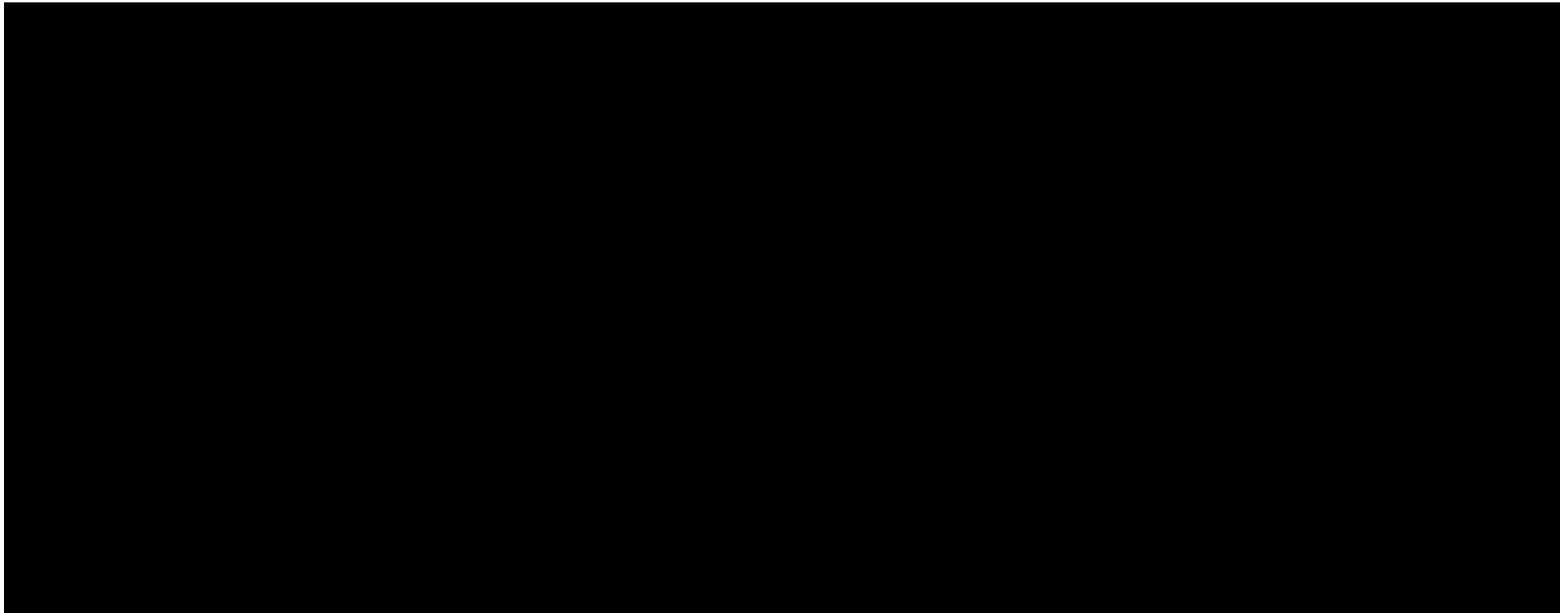
W ramach analizy wykazano, że stosowanie awatrombopagu (Doptelet®) jest tańsze od stosowania eltrombopagu i romiplostymu zarówno [redacted]. Miesięczny koszt leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów **zmniejszy się o:**

