

ANALIZA EKONOMICZNA



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

Wersja 4.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Economic model for caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP)* [1] opracowanej na zlecenie firmy Ablynx. Pierwsza adaptacja analizy miała miejsce w 2020 roku.

HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 19 grudnia 2023 roku (wersja 3.0)

W dniu 14 czerwca 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.34.2024.7.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 4.0).

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

Analiza stanowi adaptację opracowania dotyczącego kaplacyzumabu w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej z 2020 roku.

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	18
2.4. Porównywane interwencje	19
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	19
2.7. Efekty zdrowotne	20
2.8. Koszty.....	20
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	21
2.10. Dyskontowanie	21
2.11. Korekta połowy cyklu.....	21
2.12. Próg opłacalności	22
2.13. Analiza wrażliwości.....	22
3. DANE ŹRÓDŁOWE	25
3.1. Charakterystyka populacji	25
3.2. Efektywność interwencji	25
3.3. Zdarzenia niepożądane	41
3.4. Śmiertelność ogólna	42
3.5. Zużycie zasobów	44
3.6. Użyteczności stanów zdrowia.....	58
3.7. Koszty.....	66
4. WYNIKI	84
4.1. Wyniki zdrowotne	84
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	84
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	86
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	86
5.2. Wyniki.....	88
5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	89
6. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	90

7. WALIDACJA	92
7.1. Walidacja wewnętrzna	92
7.2. Walidacja konwergencji	92
7.3. Walidacja zewnętrzna	94
8. OGRANICZENIA	95
9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	97
10. DYSKUSJA	99
11. BIBLIOGRAFIA	102
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	107
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	111
ANEKS A.	114
A.1. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS	114
A.2. Strategie wyszukiwania	118
A.3. Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	125
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	134

Indeks skrótów

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

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

Streszczenie

- **Cel**

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

- **Metodyka**

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

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

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

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

Dane dotyczące efektywności oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z danych z dostępnych badań obserwacyjnych oraz badania HERCULES odnalezione w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ i aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej stosowanej w rozważanej populacji pacjentów. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego w ramach oryginalnego modelu systematycznego przeszukania literatury. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty kaplacyzumabu, koszty hospitalizacji, koszty plazmaferez, koszty kortykosteroidów, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania, koszty powikłań długoterminowych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty

leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla KPL. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki).

- **Wyniki**

[REDACTED]

- **Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS**

- Oszacowane dla populacji docelowej średnie koszty leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynoszą [REDACTED] dla KPL+SoC i [REDACTED] dla SoC. Oszacowana różnica w kosztach między KPL+SoC oraz SoC wyniosła [REDACTED].
- Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii KPL+SoC zamiast SoC, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] zł, natomiast uzyskanie dodatkowego LY w przypadku zastosowania terapii KPL+SoC zamiast SoC, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED].
- W przyjętym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu proponowanego RSS ([REDACTED] [REDACTED]) wartość ceny zbytu netto dla opakowania Cablivi® 10 mg, przy której ICUR w przypadku stosowania KPL+SoC zamiast SoC jest równy założonemu progowi opłacalności (190 380zł), wynosi [REDACTED].

- **Wnioski końcowe**

Ze względu na to, że kaplacyzumab jest stosowany jako terapia dodana do obecnie stosowanego standardowego postępowania w leczeniu aTTP terapia ta jest droższa od dotychczasowego postępowania. Pomimo to, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka ICUR wynosi [REDACTED] zł, a więc jest niższy niż przyjęty próg opłacalności w Polsce (190 380zł).

Terapia kaplacyzumabem dodanym do standardowego postępowania w leczeniu epizodu aTTP charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością od stosowania wyłącznie standardowej terapii z zastosowaniem plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego. Dodanie KPL do SoC w porównaniu z SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz do poprawy przebiegu epizodu aTTP. Ryzyko wystąpienia nawrotu objawów choroby było istotnie statystycznie niższe w ramieniu KPL + SoC niż w ramieniu komparatora. Ponadto liczba dni stosowania PEX, objętości

przebytych PEX, jak również średni czas trwania hospitalizacji i czas przebywania na oddziale intensywnej terapii pacjentów w ramieniu KPL + SoC były krótsze niż w ramieniu SoC, a różnice te były istotne statystycznie. Wyższa skuteczność ocenianej terapii przekłada się na wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

Preparat Cablivi® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia epizodów aTTP, która jest chorobą ultraradką. Finansowanie kaplacyzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych i jednocześnie – choć terapia dotyczy choroby rzadkiej – leczenie jest efektywne kosztowo.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

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

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

POPULACJA

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

- kliniczne objawy epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,
- trombocytopenia: liczba płytek $<100 \times 10^9/L$,
- rozpad czerwonych krwinek (obecność schistocytów w rozmazie krwi),
- aktywność ADAMTS13 $<10\%$ oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badań):
 - I. ocena parametrów ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,
 - II. wyniki badań muszą być uzyskane maksymalnie do 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni.

INTERWENCJA

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

KOMPARATORY

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

PUNKTY KOŃCOWE

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [3], w ramach której zidentyfikowano 2 badania kliniczne obejmujące populację dorosłych pacjentów z aTTP: badanie rejestracyjne III fazy HERCULES i badanie II fazy TITAN.

Zgodnie z analizą kliniczną [3] badania HERCULES oraz TITAN różniły się pomiędzy sobą, w szczególności pod kątem metodyki, populacji i interwencji:

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

PLC. W przypadku późnego nawrotu aTTP, który miał miejsce po zakończeniu stosowania terapii, pacjenci otrzymywali wyłącznie schemat SoC. W badaniu TITAN nie dopuszczano *cross-over* pomiędzy ramionami badania.

- Znaczną różnicę pomiędzy badaniami stanowił schemat cyklu leczenia KPL/PLC:
 - W badaniu HERCULES jeden cykl leczenia obejmował 2 lub 3 etapy leczenia i był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi®:
 - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
 - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
 - 3. etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP¹.
 - Z kolei w badaniu TITAN przewidziano wyłącznie 2 etapy leczenia, pomijając możliwość przedłużenia terapii KPL/PLC (brak etapu 3.), nie będąc przez to zgodnym z zarejestrowanym dawkowaniem:
 - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
 - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX.

W związku ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy badaniami, wnioskowanie w analizie klinicznej oparto o rejestracyjne badanie III fazy (HERCULES). Zgodnie z analizą kliniczną w ramach analizy ekonomicznej również uwzględniono jedynie wyniki badania HERCULES [4].

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

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Stosowanie KPL + SoC względem SoC przyczyniło się także do poprawy przebiegu epizodu aTTP. Ryzyko wystąpienia nawrotu objawów choroby było istotnie statystycznie niższe w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej. Także liczba dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX była znamienne statystycznie niższa w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z grupą PLC + SoC. Ponadto średni czas trwania hospitalizacji i czas przebywania na oddziale intensywnej terapii pacjentów w ramieniu KPL + SoC był krótszy niż w ramieniu PLC + SoC, a różnice te były istotne statystycznie [3].

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

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności KPL + SoC w porównaniu z SoC, analizę ekonomiczną dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

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

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

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące bezpośrednio KPL + SoC i SoC oraz dowodzące o wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. W konsekwencji, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla KPL + SoC nie były wyższe niż dla SoC.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

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

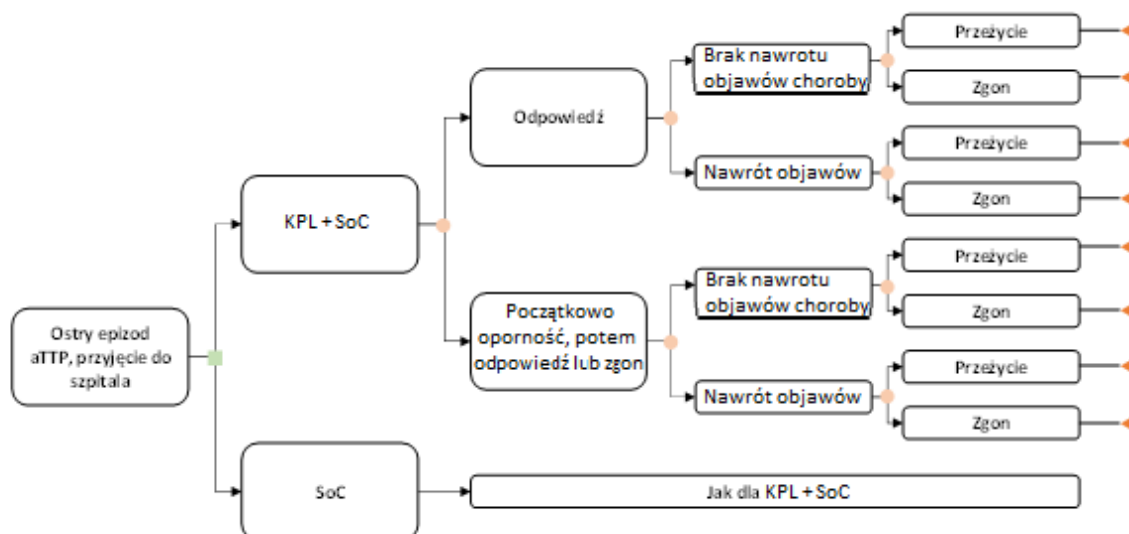
2.2. Struktura modelu

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

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

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

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



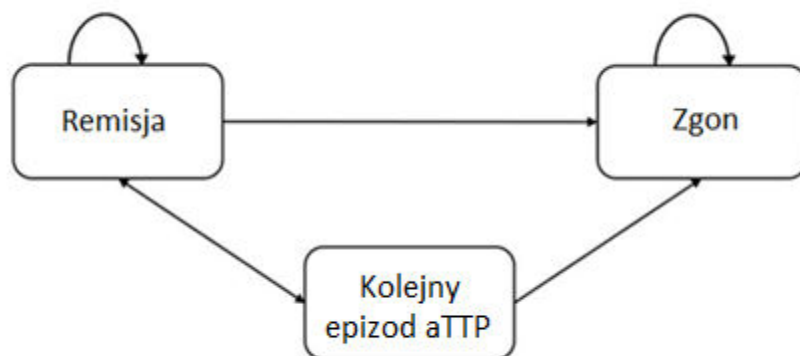
W modelu Markowa pacjenci rozpoczynają symulację w stanie „remisja”. Pod koniec każdego cyklu modelu pacjenci mogą przejść do stanu „kolejny epizod aTTP”, „zgon” lub pozostać w stanie „remisja”. Stany „kolejny epizod aTTP” i „zgon” są stanami pochłaniającymi.

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

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

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

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

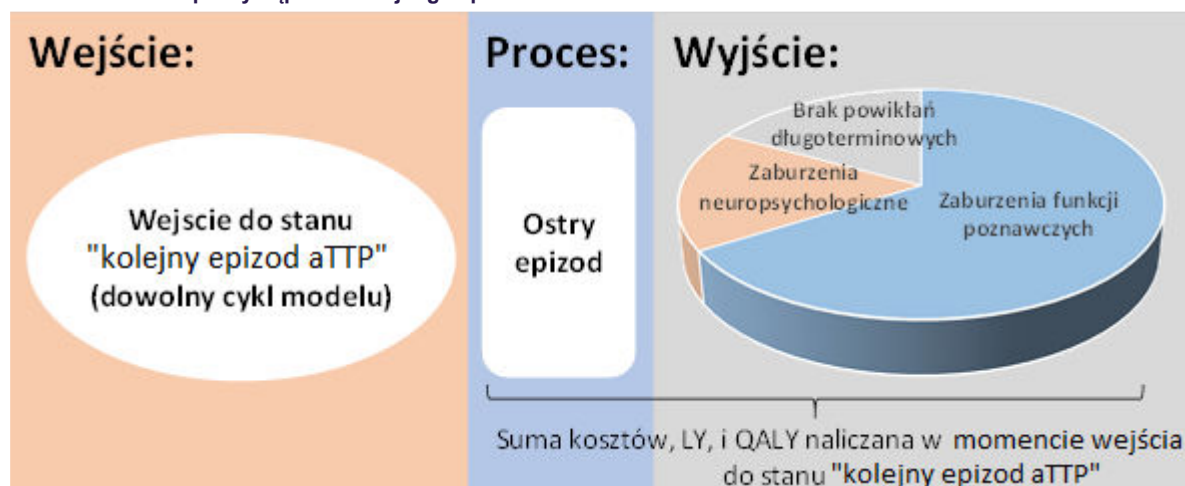


Stan zdrowia „remisja” został podzielony na podstany związane z występowaniem powikłań długoterminowych („zaburzenia funkcji poznawczych”, „Zaburzenia neuropsychologiczne”, „jednoczesne zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia neuropsychologiczne”, „brak powikłań długoterminowych”).

W przypadku przejścia do stanu „kolejny epizod aTTP” koszty i efekty, które występują w dalszym życiu pacjenta, są w modelu naliczane jednorazowo (jako ryczałt) w momencie wejścia do tego stanu zgodnie z podejściem „*payoff*” opisanym w wytycznych NICE (*NICE Decision Support Unit Technical Support Document 19* [8]). Zastosowane podejście polega na oszacowaniu pozostałego czasu przeżycia pacjentów od momentu wejścia do stanu „kolejny epizod aTTP”, a następnie podzielenia tego okresu na czas spędzony w poszczególnych stanach zdrowia i w oparciu o przypisane do nich koszty i efekty zdrowotne wyznaczeniu tych wyników w horyzoncie dożywotnym. Oznacza to, że choć przejście ze stanu „kolejny epizod aTTP” do stanu „remisja” nie zostało dopuszczone w modelu, to zostało ujęte w sposobie wyznaczenia kosztów i efektów naliczanych w momencie wejścia do stanu „kolejny epizod aTTP”. W szczególności parametry te uwzględniają te same parametry i sposób naliczania kosztów i efektów, które zastosowano do modelowania epizodu aTTP w pierwszym cyklu modelu w ramach submodelu drzewa decyzyjnego.

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

Rysunek 3.
Struktura modelu po wystąpieniu kolejnego epizodu aTTP



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

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

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

2.3. Populacja docelowa

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

- kliniczne objawy epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,
- trombocytopenia: liczba płytek $<100 \times 10^9/L$,
- rozpad czerwonych krwinek (obecność schistocytów w rozmazie krwi),

- aktywność ADAMTS13 <10% oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badań):
 - ocena parametrów ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,*
 - wyniki badań muszą być uzyskane maksymalnie do 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni.*

2.4. Porównywane interwencje

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

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

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 55-letni horyzont czasowy. Ponieważ średni wiek pacjentów z aTTP zgodny z badaniem HERCULES wynosi ■ lat, przyjęcie takiego horyzontu czasowego odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu [4]. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [5], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

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

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

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

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

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

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

Użyteczności stanu zdrowia w poszczególnych punktach czasowych uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników systematycznego przeszukania baz informacji medycznych przeprowadzonego na potrzeby oryginalnego modelu [1]. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz w Aneksie A.2.2.

2.8. Koszty

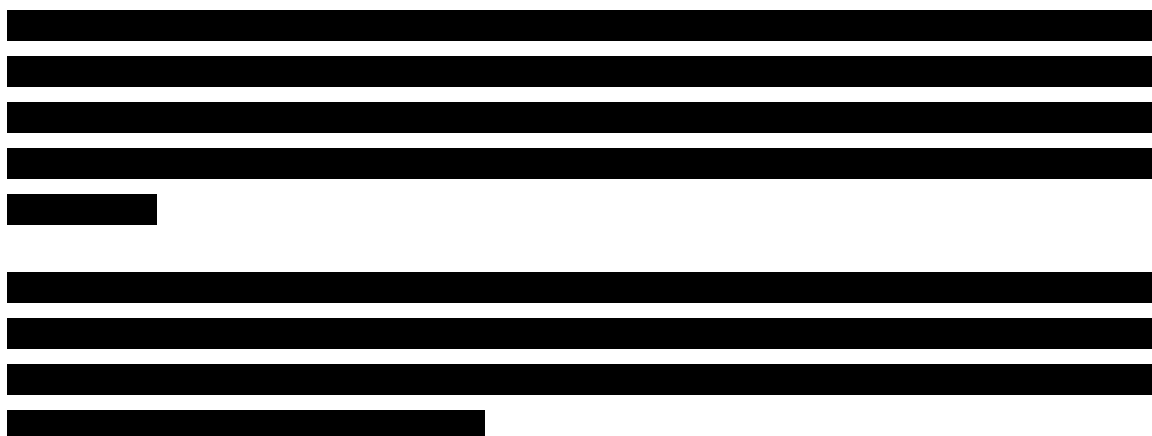
W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty KPL,
- koszty SoC (plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego),

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

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

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

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł [9].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na

płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego i współczynnika SMR przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. śmiertelności, oporności, występowania nawrotów objawów aTTP, występowania powikłań długoterminowych), proporcji, prawdopodobieństw przejść i użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających czas trwania (czas do zgonu, długość terapii KPL, czas trwania powikłań długoterminowych, długość okresu naliczania spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych) oraz kosztów przyjęto rozkład normalny lub rozkład gamma [10].

JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- śmiertelności z powodu epizodu aTTP,
- częstości występowania oporności na leczenie,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi,
- wartości RR dla powikłań długoterminowych,
- częstości występowania kolejnego epizodu aTTP,
- śmiertelności w remisji,
- stosowania KPL u pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 30 dni od zakończenia terapii KPL,
- użyteczności,

- kosztów zdarzeń niepożądanych,
- kosztów powikłań długoterminowych.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

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

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu uwzględniono średni wiek pacjentów i odsetek kobiet z badania HERCULES [4]. Poniżej (Tabela 1) zestawiono dane przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 1.
Charakterystyka pacjentów wykorzystana w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	■	Badanie HERCULES [4]
Odsetek kobiet	■	Badanie HERCULES [4]

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

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Śmiertelność z powodu epizodu aTTP

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

Zgodnie z opinią ekspertów uzyskaną w trakcie opracowywania oryginalnego modelu na potrzeby oceny terapii KPL w leczeniu aTTP przez NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES dla terapii SoC jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością obserwowaną w praktyce klinicznej [1, 11]. Uznano, że badanie HERCULES przeprowadzono w specjalistycznych ośrodkach, co dało lepsze efekty leczenia epizodu aTTP niż uzyskiwane w ramach ogólnej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii, a zatem prawdopodobnie i w Polsce. Ponadto wskazano, że zgodnie

z protokołem badania HERCULES pacjentów z ramienia PLC + SoC, u których wystąpił nawrót objawów choroby w trakcie 30 dni od zakończenia stosowania PEX, włączano do terapii KPL (ang. *cross-over*). Sposób zaplanowania badania w tym zakresie mógł mieć zatem wpływ na zniekształcenie wyników zdrowotnych otrzymanych w ramieniu PLC + SoC w tym badaniu, w tym śmiertelności, na korzyść komparatora [1, 11]. Również w ramach oceny analizy przez NICE potwierdzono, że śmiertelność obserwowana w praktyce klinicznej jest wyższa niż w badaniu HERCULES [12].

W związku z powyższym w analizie podstawowej odstępiono od wyznaczenia śmiertelności w trakcie epizodu aTTP na podstawie wyników badania HERCULES i wykorzystano w obliczeniach wyniki z badań efektywności rzeczywistej (*Real World Data, RWD*) włączonych do analizy klinicznej [3, 13]. Spośród zidentyfikowanych opracowań wybrano te, w których raportowano dane medianie czasu obserwacji i mediana ta nie przekraczała pół roku, co pozwala oczekiwać, że raportowana w nich śmiertelność dotyczy konkretnie danego epizodu, a nie jego odległych powikłań. Dodatkowo uwzględniono badanie, w którym – choć czas obserwacji był dłuższy niż pół roku, raportowano wystąpienie zgonu w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP.

Średnie oszacowane ryzyko zgonu związanego z aTTP to odpowiednio 2,6% wśród pacjentów leczonych KPL + SoC i 10,5% chorych otrzymujących wyłącznie SoC w badaniach efektywności rzeczywistej (Tabela 2). Wartość RR określana bezpośrednio na średnich wynikach śmiertelności z badań wyniosła 0,25, co jest wynikiem względnie podobnym do wartości uzyskanej w badaniu HERCULES tj. 0,34.

Tabela 2.
Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej [3]

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Ogółem	1/28 (4%)	13/34 (38%)	<0,05
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	1/90 (1%)	12/180 (7%)	0,06
Coppo 2023	3 miesiące	Ogółem	24/942 (2,6%)	63/495 (12,7%)	<0,0001
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	5/85 (6%)	0/39 (0%)	0,32
Gavriilaki 2022	15,4 mies. (2,2–320) Zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP	Ogółem	0/16 (0%) ^b	4/47 (9%) ^b	0,31
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	1/60 (2%)	nd	nd
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	2/113 (2%)	5/119 (4%)	0,4471
Mignot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5– 354,5)**	Ogółem	4/103 (4%)	6/69 (9%)	0,038
Ogółem - średnia ważona			38/1437 (2,6%)	103/983 (10,5%)	-

* Raportowana w publikacji, **mediana obserwacji tylko minimalnie przekracza pół roku, dlatego zdecydowano się włączyć to badanie do obliczeń

Należy mieć na uwadze, że wnioskowanie na podstawie tych badań nie jest również nie jest pozbawione ryzyka błędu – w szczególności czas obserwacji w tych badaniach nie odpowiada idealnie długości cyklu w modelu, możliwa jest ponadto sytuacja, że niektórzy pacjenci zostali uwzględnieni w więcej niż jednym badaniu.

W szczególności, wśród zidentyfikowanych badań wyróżnia się opracowanie Coppo 2023 [14], w ramach którego uwzględniono dane z projektu Capla 500, w którym zagregowano dane pacjentów z rejestrów i programów prowadzonych w 10 państwach, a liczba pacjentów, których wyniki uwzględniono w tym opracowaniu, jest wyższa niż liczba pacjentów we wszystkich pozostałych zakwalifikowanych od obliczeń publikacjach. W związku z tym w analizie podstawowej w obliczeniach wykorzystano wyłącznie dane z opracowania Coppo 2023 – dzięki czemu możliwe było wykorzystanie danych bardzo dużej populacji pacjentów bez ryzyka wielokrotnego uwzględnienia któregośkolwiek chorego. W analizie wrażliwości natomiast przeprowadzono obliczenia, w których uwzględniono średnią ze wszystkich badań RWD, które spełniły założenia przyjęte przy obliczeniach dla analizy ekonomicznej.

Mając ponadto na uwadze ograniczenia danych RWD, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem danych z badania HERCULES.

Tabela 3.
Śmiertelność z powodu epizodu eTTP – parametry w obliczeniach

Wariant obliczeń	KPL + SoC	SoC	Źródło
Analiza podstawowa	2,5%	12,7%	Coppo 2023 [14]
Analiza wrażliwości 1	2,6%	10,5%	Średnia wartość z badań RWD
Analiza wrażliwości 2	1,4%	4,2%	Badanie HERCULES

3.2.2. Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP

Pierwszy cykl modelu, w którym symulowany jest przebieg epizodu aTTP, obejmuje stosunkowo długi okres 3 miesięcy. Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP został uwzględniony w modelu w celu uniknięcia założenia, że zgony te występują w modelu pod koniec cyklu, co zawyżałoby korzyści zdrowotne dla danego ramienia.

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

Tabela 4.
Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP

Uczestnik badania	Czas do zgonu	Źródło
Pacjent 1 - SoC	██████	████████████████████

Uczestnik badania	Czas do zgonu	Źródło
Pacjent 2 - SoC	■	
Pacjent 3 - SoC	■	
Pacjent 4 - KPL	■	
Średni czas do zgonu	■	

3.2.3. Częstość występowania oporności

W badaniu HERCULES oporność na leczenie aTTP definiowana była jako brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej górnej granicy normy według definicji Benhamou 2015 [15]. Po zakończeniu badania HERCULES sformułowana została nowa definicja oporności na leczenie aTTP (Scully 2017 [16]), która jest stwierdzana jeśli po 5 dniach stosowania plazmaferez liczba płytek krwi wynosi poniżej 50 G/l, a poziom LDH utrzymuje się powyżej 1,5 × wartości górnej granicy normy. Definicja oporności Scully 2017 jest obecnie stosowana również w Polsce [17], zatem w ramach analizy uwzględniono zgodne z nią dane o oporności z badania HERCULES (Tabela 5).

Tabela 5.
Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP w badaniu HERCULES zgodnie z definicją Scully 2017

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

W ramach analizy wrażliwości zgodnie z oryginalnym modelem uwzględniono wariant obliczeń, w którym odsetek pacjentów z opornością na leczenie aTTP określono w oparciu o dane z badań RWD (opracowania włączone do analizy klinicznej [3, 13]).

W badaniach RWD włączonych do analizy klinicznej choroba oporna występowała rzadko u leczonych KPL + SoC (0–7%), natomiast częściej obserwowana była u pacjentów otrzymujących SoC (11–38%, Tabela 6). Wyjątek stanowiły badanie Logothetis 2021 i Jones 2023 o niewielkiej liczebności (N = 10), w którym odsetek chorych z oporną aTTP wynosił odpowiednio 30% i 20% w grupie leczonych KPL + SoC (pominięto w analizie chorych, którym podano KPL not per label). Również w przypadku SoC najwyższy odsetek pacjentów z opornością na leczenie, tj. 38% raportowano w badaniu o niewielkiej liczebności (N=8). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których odsetek pacjentów z opornością na leczenie odpowiada wynikowi badania Coppo 2023 [14], które jest opisuje zdecydowanie największą populację ze wszystkich badań RWD włączonych do analizy klinicznej [3, 13]. Wyniki tego badania są zbliżone do średniej ważonej z wszystkich zestawionych poniżej badań, a ograniczenie się do jednej publikacji eliminuje ryzyko

ewentualnego wielokrotnego uwzględnienia tych samych pacjentów opisanych w różnych pracach (por. obliczenia na danych RWD dla śmiertelności – rozdz. 3.2.1).

Tabela 6.
Oporność na leczenie aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej [3]

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Ogółem	0/8 (0%)	3/8 (38%)	0,2
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Ogółem	0/28 (0%)	bd	nd
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	1/90 (1%)	16/180 (9%)	0,01
Coppo 2023	3 miesiące	Ogółem	24/942 (2,5%)	63/495 (12,7%)	<0,0001
de Oliveira Boechat 2023	bd	Ogółem	0/5 (0%)	bd	nd
Dierickx 2023	bd	Ogółem	0/33 (0%)	bd	nd
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	Ogółem	1/62 (2%)	bd	nd
Gómez-Seguí 2023a	bd	<60 r.ż.	5/75 (7%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	4/29 (14%)		
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	5/77 (7%)	11/78 (14%)	bd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	0/10 (0%)	5/20 (25%)	0,14
Jones 2023	bd	KPL <i>per label</i>	2/10 (20%)	3/12 (25%)	0,005
Kühne 2023	bd	Ogółem	1/59 (1%)	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	3/10 (30%)	nd	nd
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	4/103 (4%)	6/69 (9%)	0,038
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	4/111 (4%)	12/110 (11%)	bd
Ogółem – średnia ważona			54/1652 (3,3%)	119/873 (13,6%)	-

Zestawienie wartości przyjętych w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP przyjęte w analizie

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

Parametr	KPL + SoC	PLC + SoC
Analiza wrażliwości		
Odsetek pacjentów z opornością na leczenie aTTP	2,5%	12,7%
Wartość RR dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	0,20	

3.2.4. Częstość występowania nawrotu objawów aTTP

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

- zaostrzenie aTTP (ang. *exacerbation*) definiowane jako nawrót objawów choroby w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania PEX,
- nawrót odległy aTTP (ang. *relapse*) definiowane jako nawrót objawów choroby w okresie 1 miesiąca następującego po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX [2, 4].

Zgodnie z konstrukcją oryginalnego modelu występowanie zarówno zaostrzeń aTTP, jak i nawrotów odległych aTTP jest modelowane w pierwszym cyklu modelu (obejmującym 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia epizodu aTTP). Średni całkowity okres obserwacji pacjentów w badaniu HERCULES wynosi 63,7 dni, nie obejmuje zatem pełnego okresu pierwszego cyklu w modelu [4]. Jednakże wszystkie nawroty objawów choroby, które wystąpiły w badaniu HERCULES [4], miały miejsce maksymalnie w 8. dniu po zakończeniu leczenia KPL (tj. po 42 dniach w badaniu), zatem można spodziewać się, że prawdopodobieństwo wystąpienia dodatkowych nawrotów w okresie między 63,7 dni a końcem 3-miesięcznego cyklu jest znikome.

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

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

Tabela 8.
Częstość występowania zaostrzeń i nawrotów odległych w badaniu HERCULES

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

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC
Skumulowana częstość występowania nawrotu objawów aTTP	9/71 (12,7%)	28/73 (38,4%)

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

Zapisy proponowanego programu lekowego dla KPL nie ograniczają możliwości zastosowania tego leku w zależności od momentu wystąpienia nawrotu objawów choroby. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant obliczeń, w którym terapia KPL jest stosowana w ramieniu KPL niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu objawów aTTP (tj. w przypadku wystąpienia zaostrzenia aTTP lub nawrotu odległego aTTP).

3.2.5. Częstość występowania powikłań długoterminowych

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

W kontekście ograniczonej jakości danych użytych do oszacowania częstości występowania powikłań długoterminowych w modelu należy zwrócić uwagę, że wpływ tego elementu na wyniki jest relatywnie niewielki. Ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących użyteczności, określona w analizie częstość występowania powikłań długoterminowych ma wpływ wyłącznie na koszty stanów zdrowia inne niż epizody aTTP, który to element odpowiada za niespełna 1% ogółu kosztów inkrementalnych w analizie w scenariuszu podstawowym. Ocena częstości występowania powikłań długoterminowych i zróżnicowanie występowania tych powikłań pomiędzy interwencjami

pozostaje bez wpływu na użyteczność stanów zdrowia czy śmiertelność pacjentów w odpowiadającym im ramionach.

W przeglądzie literatury przeprowadzonym w ramach oryginalnego modelu [1] odnaleziono dwie publikacje raportujące częstość zaburzeń poznawczych u pacjentów po epizodzie TTP - Kennedy 2009 [18] oraz Cataland 2011 [19], jednakże tylko publikacja Kennedy 2009 raportowała dane w podziale na stopień ciężkości tych zaburzeń i z tego względu została wybrana do uwzględnienia w analizie (Tabela 9).

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi po epizodzie aTTP

Parametr	Odsetek pacjentów (n/N)			Źródło
	Łagodne zaburzenia poznawcze	Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia poznawcze	Zaburzenia poznawcze ogółem	
Odsetki w analizie	54,2% (13/24)	20,8% (5/24)	75,0% (18/24)	Kennedy 2009 [18]

Częstość występowania zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów po aTTP określono na podstawie częstości występowania depresji. W tabeli poniżej (Tabela 10) zestawiono publikacje raportujące takie dane dla pacjentów po epizodzie TTP odnalezione w ramach przeszukania opracowanego na potrzeby oryginalnego modelu.

Tabela 10.
Odsetek pacjentów po epizodzie TTP z depresją – odnalezione dane

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

Odsetek pacjentów po epizodzie TTP z depresją z badania Chaturvedi 2015 (36,8%) stanowi wartość wpisującą się w zakres wyznaczony przez wyniki pozostałych badań (14,3-47,6%). Ponadto został uznany przez ekspertów klinicznych biorących udział w opracowaniu oryginalnego modelu za odpowiedni dla populacji chorych, którzy przeżyją ostry epizod aTTP [1]. W związku z powyższym odsetek pacjentów z depresją po epizodzie TTP z badania Chaturvedi 2015 został uwzględniony jako odpowiednik odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi po epizodzie aTTP w analizie podstawowej (Tabela 11). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny odsetek z powyższego zestawienia (odpowiednio z badań Falter 2017 i Falter 2013).

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi po epizodzie aTTP – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi	Źródło
Analiza podstawowa	36,8%	Chaturvedi 2015
Wariant minimalny	14,3%	Falter 2017
Wariant maksymalny	47,6%	Falter 2013

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

Z uwagi na fakt, że opisane powyżej badania obejmują chorych nieleczonych KPL otrzymane częstości występowania powikłań długoterminowych przypisano w modelu do ramienia SoC. W tabeli poniżej (Tabela 12) zestawiono rozkłady pacjentów między wyróżnione stanami w zależności od wariantu analizy (por. Tabela 9, Tabela 11).

Tabela 12.
Częstości występowania powikłań długoterminowych w ramieniu SoC

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

Zgodnie z wynikami opracowanej analizy efektywności klinicznej, KPL pozwala na skrócenie czasu trwania epizodu aTTP, w trakcie którego pacjent jest narażony na pojawienie się poważnych konsekwencji [3]. Zgodnie z opinią ekspertów dodanie KPL do SoC skróci czas, w którym pacjenci z epizodem aTTP są narażeni na ryzyko uszkodzenia mikronaczyniowego, a w konsekwencji znacznie zmniejszy częstość występowania powikłań długoterminowych oraz zgonu w okresie remisji po epizodzie aTTP [1, 11].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Zgodnie z opinią ekspertów mało prawdopodobne jest, aby stan pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych uległ poprawie. Regeneracja u tych pacjentów jest rzadka ze względu na zaburzenia szlaków nerwowo-mózgowych, a problemy z pamięcią prawdopodobnie utrzymają się przez pozostały okres życia pacjenta [1]. Dlatego w modelu przyjęto dożywotni czas trwania zaburzeń poznawczych.

Według ekspertów stan pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi poprawia się z upływem czasu od epizodu aTTP. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że czas trwania tych zaburzeń będzie wynosił 1 rok na podstawie dokumentu NICE TA367 [21]. Według publikacji WHO [22] nieleczony epizod depresji trwa średnio od 5 do 6 miesięcy, podczas gdy do 50% pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem depresyjnym cierpiało na epizody trwające dłużej niż 1 rok [23].

3.2.6. Częstość występowania kolejnych epizodów aTTP

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

W trwającym 36 miesięcy badaniu post-HERCULES w populacji pacjentów z ramienia KPL + SoC (N=49) co najmniej jeden kolejny epizod aTTP wystąpił u 4 osób, co przekłada się 8% tej grupy, natomiast w podgrupie pacjentów, którzy w całym okresie badania ani razu nie otrzymali KPL (N=29) co najmniej jeden kolejny epizod aTTP wystąpił u 8 pacjentów tj. 28% tej grupy. Wartości te przeliczone na prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP w ciągu 1 cyklu modelu, tj. 3 miesięcy to odpowiednio 0,71% w grupie KPL i 2,65% w grupie SoC. Wyznaczony

bezpośrednio na opisanych danych współczynnik RR dla wystąpienia kolejnego epizodu wynosi 0,296 (0,098–0,897), jednak należy mieć na uwadze, że porównywane ze sobą grupy nie zachowują już randomizacji z badania HERCULES.

Tabela 16.
Dane dotyczące częstości kolejnych epizodów aTTP

Parametr	KPL	SoC	Wszyscy pacjenci w badaniu
Liczba osób z co najmniej 1 kolejnym epizodem	4	8	19
N	49	29	104
Prawdopodobieństwo co najmniej 1 kolejnego epizodu aTTP w trakcie badania (36 miesięcy)	8,16%	27,59%	18,27%
Prawdopodobieństwo nawrotu na cykl	0,71%	2,65%	1,76%

* tylko pacjenci, którzy nie otrzymali KPL

Jedyną zidentyfikowaną analizę ekonomiczną opracowaną po opublikowaniu wyników badania post-HERCULES i uwzględniającą wyniki tego badania jest analiza ekonomiczna włączona do raportu HTA ocenianego przez Kanadyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH*) [24]. W obliczeniach dla tej analizy uwzględniono powyższe zróżnicowanie prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnego epizodu aTTP wyznaczone na podstawie badania HERCULES (tj. 0,71% i 2,65% na cykl odpowiednio w grupie KPL + SoC i SoC).

Mając na uwadze powyższe dane z badania, jak i fakt wykorzystania ich w raporcie zweryfikowanym przez agencję HTA, w niniejsze analizie również przeprowadzono obliczenia różnicujące ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu aTTP pomiędzy ramionami KPL + SoC i SoC zgodnie z wynikami badania post-HERCULES. Równocześnie przyjęto, że efekt ten utrzymuje się wyłącznie w okresie 36 miesięcy, tj. tyle, ile czas obserwacji w badaniu post-HERCULES. Analogiczne rozwiązanie przyjęte zostało w analizie przeprowadzonej przez CADTH [24]. W kolejnych cyklach w modelu przyjęto stałe prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP na poziomie 0,5% na cykl, tj. analogicznie jak przyjęte to zostało w analizie CADTH [24]. Zastosowanie tego rozwiązania implikuje, że w ciągu całego życia w ramieniu SoC kolejny epizod aTTP wystąpi u ok. 38%, co jest wynikiem zbliżonym do wartości 40% raportowanej w literaturze jako ryzyko wystąpienia co najmniej jednego kolejnego epizodu aTTP w trakcie życia pacjenta [25, 26].

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których przyjęto, że ryzyko kolejnego epizodu aTTP w pierwszych 3 latach po pierwszym epizodzie aTTP w modelu w obu porównywanych ramionach odpowiada średniej dla wszystkich pacjentów w badaniu post-HERCULES, a także przy zachowaniu zróżnicowanego ryzyka nawrotu pomiędzy porównywanymi ramionami do końca horyzontu analizy.

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP na cykl przyjęte w analizie

Wariant analizy	Pierwsze 3 lata (12 pierwszych cykli modelu Markowa)		Kolejne lata (cykle 13+ w modelu Markowa)	
	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC
Analiza podstawowa	0,71%	2,65%	0,50%	0,50%
Scenariusz analizy wrażliwości 1	0,71%	2,65%	0,72%	2,65%
Scenariusz analizy wrażliwości 2	1,76%	1,76%	0,50%	0,50%

3.2.7. Śmiertelność w remisji po epizodzie aTTP

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

W ramach oryginalnego modelu rozważono w tym zakresie dane z dwóch publikacji opisujących śmiertelność pacjentów w remisji po epizodzie TTP - Upreti 2019 [27] oraz Deford 2013 [28].

W publikacji Upreti 2019 [27] przedstawiono dane ze szpitala *The Johns Hopkins Hospital* w stanie Maryland w USA. Zgodnie z wynikami tego badania śmiertelność wśród pacjentów będących w remisji po epizodzie TTP wyniosła 8,8% (po wykluczeniu pacjentów z nawrotem, Tabela 18). W ramach oryginalnego modelu przytoczoną wartość odniesiono do śmiertelności populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii i na tej podstawie wyznaczono wartość standaryzowanego współczynnika śmiertelności (ang. *standardized mortality ratio*, SMR) dla pacjentów po epizodzie aTTP względem populacji ogólnej równą 8,3. Ponieważ śmiertelność ogólna w Wielkiej Brytanii odbiega od śmiertelności w stanie Maryland w USA, w którym przeprowadzono badanie Upreti 2019, w ramach niniejszej analizy dokonano korekty przytoczonej wartości SMR poprzez odniesienie śmiertelności pacjentów z badania Upreti 2019 do śmiertelności populacji ogólnej stanu Maryland w USA [29] dostosowanej pod względem wieku i rozkładu płci do populacji z badania Upreti 2019 (Tabela 19; w celu wyznaczenia śmiertelności ogólnej uwzględniono średnią długość obserwacji w badaniu Upreti 2019).