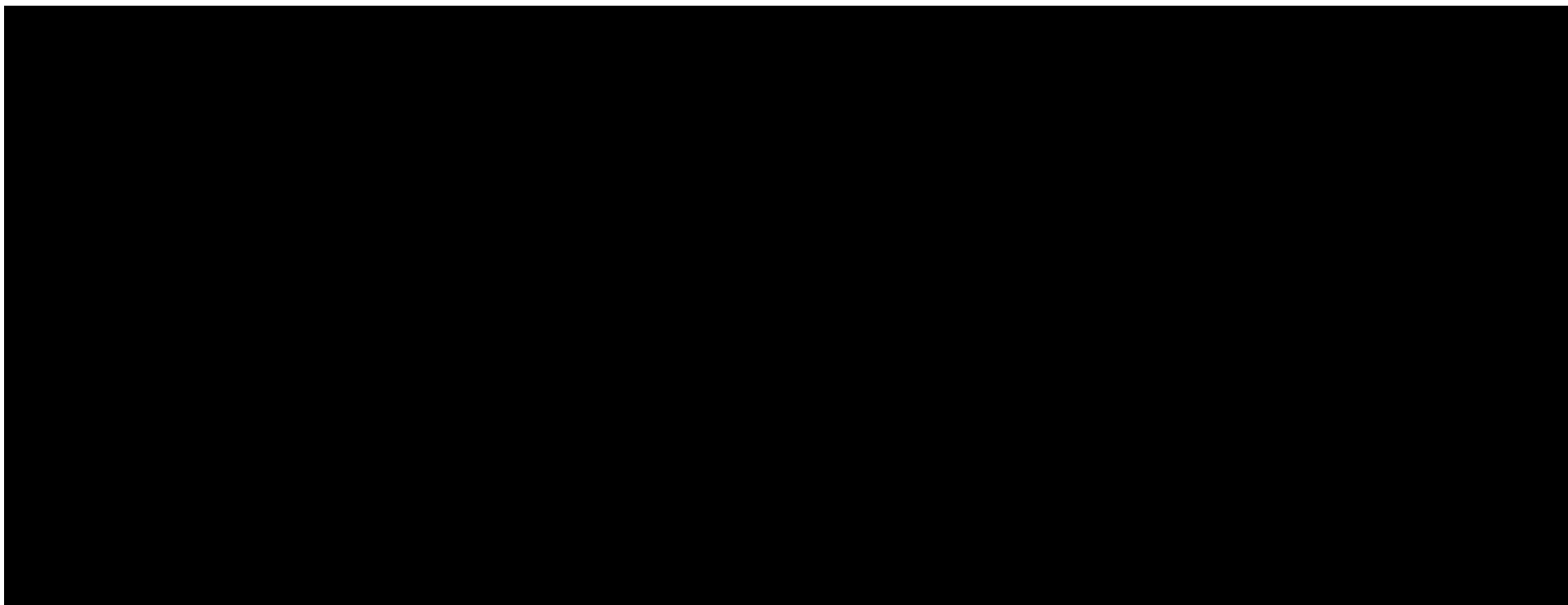


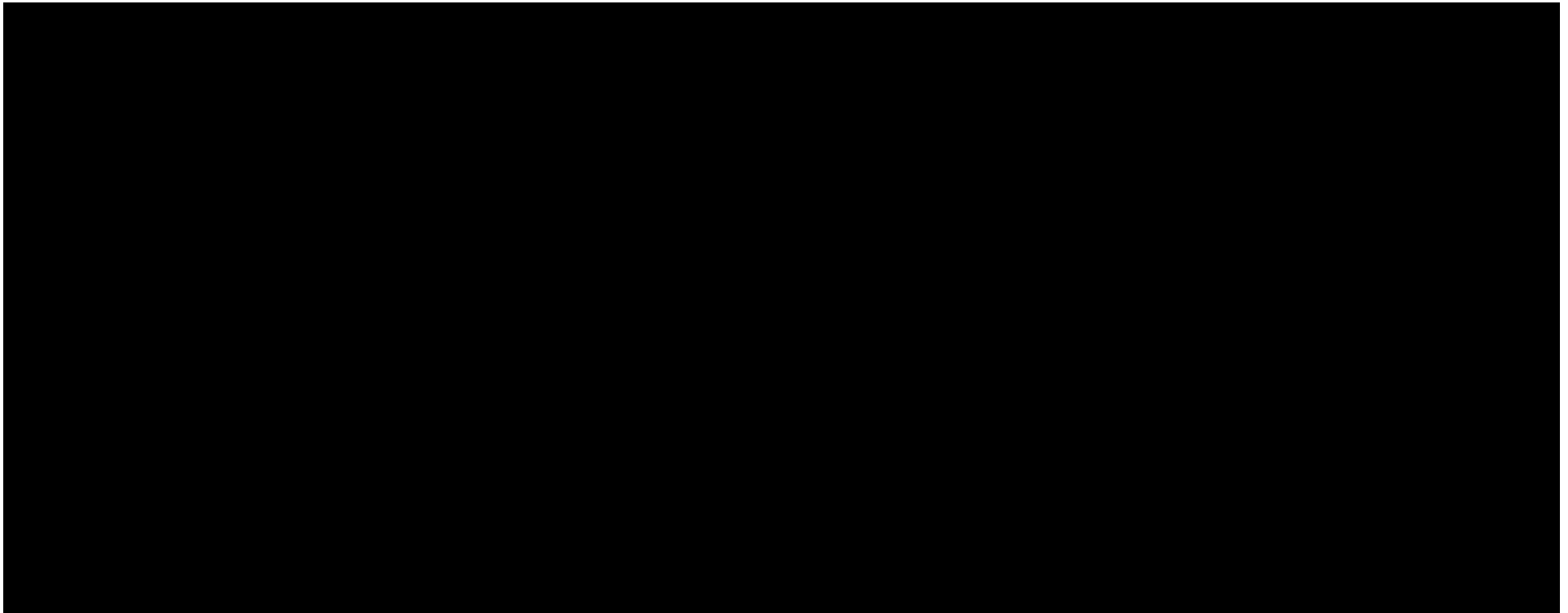
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