Tabela 18.
Dane z badania Upreti 2019 uwzględnione w analizie

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

Parametr	Wartość
Śmiertelność u pacjentów w remisji po epizodzie TTP	8,8%

Tabela 19.
Średnie przeżycie populacji ogólnej w stanie Maryland w USA dostosowanej pod względem wieku i płci do populacji z badania Upreti 2019

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

Dopasowana pod względem wieku i płci śmiertelność ogólna w stanie Maryland wynosi 1,3%. Porównując tę wartość ze śmiertelnością u pacjentów w remisji po epizodzie TTP z badania Upreti 2019 (8,8%), otrzymano wartość SMR równą 6,6 (Tabela 20).

Tabela 20.
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Upreti 2019

Parametr	Wartość	Źródło
Dopasowana pod względem wieku i płci śmiertelność ogólna	1,3%	Maryland Vital Statistics Annual Report 2018 [29]
Śmiertelności w remisji po epizodzie TTP	8,8%	Upreti 2019
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP względem populacji ogólnej	6,6	

Drugą z rozważanych publikacji było badanie Deford 2013 [28], w którym porównano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów będących w remisji po epizodzie TTP z rejestru Oklahoma TTP-HUS oraz dopasowanej do niej populacji ogólnej stanu Oklahoma. W ramach prac nad oryginalnym modelem krzywe Kaplana-Meiera poddano digitalizacji, a następnie wykorzystano algorytm Guyota w celu odtworzenia indywidualnych danych pacjenckich. W następnym kroku dopasowano model proporcjonalnego hazardu Coxa w pakiecie oprogramowania statystycznego R, na podstawie którego wyznaczono współczynnik SMR równy 7,8 (Tabela 21).

Tabela 21.
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Deford 2013

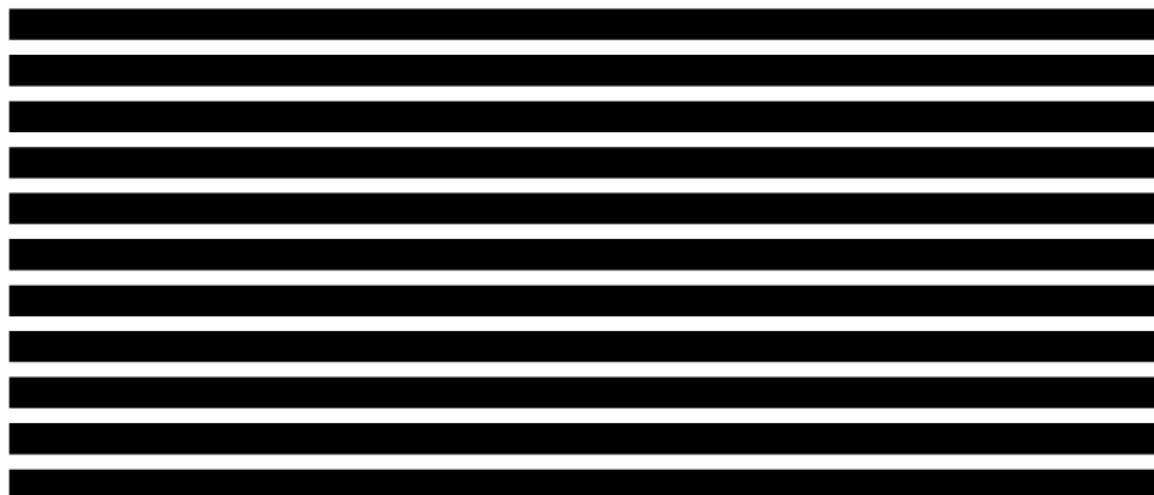
Parametr	Wartość
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP	7,8

Z uwagi na fakt, że opisane powyżej badania obejmują chorych nieleczonych KPL otrzymane wartości SMR przypisano w modelu do ramienia SoC. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość SMR uzyskaną na podstawie publikacji Deford 2013 (7,8) ze względu na wykorzystanie do niej wyznaczenia danych tylko z jednego źródła. W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie wartości zgodnej z publikacją Upreti 2019 (6,6), której wyznaczenie wymagało wykorzystania dwóch źródeł danych, co jest mniej wiarygodne (Tabela 22). Ponadto przy założeniach analizy podstawowej przyjęcie wyższej wartości SMR z badania Deford 2013 jest konserwatywne.

Tabela 22.
SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP przyjęte w analizie dla ramienia SoC

Wariant analizy	SMR dla pacjentów TTP w remisji	Źródło
Analiza podstawowa	7,8	Deford 2013 [28]
Analiza wrażliwości	6,6	Upreti 2019 [27], Maryland Vital Statistics Annual Report 2018 [29]

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w rozdziale 3.2.5, dodanie KPL do SoC skraca czas, w którym pacjenci są narażeni na ryzyko uszkodzenia mikronaczyniowego, a w konsekwencji zmniejsza częstość występowania powikłań długoterminowych oraz zgonu w remisji po epizodzie aTTP [1, 11]. W związku z tym w oryginalnym modelu w celu wyznaczenia SMR w remisji po epizodzie aTTP w ramieniu KPL+SoC do wartości tego parametru przyjętej dla ramienia SoC zastosowano współczynnik ryzyka względnego (RR) w odniesieniu do powikłań długoterminowych dla porównania KPL+SoC vs SoC (por. rozdz. 3.2.5).



3.3. Zdarzenia niepożądane

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

W modelu zostały uwzględnione ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia w całym okresie badania HERCULES [4]. Z powodu małej liczby pacjentów doświadczających pojedynczych zdarzeń niepożądanych, zostały one pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów:

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

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

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

Całkowity okres obserwacji w badaniu HERCULES obejmował 3 fazy: *Double Blind*, *Open Label* i *Follow up*. Pacjenci w ramieniu SoC, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, w badaniu byli włączani do fazy *Open Label* i rozpoczynali leczenie KPL (*cross-over*). W przypadku tych pacjentów w modelu uwzględniono jedynie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących w fazie *Double Blind* badania, gdyż po włączeniu do leczenia KPL w fazie *Open Label* raportowana u nich częstość występowania zdarzeń niepożądanych mogłaby być nieadekwatna dla ramienia SoC uwzględnionego w niniejszej analizie. Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w fazie *Open Label*, a potem w fazie *Follow up* u tych pacjentów, stanowi podejście konserwatywne [1, 4].

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczone na podstawie danych dla całego okresu obserwacji w badaniu HERCULES uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 24.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu

Grupa zdarzeń niepożądanych	KPL + SoC	SoC	Źródło
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7,04% (5/71)	5,48% (4/73)	Badanie HERCULES [4]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7,04% (5/71)	2,74% (2/73)	
Zaburzenia czynności serca	5,63% (4/71)	1,37% (1/73)	
Zaburzenia układu nerwowego	5,63% (4/71)	2,74% (2/73)	
Zaburzenia naczyniowe	0,00% (0/71)	2,74% (2/73)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4,23% (3/71)	2,74% (2/73)	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	11,27% (8/71)	15,07% (11/73)	

3.4. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej w Polsce na potrzeby oszacowań ryzyka zgonu u pacjentów w stanie remisji po epizodzie aTTP wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [30] za 2022 rok. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,33%	50	0,65%	0,24%
1	0,03%	0,03%	51	0,71%	0,26%
2	0,02%	0,02%	52	0,78%	0,29%
3	0,02%	0,02%	53	0,86%	0,32%
4	0,02%	0,01%	54	0,94%	0,36%
5	0,01%	0,01%	55	1,03%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,13%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,48%
8	0,01%	0,01%	58	1,34%	0,53%
9	0,01%	0,01%	59	1,47%	0,59%
10	0,01%	0,01%	60	1,60%	0,65%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,73%
12	0,01%	0,01%	62	1,92%	0,81%
13	0,02%	0,02%	63	2,10%	0,89%
14	0,02%	0,02%	64	2,29%	0,98%
15	0,03%	0,02%	65	2,50%	1,08%
16	0,03%	0,02%	66	2,71%	1,18%
17	0,04%	0,03%	67	2,92%	1,29%
18	0,05%	0,03%	68	3,14%	1,41%
19	0,06%	0,03%	69	3,36%	1,54%
20	0,07%	0,03%	70	3,59%	1,69%
21	0,08%	0,03%	71	3,84%	1,86%
22	0,09%	0,03%	72	4,10%	2,05%
23	0,09%	0,03%	73	4,39%	2,27%
24	0,10%	0,03%	74	4,72%	2,50%
25	0,10%	0,03%	75	5,08%	2,77%
26	0,11%	0,03%	76	5,48%	3,07%
27	0,11%	0,03%	77	5,93%	3,40%
28	0,12%	0,04%	78	6,44%	3,79%
29	0,13%	0,04%	79	7,01%	4,23%
30	0,14%	0,04%	80	7,66%	4,75%
31	0,15%	0,04%	81	8,40%	5,36%
32	0,16%	0,05%	82	9,24%	6,07%
33	0,17%	0,05%	83	10,20%	6,91%
34	0,19%	0,06%	84	11,26%	7,87%
35	0,20%	0,06%	85	12,42%	8,95%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
36	0,21%	0,07%	86	13,65%	10,15%
37	0,23%	0,07%	87	14,95%	11,45%
38	0,24%	0,08%	88	16,27%	12,83%
39	0,25%	0,08%	89	17,63%	14,29%
40	0,27%	0,09%	90	19,03%	15,83%
41	0,29%	0,10%	91	20,45%	17,44%
42	0,31%	0,11%	92	21,91%	19,13%
43	0,34%	0,12%	93	23,42%	20,89%
44	0,37%	0,13%	94	24,95%	22,72%
45	0,40%	0,14%	95	26,52%	24,60%
46	0,44%	0,16%	96	28,10%	26,51%
47	0,49%	0,18%	97	29,69%	28,43%
48	0,54%	0,19%	98	31,28%	30,36%
49	0,59%	0,21%	99	32,86%	32,26%

3.5. Zużycie zasobów

3.5.1. Dawkowanie KPL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cabliwi® [31], pierwsze podanie KPL obejmuje wstrzyknięcie dożylnie KPL w dawce 10 mg przed wymianą osocza. Kolejne podania KPL następują codziennie w podskórnym wstrzyknięciu w dawce 10 mg po każdej wymianie osocza, a następnie codzienne wstrzyknięcia podskórne KPL w dawce 10 mg przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza. Jeżeli na koniec tego okresu stwierdzi się objawy utrzymującej się choroby immunologicznej, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych wstrzyknięć KPL w dawce 10 mg do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13). Dawkowanie produktu leczniczego Cabliwi u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała przynajmniej 40 kg, jest takie samo jak u dorosłych. Nie można zalecić dawkowania produktu leczniczego Cabliwi w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

3.5.2. Czas trwania leczenia KPL

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

Etapy pojedynczego kursu leczenia KPL obejmują:

- a. pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza,
- b. drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza,
- c. opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia KPL) następujący po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:
 - i. u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 $< 20\%$,
 - ii. czas trwania leczenia w etapie trzecim: leczenie kaplacyzumabem w trakcie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) stosowane jest do momentu uzyskania pierwszego wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego $\geq 30\%$ (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie).

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

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

Zwraca uwagę fakt, że zapisy dotyczące opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia w uzgodnionym z MZ programie lekowym i w badaniu HERCULES (na którego zapisach bazował pierwotny projekt programu lekowego) są częściowo rozbieżne. W badaniu HERCULES kontynuacja leczenia po zakończeniu etapu codziennych podań leku przez 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza była prowadzona w ramach dodatkowych tygodniowych cykli terapii przez maksymalnie 28 dni u pacjentów, u których **profil aktywności ADAMTS13 pozostawał poniżej 10% lub u których występowały inne oznaki aktywności choroby**. Przedłużenie leczenia badanym lekiem było natomiast przerywane, gdy aktywność ADAMTS13 wykazywała trwałą tendencję wzrostową **>10% lub gdy występowały inne oznaki ustąpienia aktywności choroby podstawowej**, najpóźniej w 28. dniu przedłużenia leczenia badanym lekiem.

Progi aktywności ADAMTS13, które zostały uwzględnione w ramach uzgodnionego programu są więc bardziej rygorystyczne niż w badaniu HERCULES, co oznacza, że odsetek osób kwalifikujących się do przedłużonego okresu leczenia KPL może być wyższy, jak również, że czas kontynuacji leczenia w ramach tego etapu może być dłuższy. Jednocześnie zauważyć należy, że kryteria kwalifikacji pacjentów do przedłużonej terapii KPL i kontynuacji takiego leczenia w badaniu post-HERCULES nie ograniczały się wyłącznie do bezpośredniej oceny aktywności ADAMTS13. Uwzględniany w tych kryteriach fakt występowania objawów aktywności choroby przy wyniku aktywności ADAMTS13 > 10% prawdopodobnie z istotnej części przypadków dotyczył pacjentów z wciąż nieoptymalnym poziomem aktywności ADAMTS13 i pokrywać mógłby się z warunkami określonymi w programie. Niezależnie jednak od skali niezgodności pomiędzy kryteriami w programie lekowym i w badaniu klinicznym, brak jest opublikowanych dowodów naukowych dotyczących rzeczywistego stosowania KPL w warunkach określonych zapisami programu lekowego, a badanie HERCULES pozostaje najlepszym dostępnym źródłem danych o zużyciu leku. W analizie wykorzystano więc wyniki z tego badania, pomimo częściowych rozbieżności w zakresie warunków kontynuowania leczenia na trzecim, opcjonalnym etapie leczenia KPL. [REDACTED]

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

W związku z powyższym średni czas trwania leczenia KPL w pierwszym cyklu modelu, wynoszący [REDACTED], wyznaczono na podstawie średniego czasu trwania leczenia w okresie *Double Blind* oraz *Open Label* z badania HERCULES (Tabela 26).

Tabela 26.
Średnia liczba dni terapii KPL

Parametr	N	Średnia	SD	Źródło
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Double Blind</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CSR HERCULES
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Open Label</i> ^{a)}	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Łączna liczba dni terapii KPL		[REDACTED]		

a) Dotyczy pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby

W celu wyznaczenia średniej liczby dawek KPL, jaką otrzyma pacjent w ramach leczenia pojedynczego epizodu aTTP, skompilowano dane określające stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) z badania HERCULES i wyznaczoną powyżej liczbę dni terapii KPL. Założono, że pacjent otrzymuje 1 dawkę wprowadzającą KPL przed pierwszą wymianą osocza oraz jedną dawkę każdego dnia trwania leczenia (Tabela 27).

Tabela 27.
Średnia liczba dawek KPL

Parametr	N	Compliance	Średnia	Źródło
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Double Blind</i>	■	■	■	■
Liczba dni terapii KPL w fazie <i>Open Label</i> ^a	■	■	■	
Liczba dawek wprowadzających		■		
Średnia liczba dawek KPL		■		

W ramach proponowanego programu lekowego możliwość zastosowania KPL nie jest ograniczona ze względu na moment pojawienia się nawrotu objawów choroby. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono, że u pacjentów, u których wystąpił nawrót objawów choroby w okresie po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX, w leczeniu nawrotu objawów aTTP – zgodnie z założeniami programu lekowego - zastosowany zostanie kolejny kurs leczenia KPL przez taką samą liczbę dni, jak oszacowano na podstawie danych z badania HERCULES (■ dni). Łączna liczba dni terapii KPL w pierwszym cyklu modelu w tym scenariuszu analizy wynosi wówczas ■, natomiast średnia liczba dawek KPL – ■ dawki (Tabela 28).

Tabela 28.
Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL z uwzględnieniem leczenia KPL u pacjentów z nawrotem objawów aTTP po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX

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

Średnią liczbę dni terapii i liczbę dawek KPL w pierwszym cyklu modelu przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL w pierwszym cyklu przyjęta w analizie

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

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

W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu aTTP (por. rozdz. 3.2.6) w modelu uwzględniono takie samo zużycie KPL, jak w 1. epizodzie aTTP (przedstawione w powyższej tabeli, Tabela 29).

W analizie wrażliwości przeprowadzono dodatkowo obliczenia, przy których zakłada się *compliance* w ramieniu KPL równy 100%.

3.5.3. Długość hospitalizacji i liczba wykonanych PEX

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawę leczenia epizodu aTTP stanowi wymiana osocza (PEX, ang. *plasma exchange*), która usuwa przeciwciała przeciw ADAMTS13 i uzupełnia ADAMTS13. PEX najczęściej łączy się z immunosupresją, polegającą na przyjmowaniu glikokortykosteroidów – prednizonu lub metyloprednizolonu [2]. W przypadku objęcia refundacją proponowanego programu lekowego terapia ta będzie stosowana wraz z KPL.

Liczbę dni hospitalizacji ogółem, liczbę dni na oddziale na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) oraz liczbę wykonanych PEX w przypadku zastosowania SoC samodzielnie lub w skojarzeniu z KPL określono zgodnie z oryginalnym modelem. Uwzględniono w nim dane z badania HERCULES określone osobno dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie, pacjentów opornych, pacjentów z nawrotem objawów aTTP i bez nawrotu objawów aTTP będących w ramieniu KPL lub SoC. Dane te podane zostały osobno dla 3 faz badania HERCULES – *Double Blind*, *Open Label* i *Follow up* [1]. Okres *Follow up* obejmował obserwację pacjentów przez 1 miesiąc po zakończeniu terapii KPL/PLC w badaniu.

W oryginalnym modelu średnia liczba dni hospitalizacji na OAIIT wyznaczona na podstawie danych tylko dla tych pacjentów, u których taka hospitalizacja wystąpiła (ok. 37% pacjentów z badania [4]), przypisywana była wszystkim pacjentom w modelu. Podejście to zawiąza jednak liczbę dni hospitalizacji na OAIIT i sumaryczną liczbę dni hospitalizacji w modelu, dlatego w niniejszej analizie dokonano korekty tych liczb zgodnie z odsetkiem pacjentów, u których hospitalizacja na OAIIT wystąpiła w badaniu HERCULES.

W badaniu HERCULES u 6 pacjentów w ramieniu KPL (8,5%) wystąpił nawrót objawów choroby w okresie po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX [4]. W badaniu tym tacy pacjenci nie byli ponownie włączani do leczenia KPL, otrzymywali natomiast leczenie SoC w fazie *Follow up*. Dane uwzględnione w oryginalnym modelu obejmują jedynie liczbę dni hospitalizacji w tym okresie. Nie zostały tam natomiast uwzględnione informacje o liczbie dni stosowania PEX w fazie *Follow up*. W celu uwzględnienia pełnych kosztów terapii SoC u 6 pacjentów, u których wystąpił nawrót objawów choroby po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX, w ramach niniejszej

analizy wyznaczono średnią liczbę dni stosowania PEX w fazie *Follow up* na podstawie danych pacjenckich z CSR [4] i zastosowano w obliczeniach analizy.

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

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

W tabeli poniżej zestawiono pełne dane o liczbie dni hospitalizacji (ogółem i OAiIT) i zużyciu zabiegów PEX zgodne z badaniem HERCULES uwzględnione w modelu (Tabela 30). W obliczeniach wykorzystano sumaryczną liczbę dni hospitalizacji i liczbę dni PEX z wszystkich faz badania: *Double Blind*, *Open Label* i *Follow-up* (Tabela 31) skorygowane zgodnie z opisany powyżej sposobem.

		Kaplacyzumab				Cablivi®			
		Kaplacyzumab		Cablivi®		Kaplacyzumab		Cablivi®	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									

		Kaplacyzumab				Cablivi®			
		Kaplacyzumab		Cablivi®		Kaplacyzumab		Cablivi®	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Kaplacyzumab									
Cablivi®									
Kaplacyzumab									
Cablivi®									

		Kaplacyzumab				Cablivi®			
		Kaplacyzumab		Cablivi®		Kaplacyzumab		Cablivi®	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Kaplacyzumab									
Cablivi®									
Kaplacyzumab									
Cablivi®									

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

3.5.4. Monitorowanie pacjentów

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

Średnią liczbę wizyt po zakończeniu epizodu aTTP określono na [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.
Średnia liczba wizyt / cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba wizyt kontrolnych u hematologa w pierwszym roku po epizodzie aTTP	■		■	■
Średnia liczba wizyt przyjęta do obliczeń	■			■
Średnia liczba wizyt w pierwszym roku po epizodzie aTTP			■	
Średnia liczba wizyt / cykl (3 miesiące)			■	

Tabela 33.
Średnia roczna liczba wizyt / cykl w kolejnych latach po epizodzie aTTP

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba wizyt kontrolnych u hematologa w kolejnych latach po epizodzie aTTP	■		■	■
Średnia liczba wizyt przyjęta do obliczeń	■		■	■
Średnia roczna liczba wizyt w kolejnych latach po epizodzie aTTP			■	
Średnia liczba wizyt / cykl (3 miesiące)			■	

[REDACTED] określono również średni okres monitorowania pacjentów po epizodzie aTTP (Tabela 34).

Tabela 34.
Średnia liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodzie aTTP

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodzie aTTP	■		■	■
Średnia liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodzie aTTP do obliczeń	■		■	■

Parametr				
Średnia liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodach aTTP				

Monitorowanie pacjentów leczonych KPL+SoC miałyby odbywać się w ramach programu lekowego. Finansowanie wizyt monitorujących przeprowadzonych w tym czasie rozliczane jest w formie ryczałtu, który został wyznaczony dla pełnej terapii kaplacyzumabem (łącznie [redacted] dni, por. rozdz. 3.7.9). W związku z tym liczbę wizyt monitorujących po zakończeniu epizodu aTTP w 1. cyklu modelu dla ramienia KPL+SoC wyznaczono od momentu zakończenia okresu, dla którego wyznaczony został ryczałt w programie lekowym (tj. [redacted] dniach), zaś dla ramienia SoC – od momentu zakończenia hospitalizacji z powodu aTTP.

Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba wizyt u hematologa w 3-miesięcznym cyklu w 1. roku po epizodzie aTTP wynosi [redacted]. Wartość tę skorygowano proporcjonalnie do czasu po zakończeniu pełnej terapii KPL dla ramienia KPL+SoC oraz czasu spędzonego poza szpitalem dla ramienia SoC w pierwszym cyklu modelu (Tabela 35, Tabela 36).

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

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

Tabela 36.
Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu KPL+SoC

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

Średni czas stosowania GKS w rozważanym wskazaniu w Polsce określono w oparciu o [REDACTED] (Tabela 38).

Tabela 38.
Średni czas leczenia GKS w leczeniu aTTP

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

Przyjęto, że koszty leczenia immunosupresyjnego stosowanego w trakcie pobytu w szpitalu będą rozliczane w ramach kosztu hospitalizacji. Na potrzeby analizy wyznaczono liczbę dni stosowania tego leczenia po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP, dla których naliczane zostały w analizie koszty GKS (Tabela 39).

Tabela 39.
Liczba dni stosowania GKS po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP

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

Średnią dzienną dawkę GKS stosowaną w leczeniu immunosupresyjnym u chorych z aTTP przyjęto na podstawie średniej skumulowanej dawki GKS podzielonej przez średnią całkowitą liczbę dni stosowania tych leków w badaniu HERCULES [4] (Tabela 40). Badanie HERCULES obejmuje jedynie pacjentów dorosłych. Średnia dzienna dawka GKS po uwzględnieniu dzieci byłaby prawdopodobnie nieznacznie niższa od raportowanej w tym badaniu. Jednakże ponieważ wśród dzieci i młodzieży aTTP występuje stosunkowo rzadko, można się spodziewać, że nie miałyby to istotnego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 40.
Średnia dawka GKS odpowiadająca dawce prednizolonu na podstawie badania HERCULES

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

W badaniu podano dawkę skumulowaną odpowiadającą stosowaniu prednizolonu, natomiast aktualnie w Polsce w leczeniu aTTP w ramach wykazu leków dostępnych w aptece refundowane są prednizon i metyloprednizolon [2]. Ponieważ 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 5 mg prednizolonu lub 4 mg metyloprednizolonu [35, 36], przyjęto, że dawka dzienna prednizonu w rozważanym wskazaniu będzie równa dawce prednizolonu obliczonego na podstawie badania HERCULES (████████ / dzień), natomiast dzienna dawka metyloprednizolonu będzie równa ██████ / dzień.

Tabela 41.
Średnia dzienna dawka GKS stosowana w leczeniu aTTP przyjęta w analizie

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

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

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

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

W ramach przeglądu systematycznego danych o użytecznościach stanów zdrowia związanych z aTTP zidentyfikowano wyłącznie dane dotyczące użyteczności w stanie remisji aTTP (bez odpowiedniego rozróżniania stanu pacjenta w remisji). W związku z powyższym dla celów modelu użyteczności w celu

uproszczenia obliczeń i ograniczenia liczby przyjmowanych założeń, dla pacjentów w remisji – niezależnie od występowania u nich zaburzeń funkcji poznawczych lub zaburzeń neuropsychologicznych przyjęto stałe wartości użyteczności, określone w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy (nie wykorzystano funkcjonalności mnożników użyteczności w remisji).

3.6.1. Badania kliniczne

Badania kliniczne TITAN [37] oraz HERCULES [4] nie zbierały danych o jakości życia u pacjentów z epizodem aTTP. W przedłużeniu badania HERCULES (post-HERCULES) zbierano dane dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Do zaprezentowanych wyników zastosowano algorytm mapowania wartości użyteczności przedstawiony w publikacji Rowen 2009 (model efektów losowych uwzględniający interakcje między domenami) [38]. Algorytm ten wykorzystany został również w opracowaniu Burs 2018 [39], które jest jedynym zidentyfikowaną publikacją, w której oszacowano bezpośrednio użyteczność stanów zdrowia pacjentów z aTTP.

Średnia dla obu ramion użyteczność stanu zdrowia w badaniu post-HERCULES wyznaczona w analizie wyniosła 0,839 w początkowej fazie badania i 0,867 po 36 miesiącach obserwacji.

Tabela 42.
Badanie post-HERCULES – mapowane wartości użyteczności

Parametr	Wartość początkowa	Wartość po 36 miesiącach obserwacji
Użyteczność stanu zdrowia	0,839	0,867

3.6.2. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.3). Ponieważ w wyniku systematycznego przeszukania literatury nie zidentyfikowano żadnych badań raportujących użyteczności dla zdarzeń niepożądanych aTTP, do określenia spadków użyteczności wykorzystano dane z wcześniejszych raportów NICE i standardowych źródeł literaturowych [1] (Tabela 43).

Tabela 43.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnione w modelu

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Spadki użyteczności	Źródło
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-0,13	Poważne krwawienie: NICE TA327 (2014) [40]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-0,13	Poważne krwawienie: NICE TA327 (2014) [40]

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	Spadki użyteczności	Źródło
Zaburzenia czynności serca	-0,06	Ostry zawał mięśnia sercowego: NICE TA420 [41]; Sullivan 2011 [42], ICD 410
Zaburzenia układu nerwowego	-0,15	Inne i nieokreślone choroby układu nerwowego: Sullivan 2011 [42], ICD 349
Zaburzenia naczyniowe	-0,25	Zakrzepica żył głębokich: NICE TA327 (2014) [40]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-0,37	Sepsa: Wu 2018 [43]; użyteczność bazowa (0,96) pomniejszona o użyteczność dla posocznicy na oddziale szpitalnym (0,59)
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	-0,13	Poważne krwawienie: NICE TA327 (2014) [40]

Wartości z powyższej tabeli dodatkowo skorygowano o ich czas trwania. Zgodnie z oryginalnym modelem [1] w niniejszej analizie przyjęto odpowiednio 28 i 7 dni odpowiednio dla ciężkich i łagodnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 44).

Tabela 44.
Spadki użyteczności skorygowany o czas trwania zdarzeń niepożądanych

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

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

3.6.3. Dane z przeglądu literatury

PRZEGLĄD LITERATURY UKIERUNKOWANY NA ATTP/TTP

W ramach niniejszej analizy przeszukano bazy MEDLINE (przez Pubmed) i ISPOR. Tylko jedna zidentyfikowana publikacja, będąca abstraktem konferencyjnym (Burns 2018 [45]), opisywała analizę mapowania wyników SF-36 dla pacjentów z remisją aTTP na wartości użyteczności EQ-5D. Dodatkowo znaleziono jednak 4 kolejne publikacje (Lewis 2009 [44], Holmes 2019 [45], Riva 2020 [46], Azoulay

2020) opisujące jakość życia pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36, wykorzystanego również w badaniu post-HERCULES ([47]). W związku z tym zdecydowano się włączyć je do analizy i przeliczyć średnie raportowane w tych opracowaniach wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 na wyniki użyteczności, z wykorzystaniem algorytmu mapowania Rowen 2009, tak, jak zrobiono to w odniesieniu do wyników badania post-HERCULES oraz jak zrobiono to we włączonym do analizy opracowaniu Burns 2018 [39].

Ostry epizod aTTP

Bazowa użyteczność (przed epizodem)

Bazową wartość użyteczności pacjentów przed epizodem określono na podstawie danych z badania HERCULES oraz publikacji Ara 2010 [48]. W ramach badania Ara 2010 zaprezentowano model regresji umożliwiający na podstawie wieku i płci wyznaczenie wartości użyteczności EQ-5D odpowiadającej populacji ogólnej. Model ten zastosowano do średniego wieku oraz odsetka mężczyzn z badania HERCULES (Tabela 1), uzyskując w ten sposób użyteczność stanu zdrowia pacjentów z aTTP przed epizodem, wynoszącą [REDACTED] (Tabela 45).

Tabela 45.
Wyznaczenie użyteczności bazowej (przed epizodem)

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

Mnożniki użyteczności związane z pobytem pacjenta w szpitalu

Żadne ze zidentyfikowanych badań dotyczących aTTP nie raportowało danych o użyteczności w trakcie ostrego epizodu aTTP. Szczególny charakter aTTP, tj. fakt, że jest ona chorobą rzadką i że nie można przewidzieć wystąpienia epizodu w zasadzie uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych badań użyteczności pacjentów w trakcie trwania epizodu.

W związku z tym w analizie zdecydowano się – analogicznie jak w oryginalnym modelu oraz w analizie złożonej wraz z wnioskiem o refundację KPL w 2020 roku wykorzystać dane z publikacji Pappas 2018 [49]. W publikacji tej, wykorzystując metodę opartą na publikacji Chit 2015 [50] oraz danych z badania McPhail 2010 [51], określono spadek użyteczności z powodu hospitalizacji wśród pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym lub udarem niedokrwiennym na poziomie -0,4272. Biorąc pod uwagę, że użyteczność pacjentów przyjętych do szpitala w ciągu 72 godzin w australijskim badaniu McPhail 2010 [51] wynosiła 0,368, wyznaczono bazową użyteczność przed hospitalizacją na poziomie 0,7952.

Wykorzystując dane o użyteczności pacjentów na początku hospitalizacji oraz przy wypisie ze szpitala z badania McPhail 2010 [51], wyznaczono następnie średnią wartość użyteczności w trakcie hospitalizacji równą 0,512. Na podstawie powyższych wartości wyznaczono mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu, który zastosowano w niniejszej analizie. W celu wyznaczenia mnożnika użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala obliczono iloraz użyteczności przy wypisie ze szpitala z badania McPhail 2010 [43] do użyteczności bazowej przed hospitalizacją (Tabela 46).

Tabela 46.
Użyteczności stanów zdrowia (kwestionariusz EQ-5D) uwzględnione w modelu dla pacjentów hospitalizowanych na podstawie danych z badania Pappas 2018 [49]

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	Mnożnik użyteczności	Opis
Wartość bazowa (przed hospitalizacją)	0,7952	-	Pappas 2018 [49], McPhail 2010 [51]
Przyjęcie do szpitala	0,368	-	Użyteczność w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala (McPhail 2010 [51]).
Wypis ze szpitala	0,656	-	Użyteczność w momencie wypisu ze szpitala (McPhail 2010 [51]).
Średnia wartość w trakcie hospitalizacji	-	0,512	Średnia z wartości 0,368 i 0,656 z McPhail 2010 [51]
Mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu	-	0,64	Mnożnik użyteczności obliczony na podstawie średniej użyteczności w trakcie hospitalizacji (0,512) i bazowej wartości przed hospitalizacją (0,7952)
Mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala	-	0,82	Mnożnik użyteczności obliczony na podstawie użyteczności przy wypisie ze szpitala (0,656) podzielonej przez bazową wartość przed hospitalizacją (0,7952)

W *Final appraisal document* opublikowanym przez NICE dla KPL w listopadzie 2020 r. [20] zarekomendowano obniżenie wartości użyteczności w trakcie hospitalizacji związanej z ostrą fazą aTTP o 25% u pacjentów stosujących SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi KPL+SoC. W związku z tym w ramach niniejszej analizy rozważono analizę wrażliwości, w której pacjentom stosującym SoC obniżono użyteczność stanu zdrowia w trakcie hospitalizacji związanej z fazą ostrą epizodu aTTP o 25% w porównaniu z wartością dla pacjentów leczonych KPL+SoC (Tabela 47).

Tabela 47.
Spadek użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC

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

Remisja aTTP

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

Publikacja Burns 2018 [39], będąca abstraktem konferencyjnym odnalezionym w bazie ISPOR [52], opisuje analizę mapowania wyników SF-36 dla 55 pacjentów z remisją aTTP z rejestru Oklahoma TTP-HUS na wartości użyteczności EQ-5D (Tabela 48). Średni czas od zakończenia leczenia pierwszego epizodu aTTP w badaniu Burns 2018 wynosił 5,72 lata [1]. W badaniu tym zastosowano algorytm mapowania wartości użyteczności przedstawiony w publikacji Rowen 2009 [38].

Tabela 48.
Dane o jakości życia z badania Burns 2018

Publikacja	Metoda	Opis badania	Wyniki badania
Burns 2018 [39]	SF-36 zmapowane na EQ-5D-3L	Dane dot. podgrupy 55 pacjentów z rejestru Oklahoma TTP-HUS w stanie remisji po epizodzie aTTP	<p>Surowa średnia zmapowanych wartości użyteczności: 0,736</p> <p>Modele regresji z efektami mieszanymi: 0,707 [0,649; 0,766],</p> <p>Modele regresji z efektami mieszanymi uwzględniający wystąpienie problemów neurologicznych u pacjentów: Z problemami neurologicznymi: 0,682 [0,622; 0,742] Bez problemów neurologicznych: 0,736 [0,674; 0,798]</p>

Publikacje Lewis 2009, Riva 2020, Holmes 2021 i Azoulay 2023 raportowały wartości średnie dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36. W oparciu o te wyniki w ramach niniejszej analizy wyznaczono użyteczności z wykorzystaniem algorytm mapowania wartości użyteczności przedstawiony w publikacji Rowen 2009 [44].

Tabela 49.
Charakterystyka badania raportującego użyteczności stanów zdrowia – pacjenci z remisją aTTP

Publikacja	Kraj	Metoda pomiaru jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu	Przeliczona wartość użyteczności EQ-5D
Azoulay 2023 [47]	Francja	SF-36	52	0,850
Holmes 2021 [45]	Wielka Brytania	SF-36	50	≤12 miesięcy w remisji: 0,569 >12 miesięcy w remisji: 0,651
Riva 2020 [46]	Włochy	SF-36	35	0,790
Lewis 2009 [44]	Stany Zjednoczone	SF-36	118	0,568

Bazowa wartość użyteczności w remisji

Populacje w badaniach raportujących wyniki kwestionariusza SF-36, na podstawie których można było oszacować użyteczność stanów zdrowia różniły się od populacji z badania HERCULES wiekiem i

odsetkiem kobiet. W celu zniwelowania tych różnic zastosowano korektę wartości z tych badań. Na podstawie odpowiednich charakterystyk z poszczególnych publikacji i badania HERCULES oraz modelu regresji z badania Ara 2010 [48] umożliwiającego wyznaczenie wartości użyteczności EQ-5D dla grupy osób z populacji ogólnej w zadanym wieku i rozkładzie płci (por. Tabela 45) oszacowano użyteczności stanu zdrowia dostosowane pod względem wymienionych charakterystyk do populacji z badania HERCULES i kolejnych porównywanych z nim opracowań. Mnożąc wartość użyteczności dla danego badania przez iloraz użyteczności w populacji ogólnej dopasowanej odpowiednio do populacji z badania HERCULES i z porównywanej pracy, uzyskano skorygowaną wartość użyteczności. W przypadku opracowań, w których opisywano jakość życia pacjentów w różnym okresie od wystąpienia epizodu aTTP, w obliczeniach wykorzystano tylko wartość dla późniejszego pomiaru, ponieważ określony poziom użyteczności w modelu jest punktem odniesienia dla dożywotnych analiz.

Tabela 50.
Użyteczność pacjentów w remisji – dopasowanie do struktury populacji z badania HERCULES

Publikacja	Użyteczność wyznaczona bezpośrednio w oparciu o wyniki badania	Średni wiek	Odsetek kobiet	Użyteczność populacji ogólnej o zadanym wieku i odsetku kobiet	Skorygowana użyteczność osób w remisji aTTP
HERCULES	-	46,1	69%	0,875	-
Post-HERCULES	0,867	48,8 (oszacowana mediana)	71,2%	0,865	0,877
Azoulay 2023 [47]	0,850	46 (oszacowana mediana)	75%	0,874	0,851
Holmes 2021 [45]	0,651	>12 miesięcy w remisji: 47,0 Średnia oszacowana na podstawie rozkładu grup wiekowych	12 miesięcy w remisji: 100%	0,865	0,658
Riva 2020	0,790	45 (mediana)	77%	0,877	0,788
Burns 2018	0,736	39,75	74,5%	0,894	0,721
Lewis 2009	0,568	50 (mediana)	81%	0,859	0,578

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki użyteczności określone w oparciu o badanie post-HERCULES: 0,877. Wyniki te najwyższe ze wszystkich wyznaczonych na podstawie odnalezionych publikacji, jednocześnie są bardzo zbliżone do uzyskiwanych w pracach Azoulay 2023. W analizie wrażliwości natomiast przeprowadzono obliczenia przy założeniu najniższej z oszacowanych wartości, tj. 0,578 określonej w oparciu o opracowanie Lewis 2009. Zwraca uwagę fakt, że jakość życia osób w remisji aTTP jest wyższa w nowszych pracach niż w pracach opublikowanych wiele lat temu, co może wskazywać na poprawę standardu opieki nad pacjentami.

Użyteczność stanu zdrowia pacjentów w remisji aTTP uwzględnia już to, że u części pacjentów występują zaburzenia funkcji poznawczych czy funkcji neuropsychologicznych. W pracy Burns 2018

przeprowadzono obliczenia, w których oszacowano wpływ zaburzeń poznawczych na użyteczność stanu zdrowia (redukcja użyteczności o 0,054), jednak wykorzystanie tej wartości wymaga przyjęcia w obliczeniach szeregu dodatkowych założeń. W związku z czym dla uproszczenia obliczeń w analizie konserwatywnie założono, że ustalona bazowa wartość użyteczności stanu remisji aTTP nie będzie zależna od wystąpienia u pacjentów długoterminowych powikłań. Uproszczenie to oznacza, że model nie uwzględnia wpływu zastosowania KPL na poprawę jakości życia związaną z redukcją częstości występowania długoterminowych powikłań aTTP.