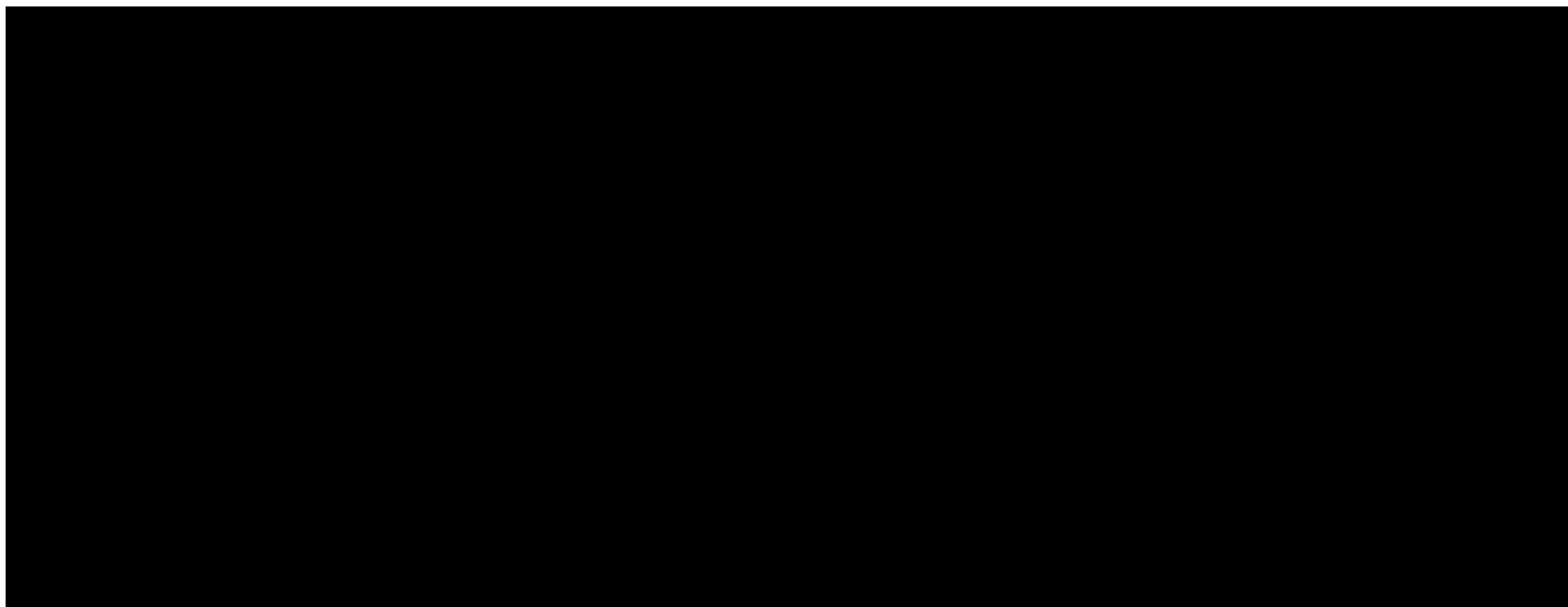
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „AW CMA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.2. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości różnicy w kosztach między interwencjami przedstawiono poniżej.









Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Ustalono, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące średniej dawki poszczególnych leków. Zmianę wnioskowania zaobserwowano tylko w przypadku realizacji opcjonalnych wariantów dawkowania porównywanych technologii lekowych, w tym przede wszystkim skrajnych wariantów dawkowania (np. maksymalna dawka awatrombopagu vs średnia dawka komparatora).

Zmianę wniosków względem romiplostymu zaobserwowano tylko w przypadku realizacji 2 z 35 scenariuszy analizy wrażliwości: uwzględnienia maksymalnej dawki awatrombopagu z badania AVA-305 (dane tylko z fazy zasadniczej lub z fazy zasadniczej i przedłużonej, łącznie).

Zmianę wniosków względem eltrombopagu zaobserwowano w przypadku realizacji 14 scenariuszy analizy wrażliwości, w tym: uwzględnienia opcjonalnych źródeł danych i estymatorów dawki awatrombopagu lub eltrombopagu, przyjęcia dawkowania obydwu leków na poziomie zdefiniowanej dobowej dawki wg WHO, przyjęcia dawkowania obydwu leków na takim samym poziomie jak w analizach przedkładanych szkockiej i szwedzkiej agencji HTA, czy uwzględnienia dawek obydwu leków na poziomie średniej z zakresu zalecanych dawek w Charakterystykach produktów leczniczych.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

W analizie przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków. Dostępne dowody kliniczne [41] mogą wskazywać na pewną przewagę wnioskowanej technologii (korzystny dla wnioskowanej technologii trend przy zdecydowanej większości punktów końcowych; istotne różnice na korzyść wnioskowanej technologii przy niektórych punktach końcowych). Jednakże brakuje potwierdzenia tej przewagi w ramach wiarygodnego badania klinicznego skłoniu do założenia takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną w Polsce. Tym samym w analizie kosztów wykorzystano założenia innych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT (w przypadku romiplostymu) oraz wyniki badania klinicznego porównującego awatrombopag z eltrombopagiem. Niemniej jednak dostępne źródła informacji również cechują się ograniczeniami; przy braku informacji na temat realnego zużycia leków w polskiej praktyce klinicznej, ich wykorzystanie również stanowi ograniczenie analizy.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.1.) zidentyfikowano 2 badania [78], [84].

Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.

Źródło	Metody	Wyniki
TLV 2021 [78]	Streszczenie analizy przedkładanej szwedzkiej agencji HTA. Analiza minimalizacji kosztów vs Revolade. Dawki Doptelet vs Revolade: 22,34 mg/d (AVA-302) vs 50,2 mg/d (EXTEND) lub 20 mg/d vs 50 mg/d (alternatywny wariant TLV)	Doptelet tańszy od Revolade (Revolade tańszy od Nplate wg uprzednich analiz ze Szwecji) Roczny koszt Doptelet vs Revolade: 237 449 SEK vs 243 863 SEK
SMC 2021 [84]	Streszczenie analizy przedkładanej szkockiej agencji HTA. Analiza minimalizacji kosztów vs Revolade vs Nplate. Dawki Doptelet vs Revolade vs Nplate: 20 mg/d vs 50 mg/d vs 3 mcg/kg m.c./tydz.	Przy cenach oficjalnych roczny koszt wynosi: a) Doptelet: 25 487 GBP b) Revolade: 22 147 GBP c) Nplate: 29 593 GBP Doptelet tańszy od Nplate i droższy od Revolade

TLV, szwedzka agencja HTA (szw. *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*);

SMC, szkocka agencja HTA (ang. *Scottish Medicines Consortium*).

Wszystkie odnalezione źródła informacji wykorzystują taką samą technikę analityczną jak w niniejszej analizie [78], [84]. Co więcej wszystkie odnalezione analizy świadczą, że stosowanie awatrombopagu jest tańsze od stosowania romiplostymu. Analiza przeprowadzona w warunkach szkockich sugeruje, że stosowanie awatrombopagu jest droższe od stosowania eltrombopagu; analiza przeprowadzona w warunkach szwedzkich sugeruje przeciwnie – stosowanie eltrombopagu było droższe od stosowania awatrombopagu.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że przy uwzględnieniu dawkowania jak w referencyjnych źródłach [78], [84] wnioski z niniejszej analizy są tożsame z wnioskami opublikowanych analiz.

Co więcej wydaje się, że dawkowanie eltrombopagu i awatrombopagu uwzględnione w opublikowanych analizach [78], [84] (50 mg/d eltrombopagu względem 20 mg/d awatrombopagu) nie odzwierciedla najbardziej wiarygodnego źródła informacji na temat porównania efektów klinicznych – wyników badania klinicznego AVA-305 [58]. W badaniu tym średnia dawka eltrombopagu była wyższa o około 20% względem założeń analiz [78], [84]. Przy obserwowanych potencjalnie wyższych liczbowo efektach klinicznych awatrombopagu względem eltrombopagu [41] przyjęcie dawkowania obydwu leków na poziomie ich wyjściowych dawek z wysokim prawdopodobieństwem nie odzwierciedla wysokości dawek równoważących wszystkie efekty kliniczne tych leków.

Podsumowując, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych zdają się potwierdzać wyniki niniejszej analizy.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analizę przeprowadzono względem stosowania opcjonalnych technologii refundowanych dostępnych pacjentom z analizowanej populacji.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi, ale niższym kosztem względem stosowania romiplostymu lub eltrombopagu. Uwzględnienie części alternatywnych źródeł informacji na temat dawkowania równoważącego efekty kliniczne awatrombopagu i eltrombopagu zmieniało wnioski względem analizy podstawowej. Niemniej jednak uznano, że wyniki analizy podstawowej oparte są na bardziej wiarygodnych założeniach w zakresie dawkowania eltrombopagu i awatrombopagu równoważącego efekty kliniczne. W przypadku porównania awatrombopagu z romiplostymem zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w ramach skrajnych scenariuszy analizy wrażliwości (np. maksymalna dawka awatrombopagu z badania AVA-305 vs średnia dawka romiplostymu w badaniu). Tym samym potwierdzono wnioski z analizy podstawowej.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej dla wszystkich pacjentów z analizowanej populacji dostępne są dwa leki – romiplostym (tylko wśród pacjentów po splenektomii) i eltrombopag. Pacjent z analizowanej populacji leczony jest w ramach programu wielolekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” [37].

Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Refundacja wnioskowanej technologii umożliwi zwiększenie grona dostępnych terapii dla dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Aspekt ten pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji.

Opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] można również sądzić, że stosowanie wnioskowanej technologii może również przełożyć się na lepsze wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji. Niemniej jednak nie są dostępne dowody naukowe jednoznacznie potwierdzające ten aspekt. Jedyne co

można stwierdzić na podstawie dostępnych dowodów naukowych to, że stosowanie awatrombopagu nie będzie wiązało się z gorszymi efektami klinicznymi i gorszym profilem bezpieczeństwa od stosowania leków aktualnie dostępnych w Polsce.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem będzie związane z niższym kosztem od stosowania aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych.

Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Refundacja wnioskowanej technologii umożliwi zwiększenie grona dostępnych terapii dla dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Aspekt ten pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: grudzień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).

- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: grudzień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- 1.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: grudzień 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: grudzień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] NFZ. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
- [47] AOTMiT. Materiały do zlecenia 97/2019 (Nplate, pediatria). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6053-97-2019-zlc>
- [48] AOTMiT. Materiały do zlecenia 96/2019 (Nplate, dorosła). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6051-96-2019-zlc>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2021).
- [55] AOTMiT. Materiały do zlecenia 81/2019 (Revolade, dorosła, przeciwwskazania do splenektomii). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6021-81-2019-zlc>
- [56] AOTMiT. Materiały do zlecenia 90/2014 (Revolade, dorosła). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2656>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Doptelet. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Clinical study report AVA-305. Data on file.
- [59] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(3):479-490. doi: 10.1111/bjh.15573. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191972; PMCID: PMC6282556.
- [60] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. www.nfz.gov.pl

- [61] Katalog grup (1a). Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [62] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [63] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [64] Komunikat DGL z 28-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [65] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [66] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [67] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [68] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [69] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.; <https://zdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [70] Komunikat DGL z 20-03-2020. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [71] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] 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. www.nfz.gov.pl.
- [74] 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. www.nfz.gov.pl.
- [75] Uchwała Nr 5/2021/III 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. www.nfz.gov.pl.
- [76] Charakterystyka produktu leczniczego Revolade. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf
- [77] Charakterystyka produktu leczniczego Nplate. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf
- [78] TLV. Doptelet. https://www.tlv.se/download/18.3cea0a4c179ef9d61368bf36/1624014930862/bes210617_doptelet_underlag.pdf
- [79] Dane z przetargów realizowanych w 2021 roku dla Revolade (po 1 marca) i Nplate. Data on file.
- [80] European Medicines Agency. EMEA/H/C/004722/0000. Assessment report. Doptelet. Procedure No. EMEA/H/C/004722/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [81] Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K. i wsp. Forecasting the Disease Burden of Chronic Hepatitis C Virus in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015, 27 (1), 70-6.
- [82] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. Journal of Hepatology 2013 vol. 58; 593–608.
- [83] GUS. Rocznik Demograficzny 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html>
- [84] SMC. Doptelet. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6181/avatrombopag-doptelet-final-july-2021-for-website.pdf>
- [85] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
- [86] Komunikat dotyczący refundacji leków w I połowie 2021. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2021 r.; <https://zdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>
- [87] Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. Acta Haematologica Polonica 40(4):843–849.
- [88] Mihaylov G, Skopec B, Sninska Z, et al. PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia. Memo. 2020;13(2):227–234.
- [89] Skopec B, Sninska Z, Tzvetkov N, Ivanushkin V, Björklöf K, Hippenmeyer J, Mihaylov G. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic ITP in routine clinical practice in central and

-
- Eastern Europe: an analysis of the PLATON study. *Hematology*. 2021 Dec;26(1):497-502. doi: 10.1080/16078454.2021.1948209. PMID: 34238136.
- [90] Mingot-Castellano ME, Caparrós IS, Fernández F, Perera-Alvarez MDM, Jimenez-Bárceñas R, Casaus García A, González-Silva M, Yera-Cobo M, Nieto-Hernandez MM, Rodríguez-Fernandez MJ, Díaz-Canales D. Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Jun;29(4):374-380. doi: 10.1097/MBC.0000000000000726. PMID: 29738335.
- [91] Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, Specchia G. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 2016 Jan;95(2):239-44. doi: 10.1007/s00277-015-2556-z. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26596973.
- [92] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2021 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Doptelet®	10
Tabela 2. Warianty dawkowania awatrombopagu	11
Tabela 3. Warianty dawkowania eltrombopagu.....	12
Tabela 4. Warianty dawkowania romiplostymu.	12
Tabela 5. Warianty masy ciała pacjentów z analizowanej populacji.	13
Tabela 6. Uwzględnione w opracowaniu ceny poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Doptelet®	21
Tabela 7. Koszt komparatorów.	22
Tabela 8. Koszt jednostkowy komparatorów uwzględniony w analizie podstawowej.	22
Tabela 9. Scenariusze analizy wrażliwości.	23
Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	25
Tabela 11. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.	26
Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.	27
Tabela 13. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.	34
Tabela 14. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	45
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację analiz ekonomicznych (data ostatniego przeszukania 26.08.2021).	46
Tabela 16. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	50
Tabela 17. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	53

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram tornado vs eltrombopag – [REDACTED]	28
Rysunek 2. Diagram tornado vs eltrombopag – [REDACTED]	29
Rysunek 3. Diagram tornado vs romiplostym – [REDACTED]	30
Rysunek 4. Diagram tornado vs romiplostym – [REDACTED]	31
Rysunek 19. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	49