PODSUMOWANIE WARTOŚCI PRZYJĘTYCH W MODELU

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

Tabela 51.
Parametry użyteczności w fazie ostrej aTTP przyjęte w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło
Wartość bazowa użyteczności w fazie ostrej aTTP (przed epizodem)	■	badanie HERCULES [4], Ara 2010 [48]
Mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu	0,64	Pappas 2018 [49], McPhail 2010 [51], Chit 2015 [50]
Mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala	0,82	

Tabela 52.
Wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP przyjęta w analizie

Scenariusz	Wartość bazowa użyteczności w remisji	Źródło
Analiza podstawowa	0,877	Post-HERCULES
Analiza wrażliwości	0,578	Lewis 2009

Ponieważ wraz z upływem czasu w modelu wiek pacjentów będzie wzrastał, a tym samym wartość użyteczności może się zmniejszać, w modelu Markowa w każdym cyklu uwzględniono mnożnik zmniejszający wartość użyteczności w danym stanie związany z wiekiem - iloraz użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej ze względu na aktualny wiek i rozkład płci pacjentów w danym stanie modelu wyznaczonej na podstawie modelu Ara 2010 [48] oraz wartości bazowej użyteczności w fazie ostrej aTTP przed epizodem (■, por. Tabela 45). W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem, tj. stałą wartość tego mnożnika równą 1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.7.3. Koszty podania kaplacyzumabu

Przez pierwszy okres leczenia kaplacyzumabem podawany jest w ramach hospitalizacji. Po zakończeniu leczenia szpitalnego pacjenci nadal stosują kaplacyzumab we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi® [31], po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy, dlatego w analizie nie naliczono dodatkowych

kosztów podania leku. Założono, że kaplacyzumab będzie wydawany pacjentom w ramach wizyt monitorujących.

3.7.4. Koszty badań ADAMTS13

W celu potwierdzenia wystąpienia aTTP wykonuje się badania na aktywność ADAMTS13 oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13. Koszt przeprowadzenia tych badań określono w oparciu o koszt ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych - SKDR1 Skazy krwotoczne – diagnostyka rozszerzona, etap I. Zgodnie z opisem zawartym w Zarządzeniu nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna świadczenie to ma umożliwić ustalenie rozpoznania u chorych ze złożonymi defektami układu hemostazy, np. typ 2 choroby von Willebranda, nadmierna fibrynoliza, trombocytopatia czy wrodzona małopłytkowość, wymagającymi wykonania wysokospecjalistycznych badań [53–55]. W szczególności w ramach tej grupy możliwe jest wykonanie badań na stężenie i aktywność ADAMTS13 a także na obecność inhibitora anty-ADAMTS13.

Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *świadczenia w zakresie hematologii*, kod produktu 02.1070.001.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56].

Tabela 55.

Łączny koszt badań aktywności ADAMTS13 i badania na obecność inhibitora anty-ADAMTS13

Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
SKDR1 Skazy krwotoczne – diagnostyka rozszerzona, etap I	1 048	1,66 zł	1739,46 zł

W ramieniu KPL + SoC koszty te są ujęte w koszcie kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania w programie (rozd. 3.7.5, 3.7.9). W ramienia SoC koszty tych badań są naliczane jednorazowo na początku leczenia epizodu.

Wycena opisanej procedury umożliwia przeprowadzenie znacznie większej liczby badań niż ocena aktywności i inhibitora ADAMTS13. Do celów wyznaczenia kosztów monitorowania i kwalifikacji w programie lekowym leczenia KPL potrzebne było określenie kosztu wykonywanych oddzielnie badań na obecność inhibitora anty-ADAMTS13. Ze względu na brak odpowiedniej procedury NFZ przeznaczonej do wykonania osobno każdego z analizowanych badań, ich wycenę ustalono na podstawie odnalezionych cenników komercyjnych [57, 58] (Tabela 56).

Tabela 56.

Badanie inhibitora ADAMTS13

Badanie	Ośrodek	Cena badania
	Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie [57]	1215,00 zł

Badanie	Ośrodek	Cena badania
Oznaczenie miana inhibitora ADAMTS13	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu [58]	850,00 zł
	Średnia	1 032,50 zł
Oznaczenie aktywności ADAMTS13	Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie [57]	752,00 zł
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu [58]	500,00 zł
	Średnia	626,00 zł

Ponieważ łączny koszt wycenionych oddzielnie badań (1658,50 zł) jest niższy niż koszt świadczenia SKDR1 Skazy krwotoczne – diagnostyka rozszerzona, etap I (1739,46 zł), w analizie konserwatywnie założono, że koszt badań przeprowadzanych na początku epizodu u pacjenta z ramienia SOC odpowiada bezpośrednio kosztom samych badań aktywności i inhibitora ADAMTS13.

3.7.5. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego [2] badania przy kwalifikacji do leczenia KPL obejmują:

- aktywność ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;
- obecność inhibitora anty-ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- stężenie kreatyniny;
- liczba płytek krwi;
- morfologia krwi z rozmazem (schistocyty);
- aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AIAT).

Powyższe badania w dużej mierze pokrywają się z badaniami wykonywanymi w ramach kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.95 *Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)* [59], w tym obejmuje on wykonanie badania na aktywność ADAMTS13. W programie lekowym dla aHUS nie jest jednak wymagane wykonanie badania na obecność inhibitora anty-ADAMTS13.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL z późniejszymi zmianami [60–64], wartość punktowa kwalifikacji do programu B.95 wynosi 338 pkt (Tabela 57). Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *program lekowy - leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS)*, kod produktu 03.0000.395.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56]. Wyznaczony w analizie koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego wynosi 554,32 zł.

Tabela 57.
koszt kwalifikacji do programu B.95 Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)

Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338	1,64 zł	554,32 zł

W celu wyznaczenia odpowiedniego kosztu kwalifikacji pacjentów do programu leczenia aTTP kaplacyzumabem powyższą kwotę powiększono o badania inhibitora ADAMTS13 (por. rozdz. 3.7.4).

Tabela 58.
Koszt kwalifikacji pacjentów do programu leczenia kaplacyzumabem

Kategoria kosztowa	Koszt	Źródło
Oznaczenie miana inhibitora ADAMTS13	1032,50 zł	Cenniki komercyjne
Pozostałe badania	554,32 zł	Przyjęto na podstawie kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.95
Kwalifikacja do leczenia KPL w programie lekowym	1 586,82 zł	

3.7.6. Koszt hospitalizacji

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

HOSPITALIZACJA W OAIIT

Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii określa się na podstawie liczby punktów w skali TISS-28 [65, 66]. Ze względu na brak danych o średniej liczbie punktów TISS-28 u pacjentów hospitalizowanych ze względu na epizod TTP, przyjęto koszt osobodnia hospitalizacji zgodnie z najmniejszą liczbą punktów dla dorosłych wykazaną w Zarządzeniach Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ z późniejszymi zmianami [65, 66] co stanowi podejście konserwatywne. Nie uwzględniono hospitalizacji w OAIIT wycenionej dla dzieci ze względu na niewielką ich liczbę w populacji docelowej oraz znikomy wpływ jej uwzględnienia na wyniki analizy.

Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *anestezjologia i intensywna terapia - hospitalizacja*, kod produktu 03.4260.040.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56].

Tabela 59.
Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień)

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005019	Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	851	1,66 zł	1 412,66 zł

HOSPITALIZACJA NA ODDZIALE OGÓLNYM

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

W tabeli poniżej (Tabela 60) zestawiono grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 M31.1 Zakrzepowa mikroangiopatia, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ z późniejszymi zmianami [65, 66].

Tabela 60.
Grupy JGP dla hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M31.1

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa
5.51.01.0008090	H90 - Zapalenia stawów i układowe choroby tkanki łącznej wymagające intensywnego leczenia > 10 dni	32	11 583
5.51.01.0008102	H96D - Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	26	5 326
5.51.01.0008107	H96C - Układowe choroby tkanki łącznej	–	2 717
5.51.01.0009034	J34 - Leczenie chirurgiczne zmian troficznych stopy	11	4 624

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

W grupie H96C mediana długości hospitalizacji wynosiła 3 dni (ocena dla lat 2014–2015, w latach 2016–2022 nie rozliczano świadczeń w tej grupie, ponieważ zamiast niej funkcjonowały 2 odrębne grupy przeznaczone odpowiednio dla pacjentów >65 roku życia i <66 roku życia). Dane z badania HERCULES zaimplementowane w oryginalnym modelu wskazują na dłuższy czas hospitalizacji pacjentów z aTTP (średnio 5,7-19,1 dni w zależności od ramienia, występowania zaostrzenia i oporności, por. Tabela 31), dlatego grupa H96C nie została uwzględniona w obliczeniach.

Z kolei dane NFZ dla grup H90 i H96D wskazują, że pacjenci leczeni w ich zakresach przebywali na oddziale szpitalnym znacznie dłużej (w latach 2016-2019 mediany czasu trwania hospitalizacji wynosiły 13-16 dni dla grupy H90 oraz 7–8 dni dla grupy H96D). Biorąc pod uwagę średni czas trwania hospitalizacji przyjęty w ramach opracowanej analizy kosztów, założono, że jej rozliczenie odbywa się w ramach grupy H96D. Ponieważ liczba dni pobytu finansowana tą grupą wynosi 26, założono, że pojedynczy ryczałt za hospitalizację w obydwu ramionach modelu będzie obejmował koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem jednego zdarzenia aTTP, w tym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia oraz leczenia zaostrzenia choroby.

Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *choroby wewnętrzne - hospitalizacja*, kod produktu 03.4000.030.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56]. Zakres świadczeń *choroby wewnętrzne – hospitalizacja* był drugim po zakresie *reumatologia –*

hospitalizacja najczęściej stosowanym zakresem w rozliczeniach grupy H96D i wydaje się lepiej niż świadczenia z zakresu reumatologii odpowiadać analizowanemu problemowi zdrowotnemu.

Tabela 61.
Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym przyjęty w analizie

Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
H96D - Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	5 326	1,66 zł	8 841,16 zł

3.7.7. Koszt plazmaferezy

Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce finansowany jest ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ z późniejszymi zmianami [65, 66] zabieg PEX rozliczany jest w katalogu produktów do sumowania (kod produktu: 5.53.01.0000938).

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

Koszt zabiegu plazmaferezy określono na podstawie wyceny świadczenia Plazmafereza lecznicza (kod świadczenia: 5.53.01.0000938) zgodnej z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ z późniejszymi zmianami [65, 66]. Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml, bez uwzględnienia związanej z nią hospitalizacji (Tabela 62). Jest to świadczenie z katalogu świadczeń do sumowania. Przyjęto, że będzie rozliczane razem z założoną wyceną hospitalizacji.

Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *anestezjologia i intensywna terapia - hospitalizacja*, kod produktu 03.4260.040.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56].

Tabela 62.
Koszt zabiegu plazmaferezy

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0000938	Plazmafereza lecznicza	3 840	1,66 zł	6 374,40 zł

3.7.8. Koszty leczenia immunosupresyjnego

W terapii aTTP, PEX jest stosowana w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, polegającym na przyjmowaniu glikokortykosteroidów (GKS) – w Polsce w tym wskazaniu w ramach refundacji aptecznej refundowane są prednizon i metyloprednizolon [59] (Tabela 63).

Tabela 63.
Status refundacyjny GKS w Polsce

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne w aTTP	Wskazanie refundacyjne w aTTP
Metyloprednizolon	TAK (wskazania bardzo szerokie) ^a	TAK, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. ostre choroby hematologiczne (np. niedokrwistość autoimmunohemolityczna, ostra plamica małopłytkowa) [67, 68])
Prednizon	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL

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

W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe prednizonu i metyloprednizolonu (preparatów zawierających te leki znajdujących się na wykazie otwartym). W analizie uwzględniono ceny z Obwieszczenia MZ [59]. Upraszczająco przyjęto, że u wszystkich pacjentów zastosowany zostanie ryczałtowy poziom odpłatności. Zgodnie z obwieszczeniem MZ osobom do 18. roku życia i po 65. roku życia przysługuje pełna refundacja GKS, jednak ze względu na przyjętą w modelu charakterystykę pacjentów można oczekiwać, że zużycie w populacji osób we wskazanych grupach wiekowych uprawnionych do bezpłatnych leków będzie marginalne.

Koszt jednostkowy prednizonu i metyloprednizolonu ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych opakowań leków za okres 04.2023 – 03.2024 [69]. Dla metyloprednizolonu uwzględniono tylko podanie doustne, ponieważ koszty kortykosteroidów są naliczane w modelu już po zakończeniu hospitalizacji.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 64, Tabela 65).

Tabela 64.
Średni koszt mg prednizonu ważony liczbą sprzedanych miligramów

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt NFZ / mg	Koszt NFZ + pacjent / mg	Sprzedaż [mg] 04.2023 – 03.2024	Średni ważony koszt NFZ za mg	Średni ważony koszt NFZ + pacjent za mg
Encorton, tabl. 5 mg, 100 szt.	5909990641192	0,07 zł	0,08 zł	81 736 650	0,07 zł	0,10 zł
Encorton, tabl. 5 mg, 20 szt.	5909990641185	0,05 zł	0,15 zł	20 959 800		

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt NFZ / mg	Koszt NFZ + pacjent / mg	Sprzedaż [mg] 04.2023 – 03.2024	Średni ważony koszt NFZ za mg	Średni ważony koszt NFZ + pacjent za mg
Encorton, tabl. 20 mg, 20 szt.	5909990405411	0,07 zł	0,09 zł	95 346 800		
Encorton, tabl. 10 mg, 20 szt.	5909990405312	0,07 zł	0,13 zł	71 706 590		
Encorton, tabl. 1 mg, 20 szt.	5909991289416	0,05 zł	0,53 zł	797 680		

Tabela 65.
Średni koszt za mg metyloprednizolonu ważony liczbą sprzedanych miligramów

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt NFZ / mg	Koszt NFZ + pacjent / mg	Sprzedaż [mg] 04.2023 – 03.2024	Średni ważony koszt NFZ za mg	Średni ważony koszt NFZ + pacjent za mg
Medrol, tabl. 4 mg, 30 tabl. (blister)	5909990683123	0,04 zł	0,08 zł	3 595 440		
Medrol, tabl. 16 mg, 50 tabl. (blister)	5909990683215	0,04 zł	0,06 zł	2 271 200		
Meprelon, tabl. 16 mg, 30 tabl.	5909990835539	0,05 zł	0,07 zł	720 000		
Meprelon, tabl. 8 mg, 30 szt.	5909990834464	0,06 zł	0,07 zł	4 796 280	0,05 zł	0,08 zł
Meprelon, tabl. 4 mg, 30 tabl.	5909990834501	0,04 zł	0,08 zł	4 197 840		
Metypred, tabl. 16 mg, 30 tabl.	5909990316618	0,05 zł	0,07 zł	69 902 880		
Metypred, tabl. 4 mg, 30 tabl.	5909990316519	0,04 zł	0,08 zł	143 290 320		

Przyjęte dawkowanie GKS przedstawiono w rozdziale 3.5.4. W tabeli poniżej przedstawiono koszt za dawkę dla GKS ogółem obliczony jako średni koszt dawki prednizonu i metyloprednizolonu ważony liczbą dawek zrefundowanych w okresie 04.2023 – 03.2024 [69] (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszt za dawkę GKS

Substancja	Dawkowanie	Dawka na podanie [mg]	Sprzedaż [mg] w okresie 04.2023 – 03.2024	Liczba dawek ^a	Koszt za jednostkę NFZ	Koszt za jednostkę NFZ + pacjent	Koszt za dawkę NFZ	Koszt za dawkę NFZ + pacjent
Prednizon	79,4 mg raz na dobę	■	270 547 520	3 406 323	0,07 zł	0,10 zł	■	■
Metyloprednizolon	63,5 mg raz na dobę	■	228 773 960	3 600 468	0,05 zł	0,08 zł	■	■
Średnia ważona sprzedażą							■	■

a) Sprzedaż [mg] w okresie 09.2022 – 08.2023 / Dawka na podanie [mg]

3.7.9. Koszty monitorowania pacjentów w programie

Zgodnie z projektem programu lekowego dla kaplacyzumabu [70] w ramach monitorowania leczenia wykonywane są następujące badania / procedury:

1. w czasie pierwszego etapu leczenia, tj. w trakcie okresu stosowania wymiany osocza:
 - a. codziennie – morfologia krwi z rozmazem,
 - b. co tydzień – aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie kreatyniny, haptoglobina (Hp), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AIAT);
2. w czasie drugiego etapu leczenia, tj. w czasie kolejnych 30 dni leczenia kaplacyzumabem od momentu zakończenia wymiany osocza:
 - a. co tydzień: aktywność ADAMTS13, morfologia krwi z rozmazem, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie kreatyniny, haptoglobina (Hp), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AIAT);
3. w czasie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużonego okresu leczenia kaplacyzumabem), tj. po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:
 - a. co tydzień: aktywność ADAMTS13, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie kreatyniny, morfologia krwi z rozmazem.

W celu określenia ryczałtu za monitorowanie leczenia w ramach proponowanego programu lekowego uwzględniono wycenę powyższych procedur oraz częstość ich wykonywania. Nieuwzględniono przy tym badań wymaganych przy kwalifikacji do programu, gdyż założono, że procedura kwalifikacji rozliczana jest oddzielnie (por. rozdz. 3.7.1).

W ramach wyceny ryczałtu za diagnostykę wykorzystano aktualnie obowiązującą wycenę diagnostyki w programie lekowym, w którym leczeni są pacjenci z inną postacią TMA, tj. programie lekowym B.95 *Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)*. W ramach tego programu lekowego monitorowanie leczenia obejmuje:

- dehydrogenazę mleczanową całkowitą (LDH);
- stężenie haptoglobiny (Hp) lub schistocyty;
- morfologię krwi z rozmazem;
- badanie ogólne moczu;
- stężenie kreatyniny i wyliczony eGFR;
- badania układu dopełniacza CH50 [59].

Za punkt odniesienia przyjęto koszty i częstość badań zdefiniowaną dla pacjentów leczonych ekulizumabem. Częstość badań w pierwszym roku jest zależna od wieku i masy ciała pacjenta, natomiast od drugiego roku odbywa się raz na 3 miesiące. Wycenę punktową monitorowania w programie B.95 zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL z późniejszymi zmianami [60–64] i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 67). Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *program lekowy - leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym*

(aHUS), kod produktu 03.0000.395.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56].

Tabela 67.
Koszty monitorowania w programie lekowym B.95

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Cena punktu	Koszt roczny
5.08.08.0000104	Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 1 rok terapii - ekulizumab	6 021,33 pkt		9 874,98 zł
			1,64 zł	
5.08.08.0000105	Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 2 i kolejny rok terapii - ekulizumab	1 997,33 pkt		3 275,62 zł

Porównanie pakietów badań diagnostycznych w programie B.95 oraz w proponowanym programie lekowym dla kaplacyzumabu wskazuje na zbliżony sposób monitorowania leczenia, w tym:

- większość badań w porównywanych programach się pokrywa (LDH, morfologia krwi z rozmazem stężenie kreatyniny, stężenie haptoglobiny),
- w programie B.95 dodatkowo monitorowane jest badanie ogólne moczu, natomiast w programie dla KPL monitorowane są AspAT i AIAT, które znajdują się na liście W1 wykazu procedur wykonywanych w ramach świadczeń ambulatoryjnych [53] – w konsekwencji można przyjąć, że badania te wiążą się z jednakowym kosztem.

Jedyną istotną różnicą między porównanymi pakietami badań jest to, że w programie B.95 przeprowadzane jest badanie układu dopełniacza CH50 charakterystyczne dla aHUS, natomiast w proponowanym programie dla KPL – badanie aktywności ADMTS13 charakterystyczne dla aTTP.

W świetle powyższych obserwacji można przyjąć, że koszt pakietu badań diagnostycznych w ramach proponowanego programu lekowego będzie taki jak koszt pakietu badań diagnostycznych w programie B.95 powiększony o koszt badań aktywności ADAMTS13. Takie podejście można uznać za konserwatywne, gdyż koszt pakietu badań w programie B.95 obejmuje badania dopełniacza CH50 nie wykonywane w przypadku leczenia aTTP.

Biorąc pod uwagę, że od drugiego roku leczenia w programie B.95 monitorowanie odbywa się co 3 miesiące, rocznie wykonywane są 4 pakiety badań diagnostycznych. W konsekwencji przy rocznym ryczałcie na poziomie 3 275,62 zł (por. Tabela 67) można szacować, że koszt pojedynczego pakietu badań diagnostycznych wynosi 818,91 zł.

Koszt badania aktywności ADAMTS13 oceniony został natomiast na 626 zł (por. rozdz. 3.7.4).

W celu określenia ryczałtu za pełną terapię kaplacyzumabem oszacowano koszt monitorowania pełnej terapii obejmującej trzy okresy leczenia zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, tj:

- pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza,

- drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza,
- opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia KPL) następujący po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 <20%, przy czym leczenie KPL w trakcie trzeciego etapu stosowane jest do momentu uzyskania pierwszego wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego $\geq 30\%$, ale nie dłużej, niż przez 28 dni.

Należy zwrócić uwagę, że nie wszyscy pacjenci włączeni do proponowanego programu lekowego będą leczeni w ramach wszystkich trzech etapów leczenia KPL. W związku z tym przyjęta wycena ryczału jest najpewniej zawyżona, co jest założeniem konserwatywnym.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę i koszt badań diagnostycznych w ramach terapii KPL oraz oszacowanie ryczału za monitorowanie w proponowanym programie lekowym (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszty monitorowania leczenia KPL w proponowanym programie lekowym

Parametr	Pierwszy etap	Drugi etap	Trzeci etap	Razem	
Liczba dni	5,8 ^a	30	28	63,8	
Badanie aktywności ADAMTS13	Liczba badań	0,0	4,3	4,0	8,3
	Koszt jednostkowy	626 zł			
	Koszt całkowity	0 zł	2 683 zł	2 504 zł	5 187 zł
Pozostałe badania	Liczba badań	0,8	4,3	4,0	9,1
	Koszt jednostkowy	818,91 zł			
	Koszt całkowity	679 zł	3 510 zł	3 276 zł	7 464 zł
Ryczałt w programie				12 651 zł	

a) średni czas stosowania wymiany osocza w okresie Double Blind i Open Label u pacjentów leczonych KPL w badaniu HERCULES [4]

3.7.10. Koszt monitorowania pacjentów poza programem

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

[REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę wykonywane badania, koszt wizyty u hematologa przyjęto na podstawie wyceny świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ z późniejszymi zmianami [53, 71] (Tabela 69). Cenę punktu ustalono jako średnią cenę dla produktu *świadczenia w zakresie hematologii*, kod produktu 02.1070.001.02, zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (kontrakty dla 2024 roku) [56].

Tabela 69.
Koszt wizyty u hematologa

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,66 zł	124,50 zł

Na podstawie średniej liczby wizyt monitorujących w kolejnych cyklach po epizodzie aTTP przedstawionej w rozdz. 3.5.4 oraz przyjętego kosztu wizyty ambulatoryjnej u hematologa wyznaczono średni koszt monitorowania pacjentów, u których nie wystąpiło upośledzenie funkcji poznawczych i neuropsychologicznych (Tabela 70).

Tabela 70.
Koszt monitorowania pacjentów poza programem lekowym przyjęty w analizie

Okres monitorowania	Liczba wizyt monitorujących / cykl	Koszt wizyty	Koszt monitorowania / cykl
Pierwszy rok po aTTP (cykle 2-5)	■		274,94 zł
Kolejne 2,5 roku po aTTP (cykle 6-15)	■	124,50 zł	145,25 zł
Kolejne lata (cykle ≥16)	■■■■■		0,00 zł

W przypadku pacjentów z zaburzeniami poznawczymi lub neuropsychologicznymi założono, że koszt ich monitorowania jest ujęty w kosztach przedstawionych w rozdziale 3.7.11.

3.7.11. Koszt leczenia powikłań długoterminowych w remisji

Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika u pacjentów, którzy po epizodzie aTTP doświadczają zaburzeń poznawczych lub neuropsychologicznych w Polsce, jest trudny do oszacowania ze względu na brak dostępnych danych o postępowaniu u takich pacjentów. W celu uproszczenia obliczeń poszukiwano kosztów leczenia odpowiadających jednostkom chorobowym zbliżonym do aTTP. W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikację Hałdaś 2015 [72] opisującą koszty powikłań cukrzycy w Polsce, m.in. koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu. Koszty leczenia powikłań oszacowano przy uwzględnieniu danych NFZ za rok 2014. Uzyskane wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjentów (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Hałdaś 2015

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

Ponieważ powyższy koszt leczenia powikłań w pierwszym roku obejmuje również koszt leczenia samego udaru mózgu i zawału serca, w dalszych obliczeniach uwzględniono jedynie koszty dla stanów *Zawał serca – kolejne lata* i *Udar – kolejne lata*. Ze względu na fakt, iż koszty w badaniu Hałdaś 2015 zostały wyznaczone dla roku 2014, w dalszej części dokonano ich aktualizacji, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem określonych na lata 2014-2024 zgodnie z danymi GUS [73] (Tabela 72).

Tabela 72.
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2024 na podst. danych GUS

Lata	Wartość wskaźnika w kategorii Zdrowie (poprzedni / bazowy rok = 100)
2014-2015	101,9
2015-2016	99,2
2016-2017	101,2
2017-2018	102
2018-2019	103,2
2019-2020	104,8
2020-2021	103,3
2021-2022	107,1
2022-2023	108,4
2023–2024*	104,2
2014-2024*	141,0

*dane do kwietnia 2024

Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów (Tabela 71) przypisano powyższy wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem za lata 2014-2024 równy 141,0. Otrzymane w ten sposób aktualne koszty rozważanych stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 73). Ze względu na brak danych, jaki odsetek kosztów ponoszonych z perspektywy wspólnej ponosi NFZ, konserwatywnie przyjęto taki sam koszt w obu perspektywach.

Tabela 73.
Roczne koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 zaktualizowane o wskaźniki GUS

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ (2024)	Koszt NFZ + pacjent (2024)
Zawał serca – kolejne lata	4 150,12 zł	4 150,12 zł
Udar mózgu – kolejne lata	617,49 zł	617,49 zł

Koszty zestawione w powyższej tabeli stanowią koszty roczne, przeliczono je zatem na cykl 3-miesięczny (Tabela 74).

Tabela 74.
Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu na cykl

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Zawał serca – kolejne lata	1 037,53 zł	1 037,53 zł
Udar mózgu – kolejne lata	154,37 zł	154,37 zł

Należy zauważyć, że koszt leczenia udaru mózgu na cykl jest niższy niż koszt monitorowania na cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP u pacjentów bez zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych przyjęty w modelu (por. Tabela 70). Stan taki wydaje się nieadekwatny ze względu na cięższy stan pacjentów z powikłaniami niż bez nich. W związku z tym w analizie podstawowej jako koszt leczenia powikłań długoterminowych przyjęto koszt leczenia zawału serca z badania Hałdaś 2015 (Tabela 75). Koszt ten jest najpewniej znacznie zawyżony względem jego rzeczywistej wartości, niemniej przyjęcie w analizie wrażliwości niższego kosztu leczenia udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 pokazuje, że wpływ tego parametru na wyniki analizy jest nieistotny.

Tabela 75.
Koszty stanów zdrowia przyjęte w analizie, perspektywa NFZ i NFZ + pacjent

Koszt stanu zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Pacjenci bez powikłań długoterminowych - pierwszy rok po aTTP (cykle 2-5)	274,94 zł	274,94 zł
Pacjenci bez powikłań długoterminowych - kolejne 2,5 roku po aTTP (cykle 6-15)	145,25 zł	145,25 zł
Pacjenci bez powikłań długoterminowych - Kolejne lata (cykle ≥ 16)	0,00 zł	0,00 zł
Pacjenci tylko z zaburzeniami poznawczymi	1 037,53 zł	154,37 zł
Pacjenci tylko z zaburzeniami neuropsychologicznymi	1 037,53 zł	154,37 zł
Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi i neuropsychologicznymi	1 037,53 zł	154,37 zł

3.7.12. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z występowaniem u pacjentów zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń serca, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń naczyniowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń nerek i układu moczowego. Wskazania szczegółowe w ramach powyższych grup zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania HERCULES [4].

Koszty związane z występowaniem ww. zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wyceny hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach których istnieje możliwość

rozliczenia świadczeń związanych z AE uwzględnionymi w niniejszej analizie. Jeśli leczenie z danym rozpoznaniem mogło zostać rozliczone w ramach kilku grup JGP, koszt leczenia określono jako średni koszt hospitalizacji ważony liczbą hospitalizacji rozliczonych w roku 2022. W przypadku gdy procedury rozliczane w ramach wybranej grupy JGP obejmowały wskazania szersze niż wskazania odpowiadające analizowanemu AE, do rozważanego zdarzenia niepożądanego przypisywano kod/kody ICD-10 (lub jeśli przypisanie kodu/kodów ICD-10 było niemożliwe, kod/kody odpowiednich procedur ICD-9), a liczbę hospitalizacji dla danej grupy JGP zawężano do hospitalizacji związanych z tymi kodami ICD-10/ICD-9. Oszacowanie kosztów wskazań szczegółowych należących do poszczególnych kategorii AE przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3).

Koszty hospitalizacji określono w oparciu o dane NFZ za rok 2022 prezentowane na stronie Statystyki NFZ [74], wyznaczając dla każdego z uwzględnianych świadczeń średnią wartość hospitalizacji. Dodatkowo uzyskane w ten sposób wartości skorygowano o iloraz średniej ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń w II połowie 2023 roku (najnowsze dostępne dane, por. rozdz. A.3) i ceny punktu rozliczeniowego w 2022 roku.

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

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – Tabela 76,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – Tabela 77,
- zaburzenia serca – Tabela 78,
- zaburzenia układu nerwowego – Tabela 79,
- zaburzenia naczyniowe – Tabela 80,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze – Tabela 81,
- zaburzenia nerek i układu moczowego – Tabela 82.

Tabela 76.
Koszty związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Krwawienie z dziąseł	1	1 855,01 zł
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1	7 333,26 zł
Zapalenie jelita grubego	1	10 866,88 zł
Krwotok z wrzodu żołądka	1	8 228,08 zł
Martwica żołądkowo-jelitowa	1	19 505,82 zł
Wymioty krwawe	1	7 125,38 zł
Niedokrwienie jelit	1	24 928,58 zł
Perforacja jelit	1	18 855,64 zł
Niedrożność jelita cienkiego	1	9 436,77 zł

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Średnia		12 015,05 zł

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

Tabela 77.
Koszty związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Krwawienie z nosa	4	455,59 zł
Niedotlenienie	1	4 138,60 zł
Niewydolność oddechowa	1	13 916,07 zł
Zatorowość płucna	1	9 284,62 zł
Średnia		4 165,95 zł

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

Tabela 78.
Koszty związane z zaburzeniami serca

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Zawał mięśnia sercowego	2	19 368,75 zł
Skurcz tętnic wieńcowych	1	4 574,11 zł
Tamponada serca	1	5 867,00 zł
Wstrząs kardiogeny	1	33 730,84 zł
Migotanie komór	1	65 136,64 zł
Średnia		24 674,35 zł

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

Tabela 79.
Koszty związane z zaburzeniami układu nerwowego

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Ból głowy	2	2 855,26 zł
Niedokrwienie mózgu	1	13 892,43 zł
Encefalopatia	1	7 651,30 zł
Transformacja krwotoczna udaru niedokrwiennego mózgu	1	16 114,65 zł
Niedowład połowiczny	1	4 011,28 zł
Średnia		7 896,70 zł

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

Tabela 80.
Koszty związane z zaburzeniami naczyniowymi

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Zakrzepica żył głębokich	1	4 862,95 zł
Zakrzepica żył szyjnych	1	5 179,35 zł
Średnia		5 021,15 zł

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

Tabela 81.
Koszty związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi

Zdarzenie niepożądane	Waga*	Koszt
Wstrząs septyczny	2	18 512,42 zł
Bakteriemia	1	4 219,95 zł
Posocznica związana z urządzeniem	1	15 613,08 zł
Zapalenie uchyłków	1	4 993,15 zł
Średnia		12 370,20 zł

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

Tabela 82.
Koszty związane z zaburzeniami nerek i układu moczowego

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Krwimocz	1 589,51 zł

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki w wariantcie bez uwzględnienia RSS jako wyniki teoretyczne przedstawiono poglądowo w aneksie (rozdz. A.1) w celu spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom HTA dołączonym do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

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

Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 87). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki w wariacie bez uwzględnienia RSS jako wyniki teoretyczne przedstawiono poglądowo w aneksie (rozd. A.1) w celu spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom HTA dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 87.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmiany parametru (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (55 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
2	Stopy dyskontowania (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
3a	Śmiertelność z powodu epizodu aTTP (12,7% dla SoC i 2,5% dla KPL+SoC)	4,2% dla SoC i 1,4% dla KPL+SoC	Alternatywne dane o śmiertelności (Rozdz. 3.2.1)
3b		10,5% dla SoC i 2,6% dla KPL+SoC	
4	Odsetek pacjentów z opornością na leczenie (6,8% dla SoC i 0,0% dla KPL+SoC)	12,3% dla SoC i 3,4% dla KPL+SoC	Alternatywne dane dot. oporności (Rozdz. 3.2.3)
5			Alternatywne dane (Rozdz. 3.2.5)
6a	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi (dane z badania Chaturvedi 2015 – 36,8%)	Dane z badania Falter 2017 – 14,3%	Minimalna i maksymalna wartość odsetka (Rozdz. 3.2.5)
6b		Dane z badania Falter 2013 – 47,6%	
7a	Częstość występowania kolejnych epizodów aTTP (0,71% dla KPL + SoC i 2,65% dla SoC na cykl przez pierwsze 3 lata, później 0,5% na cykl)	0,71% dla KPL + SoC i 2,65% w całym horyzoncie analizy	Minimalny i maksymalny odsetek (Rozdz. 3.2.6)
7b		1,76% dla KPL + SoC i dla SoC na cykl przez pierwsze 3 lata, później 0,5% na cykl	
8	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP (dane z badania Deford 2013 – 7,8)	Dane z badania Upreti 2019 – 6,6	Alternatywne dane dot. SMR (Rozdz. 3.2.7)
9	Brak uwzględnienia stosowania KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX	Uwzględnienia stosowania KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia PEX	Alternatywne założenie dla długości leczenia KPL (Rozdz. 3.5.2)
10	Użyteczność w remisji na podstawie badania post-HERCULES	Wartość w oparciu o pracę Lewis 2009	Alternatywne dane dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.2)
11	Uwzględnienie spadku użyteczności związanego z wiekiem	Brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem	Alternatywne założenie dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.2)
12	Uwzględnienie spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi	Brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.	Alternatywne założenie dot. użyteczności (Rozdz. 3.6.2)
13	Uwzględnienie spadku użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC (brak uwzględnienia - 0%)	25%	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.2)
14	Brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Uwzględnienie dodatkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Alternatywne założenie dot. kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (Rozdz. 3.7.12)
15	Koszt powikłań długoterminowych / cykl (jak dla zawału serca – 1 037,53 zł)	Koszt jak dla udaru 154,37 zł	Przyjęcie kosztu jak dla udaru mózgu (Rozdz. 3.7.11)
16	Compliance (zgodnie z danymi z badania HERCULES)	100%	Alternatywne założenie

5.2. Wyniki

Tabela 88.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, z RSS

Scenariusz	KPL + SoC				SoC			KPL + SoC vs SoC						
	Koszty [zł]	Koszty KPL [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	ICUR [zł]	ICER [zł]	Cena progowa (ICUR) [zł]	Cena progowa (ICER) [zł]
Podst.														
1														
2														
3a														
3b														
4														
5														
6a														
6b														
7a														
7b														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

W zdecydowanej większości scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości dla obliczeń uwzględniających umowę RSS nie dochodzi do zmiany wnioskowania o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

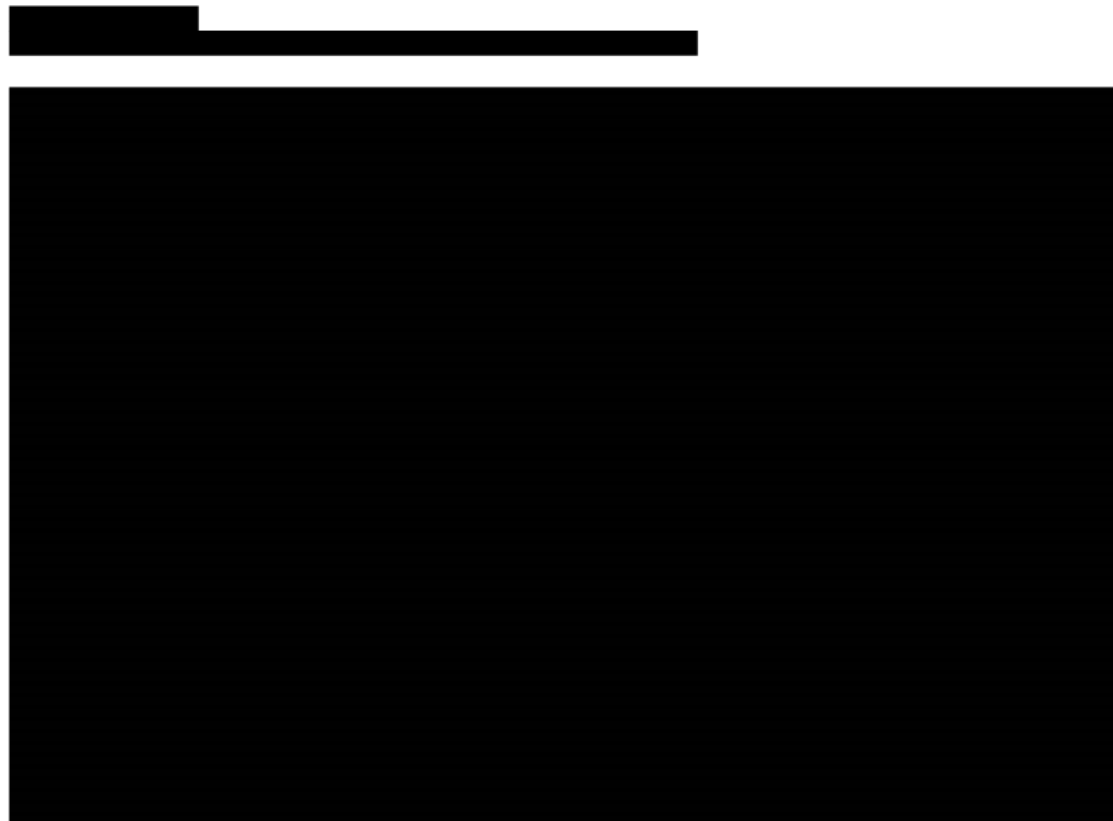
[REDACTED]

6. Probabilistyczna analiza wrażliwości

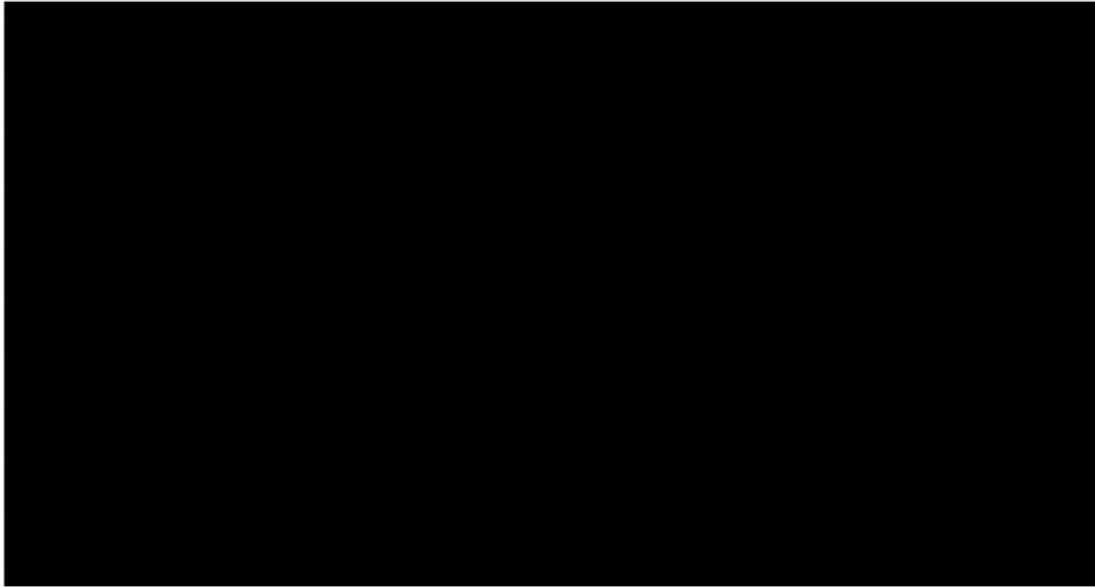
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 1, Wykres 2).