12. ANEKS

12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania awatrombopagu w leczeniu ITP (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania awatrombopagu w leczeniu ITP,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. leczenie przewlekłych chorób wątroby),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak awatrombopagu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 14. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	„Economics”[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	„Economics, Dental”[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	„Economics, Hospital”[Mesh]		
5	economics, medical/	5	„Economics, Medical”[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	„Economics, Nursing”[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

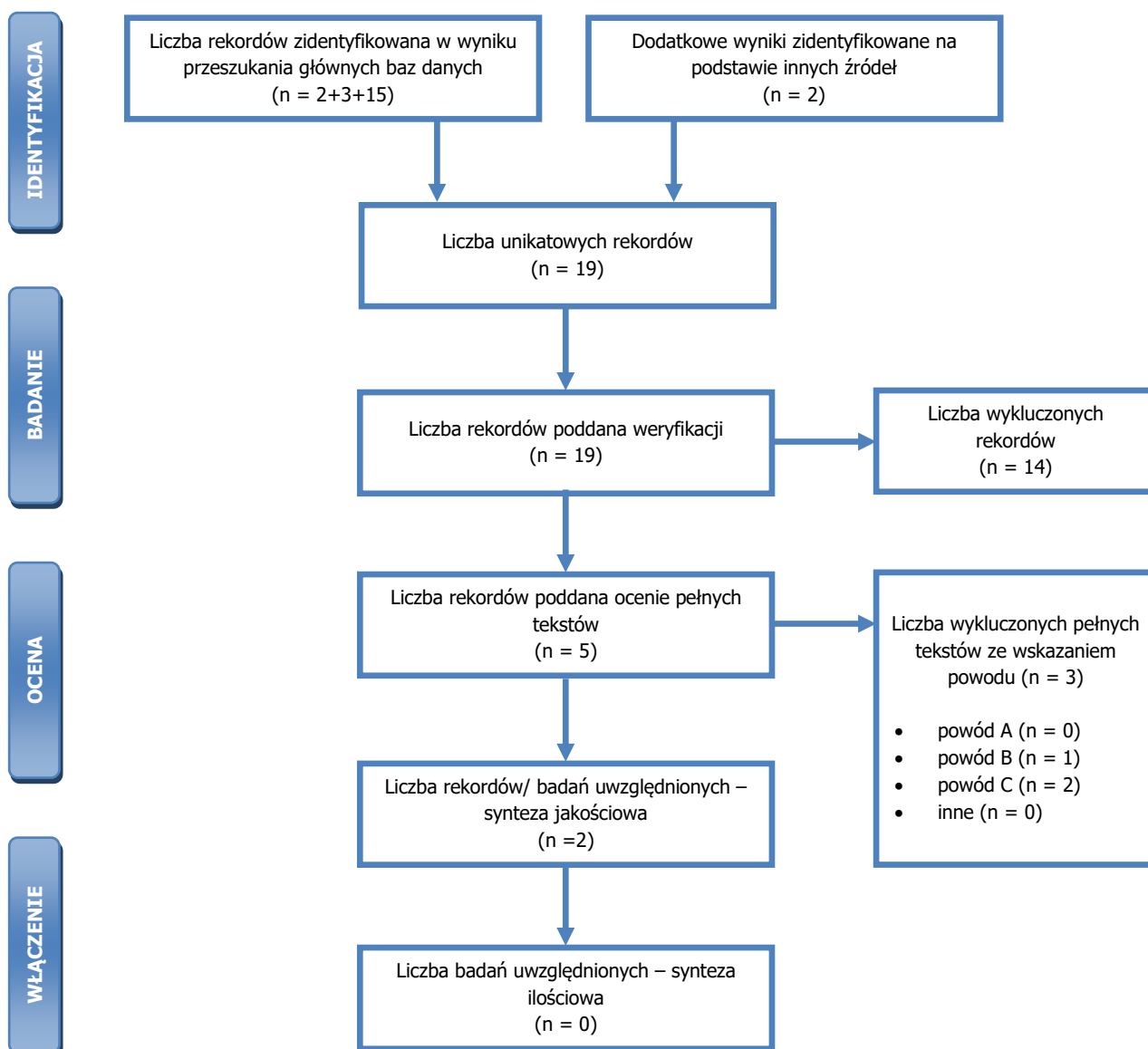
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację analiz ekonomicznych (data ostatniego przeszukania 26.08.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>avatrombopag OR doptelet</i>	2	62	273
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: <i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	937 131	1 297 487

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>(((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR (energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	2	3	15
Suma rekordów		20		
Liczba unikatowych rekordów:		17		
Dodatkowe źródła informacji*:		2 (TLV, SMC)		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		19		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		19		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		3	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1 DOI: 10.2147/PPA.S192481	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		2 DOI: 10.3310/hta24510, 10.2147/CEOR.S262772	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 [78], [84]	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

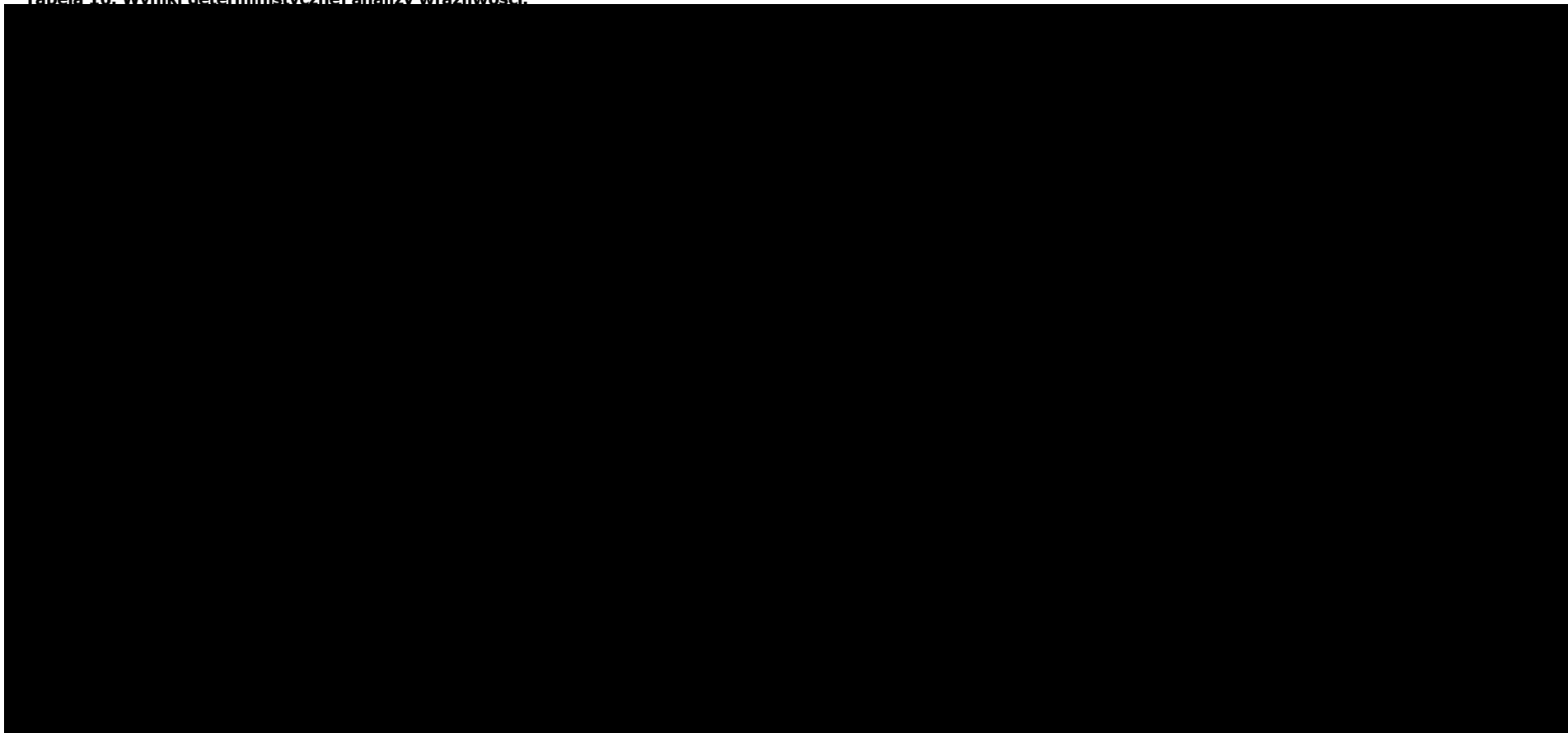


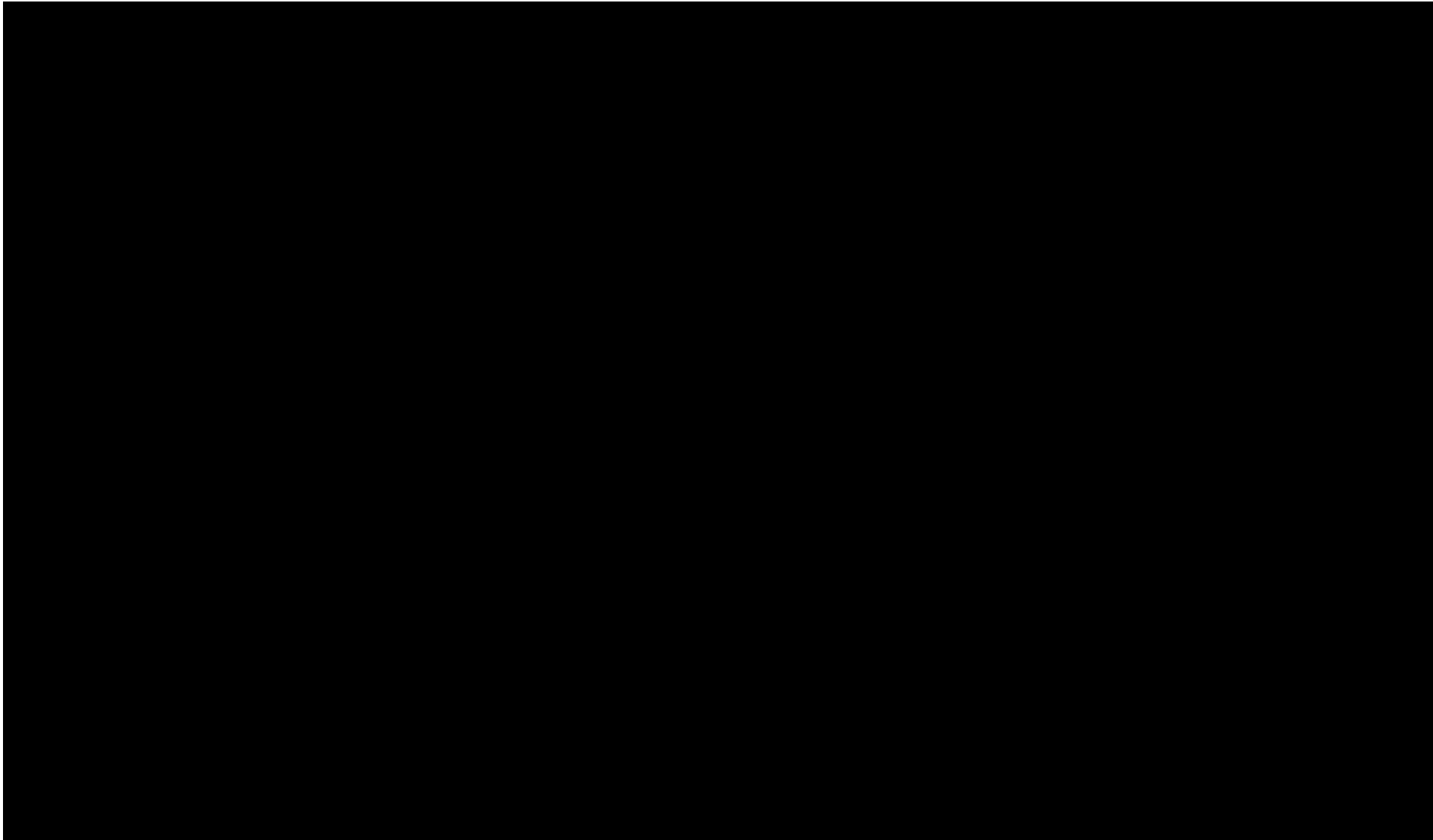
Rysunek 5. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

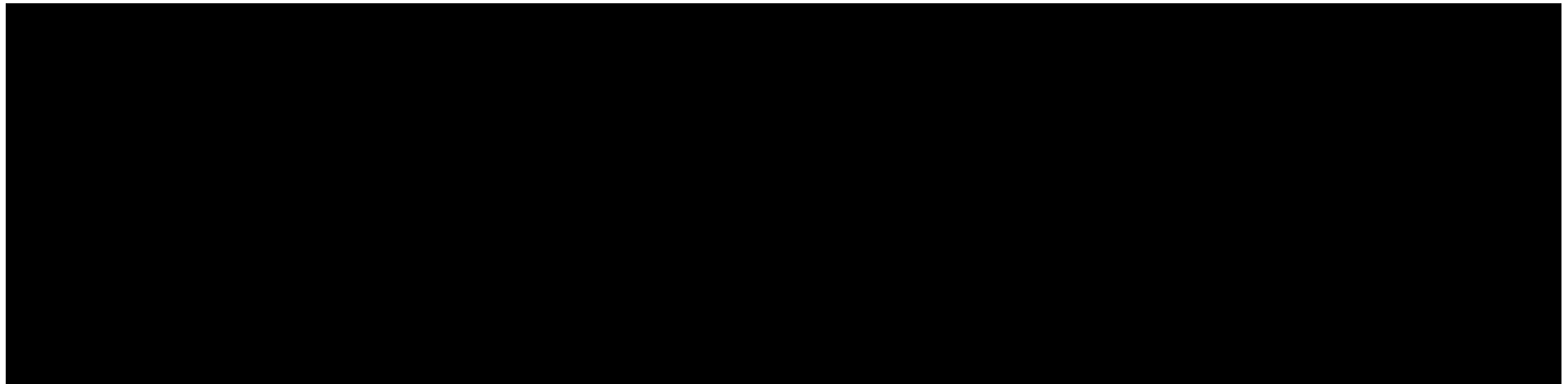
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania.

12.2. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 16. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

The content of the table is completely redacted with a large black rectangle.





12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 17. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	grudzień 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 listopada 2021
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: 26 sierpnia 2021
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 11- Tabela 12.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 11- Tabela 12.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 11- Tabela 12.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 11- Tabela 12.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 11- Tabela 12.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Tabela 11- Tabela 12.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 11- Tabela 12.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 14., Tabela 15	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień 	TAK	Rysunek 5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych,	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.