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki w wariancie bez uwzględnienia RSS jako wyniki teoretyczne przedstawiono poglądowo w aneksie (rozdz. A.1) w celu spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom HTA dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Analiza wykresów pozwala stwierdzić, że w przypadku uwzględnienia RSS [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takimi prawdopodobieństwami terapia z zastosowaniem KPL+SoC jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem SoC.



[Redacted]



W poniższej tabeli (Tabela 89) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania KPL+SoC vs SoC znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 89.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności, z RSS

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

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

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

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozd. A.2.1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono pełny raport SMC [75]. W analizie tej nie zaprezentowano jednak wyników w zakresie QALY, raportowano jednak wyniki LY. W pracy Goshua 2021 [76] raportowano natomiast wyłącznie wyniki QALY. W kolejnych pracach: CADTH 2020 [77] i CADTH 2023 [24], NICE [1, 11, 12, 20, 78], PBAC [79], Di Minno 2020 [80] i Di Minno 2021 [81] dostępne były wyniki zarówno w zakresie LY, jak i QALY.

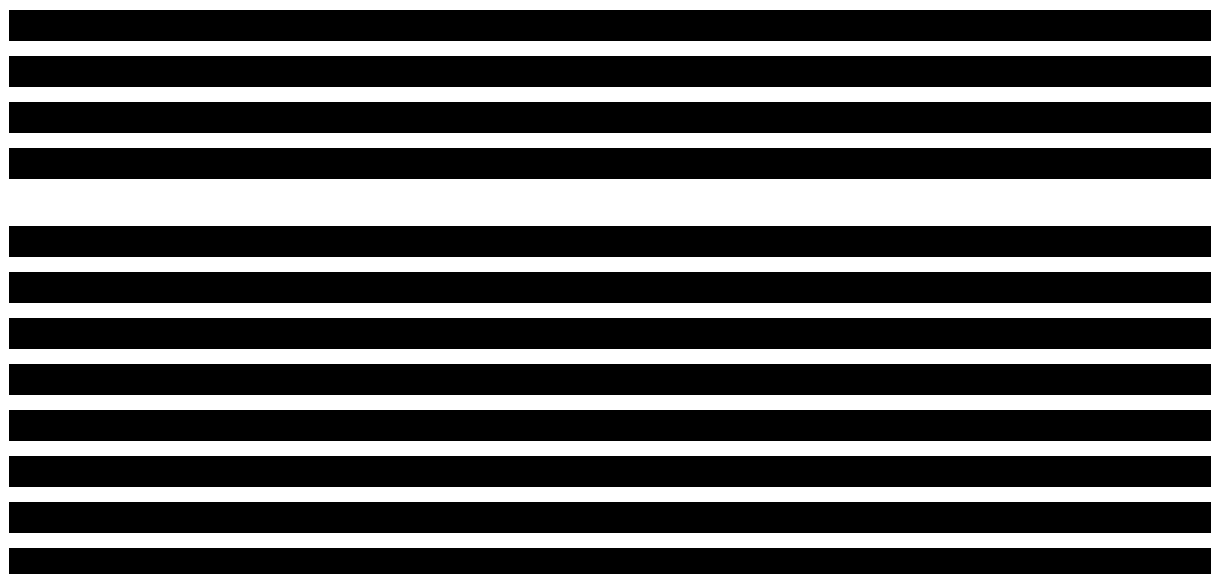


Tabela 90.
Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla KPL

Analiza	Porównanie	QALY		
		KPL+SoC	SoC	Różnica
CADTH 2020 [77] – analiza złożona	KPL+SoC vs SoC	21,92	18,85	3,07
Raport CADTH 2020 [77]	KPL+SoC vs SoC	15,58	14,54	1,04
Analiza PBAC [79]	KPL+SoC vs SoC	14,19	12,77	1,42
Di Minno 2020 [80] i Di Minno 2021 [81]	KPL+SoC vs SoC	20,20	17,40	2,80
CADTH 2023 [24] – analiza złożona	KPL+SoC vs SoC	10,29	8,95	1,34
Raport CADTH 2023 [24]	KPL+SoC vs SoC	10,91	9,88	1,03
Goshua 2021 [76]	KPL+SoC vs SoC (horyzont 5 lat) ¹	3,44	3,16	0,28

1) Wariant obliczeń opisany w tabeli jako analiza podstawowa

Tabela 91.
Porównanie wyników w zakresie LY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla KPL

Analiza	Porównanie	LY		
		KPL+SoC	SoC	Różnica
Niniejsza analiza – uwzględnione dyskontowanie LY	KPL+SoC vs SoC			
Niniejsza analiza – brak dyskontowania LY	KPL+SoC vs SoC			
Analiza NICE [1, 11, 12, 20, 78] – brak dyskontowania LY	KPL+SoC vs SoC	21,33	15,85	5,48
Analiza SMC [75]	KPL+SoC vs SoC	21,99	16,23	5,76
CADTH 2020 [77] – analiza złożona	KPL+SoC vs SoC	28,070	24,265	3,80
Analiza PBAC [79]	KPL+SoC vs SoC	38,037	34,311	3,726
Di Minno 2020 [80] i Di Minno 2021 [81]	KPL+SoC vs SoC	22,47	19,48	2,99
CADTH 2023 [24] – analiza złożona	KPL+SoC vs SoC	18,03	16,87	1,16
Raport CADTH 2023 [24]	KPL+SoC vs SoC	18,17	17,53	0,65

7.3. Walidacja zewnętrzna

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

Wśród zidentyfikowanych badań tylko opracowanie Deford 2013 [28] pozwalało na porównanie odsetków śmiertelności rzeczywistej z wynikami modelu. Uzyskane w modelu wyniki śmiertelności w ramionach KPL + SoC i SoC w zasadzie mieszczą się w zakresach przedziału ufności dla śmiertelności raportowanych w tym badaniu (wyjątek stanowi wynik w ramieniu SoC po roku od epizodu).

Tabela 92.
Śmiertelność z powodu epizodu aTTP – wyniki modelowania i wyniki badania Deford 2013

Czas od epizodu (lata)	Model: KPL+SoC	Model: SoC	Deford 2013
1	■	■	0,02 (0,01; 0,13)
5	■	■	0,10 (0,04; 0,22)
10	■	■	0,19 (0,10; 0,36)
15	■	■	0,33 (0,18; 0,54)

Śmiertelność z modelu uwzględnia zgony w trakcie epizodu

8. Ograniczenia

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

[REDACTED]

[REDACTED]

- W analizie nie uwzględniono wpływu zaburzeń poznawczych i zaburzeń neuropsychologicznych na użyteczność stanu zdrowia pacjentów. Uproszczenie to prowadzi do zaniżenia wpływu zastosowania terapii KPL na jakość życia chorych.

- W celu uproszczenia obliczeń przyjęto stały koszt dla zaburzeń poznawczych oraz neuropsychologicznych w remisji po epizodzie aTTP zgodny z dostępnymi danymi dla zawału serca z badania Hałdaś 2015 [72]. Przyjęta wartość kosztu jest najpewniej zawyżona, jednak parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

9. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI KLINICZNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Ze względu na to, że kaplacyzumab jest stosowany jako terapia dodana do obecnie stosowanego standardowego postępowania w leczeniu aTTP terapia ta jest droższa od dotychczasowego postępowania. Pomimo to, **w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka ICUR wynosi [REDACTED], a więc jest niższy niż przyjęty próg opłacalności w Polsce (190 380zł).**

Terapia kaplacyzumabem dodanym do standardowego postępowania w leczeniu epizodu aTTP charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością od stosowania wyłącznie standardowej terapii z zastosowaniem plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego. Dodanie KPL do SoC w porównaniu z SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz do poprawy przebiegu epizodu aTTP. Ryzyko wystąpienia nawrotu objawów choroby było istotnie statystycznie niższe w ramieniu KPL + SoC niż w ramieniu komparatora. Ponadto liczba dni stosowania PEX, objętości przebytych PEX, jak również średni czas trwania hospitalizacji i czas przebywania na

oddziale intensywnej terapii pacjentów w ramieniu KPL + SoC były krótsze niż w ramieniu SoC, a różnice te były istotne statystycznie. Wyższa skuteczność ocenianej terapii przekłada się na wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

Preparat Cabliwi® jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia epizodów aTTP, która jest chorobą ultraradką. Finansowanie kaplacyzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych i jednocześnie – choć terapia dotyczy choroby rzadkiej – leczenie jest efektywne kosztowo.

10. Dyskusja

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

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

Kluczowym parametrem modelu jest śmiertelność w trakcie epizodu aTTP. Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w pracach nad oryginalnym modelem złożonym do NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES (1,4% w ramieniu KPL+SoC vs 4,3% w ramieniu SoC) jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej [1, 11]. Zdaniem ekspertów powodem tego stanu może być to, że badanie HERCULES przeprowadzono w specjalistycznych ośrodkach z lepszymi efektami leczenia niż ogólna praktyka kliniczna. Ponadto zgodnie z protokołem HERCULES wymagano, aby przed randomizacją u pacjentów zastosowano jedną wymianę osocza. Nie jest to wymagane w ramach kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego [2], chociaż najprawdopodobniej większość pacjentów rozpocznie PEX przed rozpoczęciem leczenia KAP. Czynniki te mogły przyczynić się do uzyskania niskiej śmiertelności obserwowanej w badaniu HERCULES, ponieważ pacjenci o najgorszych rokowaniach mogli umrzeć przed randomizacją do badania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że zgodnie z protokołem badania HERCULES u pacjentów, również w ramieniu SoC, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, wprowadzano leczenie KPL w ramach fazy *Open Label*. Sposób zaplanowania badania mógł mieć zatem wpływ na wyniki zdrowotne uzyskane w ramieniu SoC, w tym w zakresie śmiertelności [1, 11]. Mając na uwadze powyższe, w opracowanej analizie przyjęto śmiertelność na podstawie średniej z badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej [3]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne wartości śmiertelności dla porównanych interwencji określone na podstawie danych z badania HERCULES.

KPL uniemożliwia charakterystyczne w aTTP wiązanie się wielkich multimerów czynnika von Willebranda (ULvWF, ang. *ultra large von Willebrand factor multimers*) z płytkami krwi, które w konsekwencji tworzą niebezpieczne zakrzepy. Dodatkowo wpływa on także na dostępność czynnika von Willebranda, wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygeny czynnika von Willebranda we krwi. W konsekwencji KPL pozwala na skrócenie czasu trwania epizodu aTTP, w trakcie którego pacjent jest narażony na pojawienie się poważnych konsekwencji [3]. Zgodnie z opinią ekspertów dodanie KPL do SoC skraca czas, w którym pacjenci są narażeni na ryzyko uszkodzenia mikronaczyniowego, a w konsekwencji zmniejsza częstość występowania powikłań długoterminowych



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

11. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. [REDACTED] (2024) Kaplacyzumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting.
3. [REDACTED] (2024) Kaplacyzumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Analiza kliniczna. HTA Consulting.
4. [REDACTED]
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (20.11.2023).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> (29.11.2023).
8. (2017) NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A critical Review. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>.
9. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (2.12.2020).
10. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
11. [REDACTED]
12. [REDACTED]
13. [REDACTED] (2024) Załącznik do analizy klinicznej. Efektywność rzeczywista kaplacyzumabu (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. HTA Consulting.
14. Coppo P, Bubenheim M, Benhamou Y, Voelker LA, Brinkkoetter PT, Kühne L, Knoebl PN, Mingot ME, Pascual Izquierdo MC, De La Rubia J, Del Rio Garma J, Chaturvedi S, Masias C, Mazepa M, Zheng XL, i in. (2023) Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). *Blood* 142(Supplement 1):2636–2636.
15. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, Maury E, Pène F, Mira J-P, Wynckel A, Presne C, Poullin P, Halimi J-M, i in. (2015) Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J. Thromb. Haemost.* 13(2):293–302.
16. Scully M, Cataland S, Coppo P, Rubia J de la, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. (2017) Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost.* 15(2):312–322.
17. Górska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
18. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(6):1092–1101.
19. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, Uva N, Gilbert JC, Wu HM. (2011) Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 86(1):87–89.

20. Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura - Final appraisal document. NICE 2020.
21. Vortioxetine for treating major depressive episodes. NICE TA367. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367/resources/vortioxetine-for-treating-major-depressive-episodes-pdf-82602733813189>.
22. Simon GE, Goldberg DP, Von Korff M, Ustün TB. (2002) Understanding cross-national differences in depression prevalence. *Psychol Med* 32(4):585–594.
23. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS, National Comorbidity Survey Replication. (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289(23):3095–3105.
24. CADTH. (2023) Caplacizumab - SR0736-000. Dostęp: <https://www.cadth.ca/caplacizumab-0> (11.12.2023).
25. Coppo P, Veyradier A. (2012) Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med* 41(3 Pt 2):e163-176.
26. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 129(21):2836–2846.
27. Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, Moliterno AR, Sperati CJ, Gottesman RF, Brodsky RA, Kickler TS, Chaturvedi S. (2019) Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood* 134(13):1037–1045.
28. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2013) Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 122(12):2023–2029; quiz 2142.
29. Maryland Vital Statistics Annual Report 2018. Dostęp: <https://health.maryland.gov/talbotcounty/Documents/2018%20Maryland%20Vital%20Statistics%20Annual%20Report.pdf>.
30. GUS. Trwanie życia w 2022 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> (21.11.2023).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego - kaplacyzumab (Cablivi). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf (29.11.2023).
32. 307/2020 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7160-307-2020-zlc> (21.11.2023).
33. 106/2021 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7458-106-2021-zlc> (20.11.2023).
34. [REDACTED]
35. Termedia - Kalkulatory medyczne. Dostęp: <https://www.termedia.pl/Kalkulatory/kortykosteroidy/> (5.5.2020).
36. Encorton - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf.
37. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D. (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 374(6):511–522.
38. Rowen D, Brazier J, Roberts J. (2009) Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes* 7:27.
39. Burns D, Lee D, Vesely S. Patient health-related quality of life associated with remission of aTTP. A regression analysis using non-randomised observational data from the Oklahoma TTP registry. 10 listopad 2018; Barcelona, Spain. .
40. (2014) Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism (TA327). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
41. (2016) Ticagrelor for preventing atherothrombotic events after myocardial infarction (TA420). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta420>.
42. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. (2011) Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31(6):800–804.
43. Wu DBC, Chaiyakunapruk N, Pratoomsot C, Lee KKC, Chong HY, Nelson RE, Smith PF, Kirkpatrick CM, Kamal MA, Nieforth K, Dall G, Toovey S, Kong DCM, Kamaau A, Rayner CR. (2018) Cost-utility analysis of antiviral use under pandemic influenza using a novel approach - linking pharmacology, epidemiology and health economics. *Epidemiol. Infect.* 146(4):496–507.
44. Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(1):118–124.
45. Holmes S, Podger L, Bottomley C, Rzepa E, Bailey KMA, Chandler F. (2021) Survival after acute episodes of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) - cognitive functioning and health-related quality of life impact: a descriptive cross-sectional survey of adults living with iTTP in the United Kingdom. *Hematology* 26(1):465–472.

46. Riva S, Mancini I, Maino A, Ferrari B, Artoni A, Agosti P, Peyvandi F. (2020) Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 105(7):1957–1962.
47. Azoulay E, Souppart V, Kentish-Barnes N, Benhamou Y, Joly BS, Zafrani L, Joseph A, Canet E, Presne C, Grall M, Zerbib Y, Provot F, Fadlallah J, Mariotte E, Urbina T, i in. (2023) Post-traumatic stress disorder and quality of life alterations in survivors of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic and uremic syndrome. *J Crit Care* 76:154283.
48. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
49. Pappas MA, Vijan S, Rothberg MB, Singer DE. (2018) Reducing age bias in decision analyses of anticoagulation for patients with nonvalvular atrial fibrillation - A microsimulation study. *PLoS ONE* 13(7):e0199593.
50. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. (2015) Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 15(12):1459–1466.
51. McPhail S, Haines T. (2010) Response shift, recall bias and their effect on measuring change in health-related quality of life amongst older hospital patients. *Health Qual Life Outcomes* 8:65.
52. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (26.3.2019).
53. Akt prawny: Zarządzenie-57_2023_DSOZ - Baza Aktów Własnych. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ (21.11.2023).
54. Zarządzenie nr 103/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1905/Zarządzenie-103_2023_DSOZ (10.6.2024).
55. Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35818/Zarządzenie-2_2024_DSOZ (10.6.2024).
56. info- Informator o zawartych umowach / O NFZ / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (27.11.2023).
57. Cennik badań - Instytut Hematologii i Transfuzjologii - Portal Pacjenta. Cennik od 1 lutego 2024 roku. Dostęp: <https://ihit.waw.pl/dla-pacjentow/cennik-badan> (10.6.2024).
58. Cennik Usług Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu Aktualizacja na dzień 22.05.2024 roku. Dostęp: http://www.usk.wroc.pl/ASK_source/cennik_uslug/cennik_uslug_usk.pdf.
59. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (11.6.2024).
60. Akt prawny: Zarządzenie-143_2023_DGL - Baza Aktów Własnych. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2029/Zarządzenie-143_2023_DGL (21.11.2023).
61. Zarządzenie nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30.11.2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarządzenie-175_2023_DGL (10.6.2024).
62. Zarządzenie nr 183/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe Zarządzenie Prezesa NFZ nr 183/2023/DGL. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr1832023dgl,7735.html> (11.6.2024).
63. Zarządzenie nr 7/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 7/2024/DGL. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (11.6.2024).
64. Zarządzenie nr 49/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (11.6.2024).
65. Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ (10.6.2024).
66. Zarządzenie nr 53/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie

- szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43252/Zarządzenie-53_2024_DSOZ (10.6.2024).
67. URPL. ChPL Meprelon (metylprednizolon) 8 mg, tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Meprelon.pdf.
 68. UPRL. ChPL Metypred (metyloprednizolon) 16 mg, tabletki. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf>.
 69. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports> (29.11.2023).
 70. Projekt programu lekowego Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1).
 71. Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia Prezesa / Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – finansujemy zdrowie Polaków. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-22024dsoz,7745.html> (11.6.2024).
 72. Hałdaś M, Chudzicka A, Ziobro M, Rutkowski J, Glasek M, Lis J. (2015) Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 1):44–55.
 73. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2019-roku,2,98.html> (14.5.2020).
 74. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (29.11.2023).
 75. SMC2266 - caplacizumab (Cabliwi). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/caplacizumab-cabliwi-full-smc2266/> (9.9.2020).
 76. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi PK, Lee AI. (2021) Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 137(7):969–976.
 77. (2020) CADTH - caplacizumab - Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) SR0633-000. Dostęp: <https://www.cadth.ca/caplacizumab> (9.9.2020).
 78. Project information | Caplacizumab for treating adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10361> (9.9.2020).
 79. Caplacizumab. Injection set containing 1 vial powder for injection 10 mg and 1 pre-filled syringe solvent 1 mL, Cabliwi®. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch_2/caplacizumab-injection-set-containing-1-vial-powder (3.12.2020).
 80. Di Minno G, Ravasio R. Cost-Effectiveness Analysis of Caplacizumab in Combination with Plasmapheresis and Immunosuppression in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenia Purpura (ATTP) in Italy. ISPOR Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106216> (2.12.2020).
 81. Di Minno G, Ravasio R. (2021) Cost-effectiveness analysis of caplacizumab in the new standard of care for immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Italy | Global and Regional Health Technology Assessment. *GRHTA* 8(1):43–52.
 82. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (29.11.2023).
 83. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>.
 84. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Zlecenia MZ 2012-2017. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015> (12.5.2020).
 85. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (15.5.2020).
 86. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (26.3.2019).
 87. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (26.3.2019).
 88. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (26.3.2019).
 89. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (12.5.2020).
 90. (2016) Caplacizumab for thrombotic thrombocytopenic purpura. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. NIHR HSRIC ID: 6966. Dostęp: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Caplacizumab-June16.pdf>.
 91. Pollissard L, Shah A, Puneekar RS, Petrilla A, Pham HP. (2021) Burden of illness among Medicare and non-Medicare US populations with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Med Econ* 24(1):706–716.
 92. Londono S, Gil-Rojas Y, Lasalvia P. (2023) EE57 Healthcare Costs Avoided in the Treatment of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Caplacizumab in Colombia. *Value in Health* 26(6):S69.
 93. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie Rekomendacji Nr 54/2023 Z Dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2006%2005%20Obwieszczenie_rek_54_2023%20publikacja%20BIP.pdf.

94. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/059/REK/2022%2007%2013%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20opracowanie.pdf.
95. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/059/REK/2022%2007%2013%20BP%20Obwieszczenie%20Rekomendacja_nr_65_2022%20egz%20do%20podpisu%20RTM.pdf.

12. Spis tabel i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentów wykorzystana w analizie	25
Tabela 2.	Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej [3].....	26
Tabela 3.	Śmiertelność z powodu epizodu eTTP – parametry w obliczeniach.....	27
Tabela 4.	Średni czas do zgonu w trakcie epizodu aTTP.....	27
Tabela 5.	Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP w badaniu HERCULES zgodnie z definicją Scully 2017	28
Tabela 6.	Oporność na leczenie aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej [3].....	29
Tabela 7.	Odsetki pacjentów z opornością na leczenie aTTP przyjęte w analizie	29
Tabela 8.	Częstość występowania zaostrzeń i nawrotów odległych w badaniu HERCULES.....	30
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi po epizodzie aTTP.....	32
Tabela 10.	Odsetek pacjentów po epizodzie TTP z depresją – odnalezione dane	32
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi po epizodzie aTTP – wartości przyjęte w analizie.....	33
Tabela 12.	Częstości występowania powikłań długoterminowych w ramieniu SoC	33
	34
	35
	36
Tabela 16.	Dane dotyczące częstości kolejnych epizodów aTTP	37
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP na cykl przyjęte w analizie..	38
Tabela 18.	Dane z badania Upreti 2019 uwzględnione w analizie	38
Tabela 19.	Średnie przeżycie populacji ogólnej w stanie Maryland w USA dostosowanej pod względem wieku i płci do populacji z badania Upreti 2019.....	39
Tabela 20.	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Upreti 2019.....	39
Tabela 21.	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie TTP na podstawie badania Deford 2013	40
Tabela 22.	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP przyjęte w analizie dla ramienia SoC ..	40
	41
Tabela 24.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu	42
Tabela 25.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)	43
Tabela 26.	Średnia liczba dni terapii KPL.....	46
Tabela 27.	Średnia liczba dawek KPL.....	47
Tabela 28.	Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL z uwzględnieniem leczenia KPL u pacjentów z nawrotem objawów aTTP po 30 dniach od zakończenia stosowania PEX	47
Tabela 29.	Liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL w pierwszym cyklu przyjęta w analizie	47
	50
	53
Tabela 32.	Średnia liczba wizyt / cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP.....	54
Tabela 33.	Średnia roczna liczba wizyt / cykl w kolejnych latach po epizodzie aTTP	54
Tabela 34.	Średnia liczba lat monitorowania pacjenta po przebytych epizodzie aTTP	54
Tabela 35.	Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu SoC.....	55
Tabela 36.	Średnia liczba wizyt u hematologa w 1. cyklu modelu w ramieniu KPL+SoC.....	55
Tabela 37.	Liczba wizyt monitorujących przyjęta w analizie.....	56
Tabela 38.	Średni czas leczenia GKS w leczeniu aTTP.....	57
Tabela 39.	Liczba dni stosowania GKS po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP	57

Tabela 40.	Średnia dawka GKS odpowiadająca dawce prednizolonu na podstawie badania HERCULES.....	58
Tabela 41.	Średnia dzienna dawka GKS stosowana w leczeniu aTTP przyjęta w analizie	58
Tabela 42.	Badanie post-HERCULES – mapowane wartości użyteczności.....	59
Tabela 43.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnione w modelu	59
Tabela 44.	Spadki użyteczności skorygowany o czas trwania zdarzeń niepożądanych	60
Tabela 45.	Wyznaczenie użyteczności bazowej (przed epizodem).....	61
Tabela 46.	Użyteczności stanów zdrowia (kwestionariusz EQ-5D) uwzględnione w modelu dla pacjentów hospitalizowanych na podstawie danych z badania Pappas 2018 [49].....	62
Tabela 47.	Spadek użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC	62
Tabela 48.	Dane o jakości życia z badania Burns 2018.....	63
Tabela 49.	Charakterystyka badania raportującego użyteczności stanów zdrowia – pacjenci z remisją aTTP	63
Tabela 50.	Użyteczność pacjentów w remisji – dopasowanie do struktury populacji z badania HERCULES.....	64
Tabela 51.	Parametry użyteczności w fazie ostrej aTTP przyjęte w analizie.....	65
Tabela 52.	Wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP przyjęta w analizie.....	65
██████████	██████████.....	66
██████████	██████████.....	67
Tabela 55.	Łączny koszt badań aktywności ADAMTS13 i badania na obecność inhibitora anty-ADAMTS13	68
Tabela 56.	Badanie inhibitora ADAMTS13.....	68
Tabela 57.	koszt kwalifikacji do programu B.95 Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)	70
Tabela 58.	Koszt kwalifikacji pacjentów do programu leczenia kaplacyzumabem	70
Tabela 59.	Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień).....	70
Tabela 60.	Grupy JGP dla hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M31.1	71
Tabela 61.	Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym przyjęty w analizie	72
Tabela 62.	Koszt zabiegu plazmaferezy.....	72
Tabela 63.	Status refundacyjny GKS w Polsce	73
Tabela 64.	Średni koszt mg prednizonu ważony liczbą sprzedanych miligramów	73
Tabela 65.	Średni koszt za mg metyloprednizolonu ważony liczbą sprzedanych miligramów	74
Tabela 66.	Koszt za dawkę GKS.....	74
Tabela 67.	Koszty monitorowania w programie lekowym B.95	76
Tabela 68.	Koszty monitorowania leczenia KPL w proponowanym programie lekowym.....	77
Tabela 69.	Koszt wizyty u hematologa	78
Tabela 70.	Koszt monitorowania pacjentów poza programem lekowym przyjęty w analizie	78
Tabela 71.	Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Hałdaś 2015	78
Tabela 72.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2024 na podst. danych GUS	79
Tabela 73.	Roczne koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 zaktualizowane o wskaźniki GUS.....	79
Tabela 74.	Koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu na cykl.....	80
Tabela 75.	Koszty stanów zdrowia przyjęte w analizie, perspektywa NFZ i NFZ + pacjent	80
Tabela 76.	Koszty związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi	81
Tabela 77.	Koszty związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia....	82
Tabela 78.	Koszty związane z zaburzeniami serca.....	82
Tabela 79.	Koszty związane z zaburzeniami układu nerwowego.....	82
Tabela 80.	Koszty związane z zaburzeniami naczyniowymi	82
Tabela 81.	Koszty związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi.....	83
Tabela 82.	Koszty związane z zaburzeniami nerek i układu moczowego	83
██████████	██████████.....	84
██████████	██████████.....	84

Rysunek 5. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA..... 123

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 93.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia opublikowanym w marcu 2024 roku oraz odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ (rozdz. 3.7)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 4.1
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1, A.4
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2-3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 2.9, 4
	9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
	12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6, A.2.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 4.1	
14. uzasadnienie zakresów zmienności		
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.2.1, A.2.2	

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

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

A.1.1. Analiza podstawowa

[Redacted content]

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

ICUR w przypadku zastosowania KPL+SoC zamiast SoC wynosi 292 468 zł, natomiast ICER wynosi 247 562 zł (Tabela 95).

Tabela 95.
Współczynnik ICUR i ICER, bez RSS

Kategoria	KPL+SoC vs SoC
ICUR [zł / QALY]	292 468
ICER [zł / LY]	247 562

[Redacted content]



A.1.2. Analiza wrażliwości

A.1.2.1. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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



[Redacted text]

[Redacted text]

W poniższej tabeli (Tabela 97) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania KPL+SoC vs SoC znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 97.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – bez uwzględnienia RSS

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

A.1.2.2 JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 98.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, bez RSS

Scenariusz	KPL + SoC				SoC			KPL + SoC vs SoC						
	Koszty [zł]	Koszty KPL [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	Koszty [zł]	QALY	LYG	ICUR [zł]	ICER [zł]	Cena progowa (ICUR) [zł]	Cena progowa (ICER) [zł]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed [82],
- Cochrane [83],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [84],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [85],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [52],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [86],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [87],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [88],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [89].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 2 listopada 2023 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 99, Tabela 100, Tabela 101)

Tabela 99.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	aTTP OR "acquired thrombotic thrombocytopenic purpura" OR "thrombotic thrombocytopenic purpura" OR (Purpura AND "Thrombotic Thrombocytopenic") OR "Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura" OR „Moschcowitz Disease” OR „Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura” OR „anti-ADAMTS-13 antibodies”	7 481
#2	Cablivi OR caplacizumab	285
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 870 893
#4	#1 AND #2 AND #3	35
Data ostatniego przeszukania: 2 listopada 2023		

Tabela 100.
Strategia przeszukania w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Cablivi OR caplacizumab	73
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	80 487
#3	#1 AND #2	0

Data ostatniego przeszukania: 2 listopada 2023

Tabela 101.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
AOTMiT	Caplacizumab	1
NICE	Caplacizumab	2
PBAC	Caplacizumab	3
SMC	Caplacizumab	2
DARE	Caplacizumab	1
ISPOR	Caplacizumab	7
CADTH	Caplacizumab	3

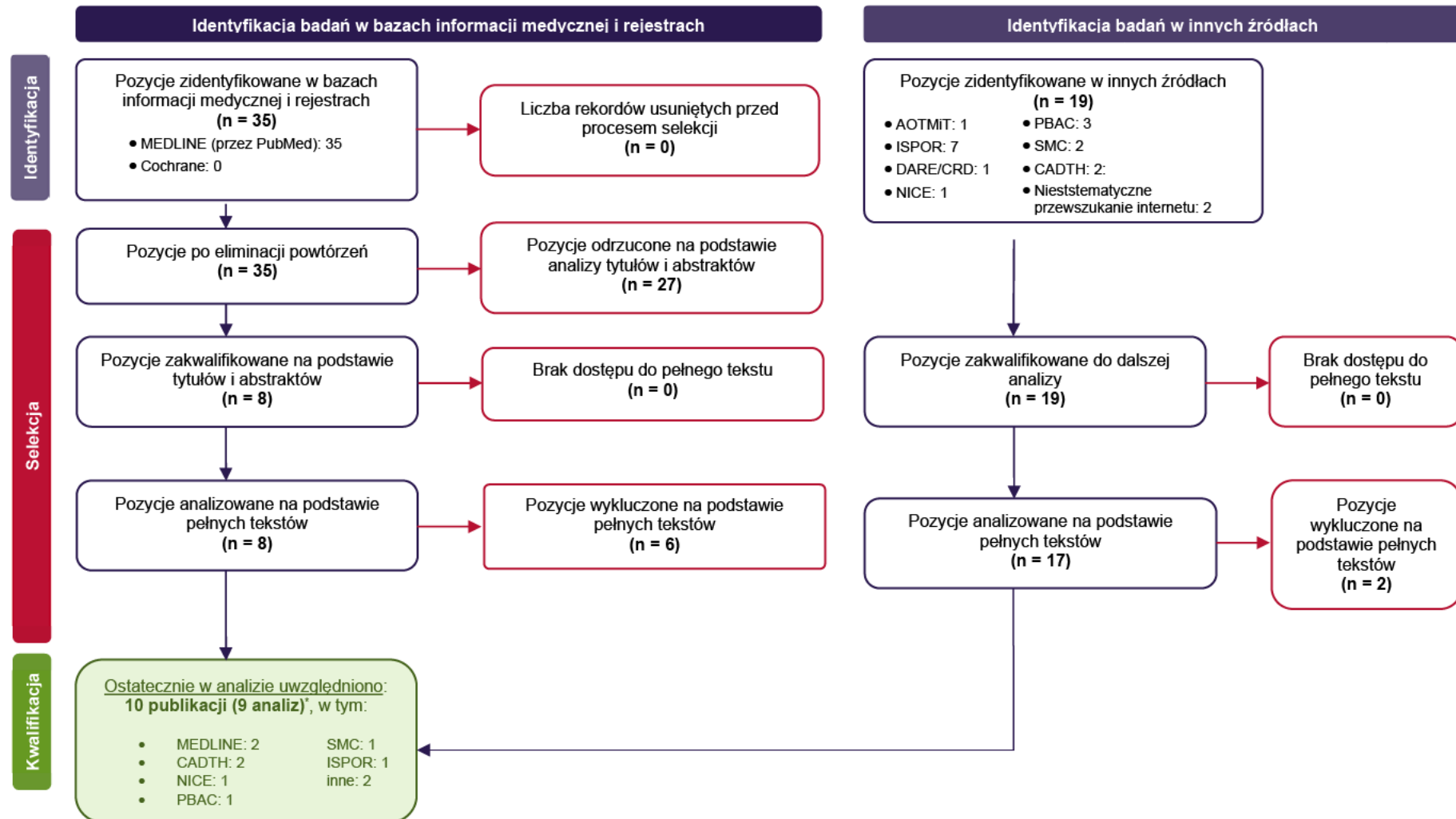
Data ostatniego przeszukania: 2 listopada 2023

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono jedną pozycję DARE z 2016 roku [90], która nie zawierała wyników analizy ekonomicznej, pełny raport SMC [75], analizy CADTH z 2020 roku [77] i z 2023 roku [24], ISPOR [80], PBAC oraz NICE [78]. Dodatkowo w ramach dostosowania modelu korzystano z modelu oraz dokumentacji dla analizy złożonej w NICE raportujących wyniki tej analizy [1, 11, 12]. Wyniki analizy złożonej do AOTMiT nie są opublikowane w domenie publicznej.

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonej selekcji uwzględniono 9 analiz ekonomicznych: NICE [1, 11, 12, 20, 78], SMC [75], CADTH 2020 [77], Di Minno 2020 i 2021 [80, 81] (2 publikację opisujące te same wyniki), PBAC [79], Pollissard 2021 [91], Goshua 2021 [76], Londono 2023 [92] i CADTH 2023 [24].

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

Rysunek 4. chemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. kaplacyzumabu we wnioskowanej populacji docelowej zgodnie z PRISMA



*dwie odrębne publikacje (abstrakt Di Minno 2020 zidentyfikowany na podstawie bazy ISPOR i opracowanie pełnotekstowe Di Minno 2021 opisują te same wyniki, opisano więc łącznie 9 analiz opracowanie NICE ma dokumentację w kilku dokumentach, nie wyróżniono ich w ramach strategii jako osobnych publikacji

A.2.2. Użyteczności nowe

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z aTTP przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE), bazy Cochrane i ISPOR.

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 3 listopada 2022 roku. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 101).

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

Tabela 102.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących użyteczności stanów zdrowia poprzez wyszukiwarkę PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	aTTP OR "acquired thrombotic thrombocytopenic purpura" OR "thrombotic thrombocytopenic purpura" OR (Purpura AND "Thrombotic Thrombocytopenic") OR "Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura" OR „Moschcowitz Disease” OR „Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura” OR „anti-ADAMTS-13 antibodies”	7 482
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR QALY OR ICER OR ICUR OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR sf 36 OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "health utility index" OR "standard gamble" OR HUI	104 773
#3	#1 AND #2	7
Data ostatniego przeszukania: 3 listopada 2023		

Tabela 103.
Strategia przeszukania doniesień dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Cochrane

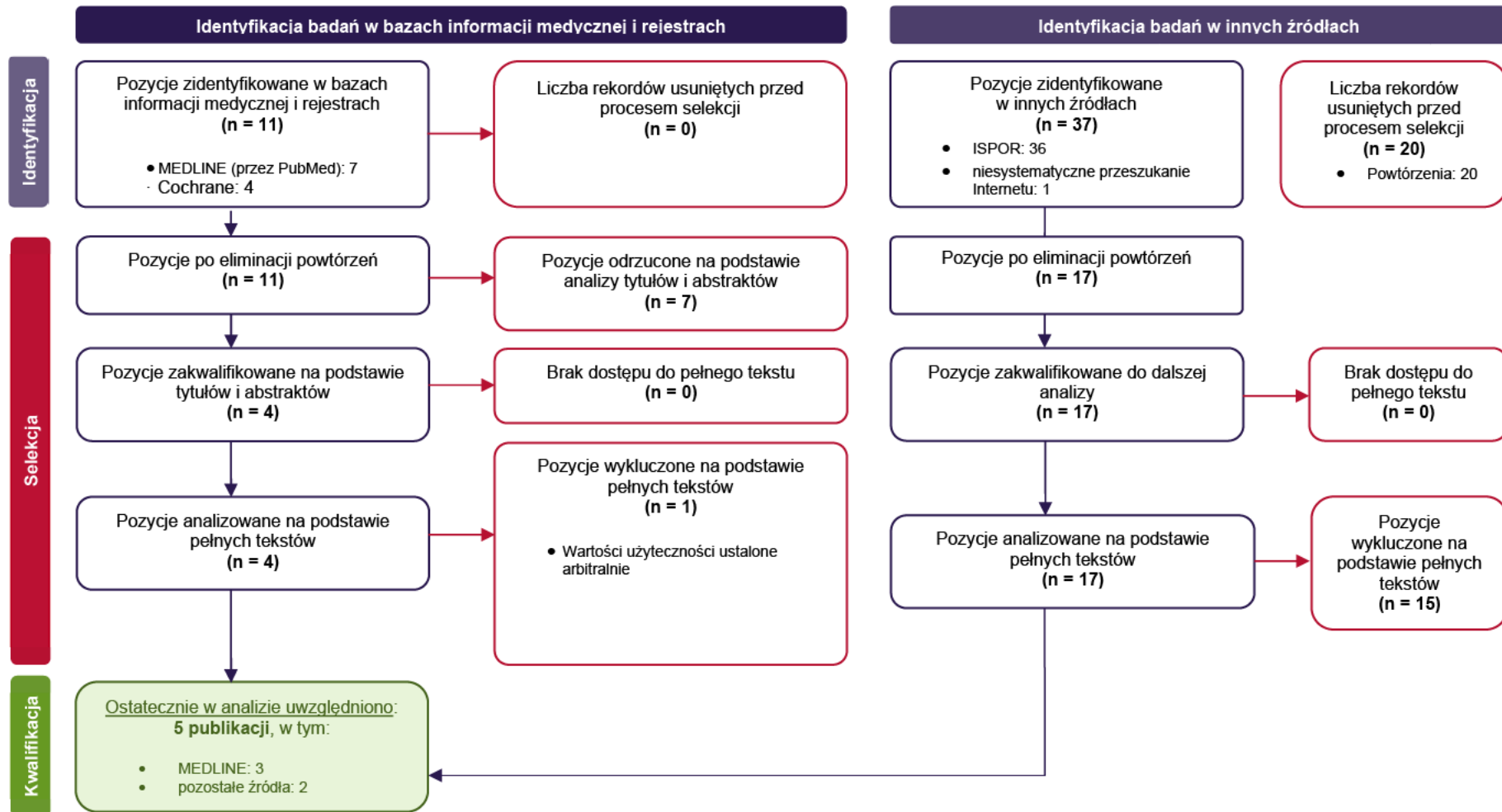
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	02.11.2023
#1	aTTP OR "acquired thrombotic thrombocytopenic purpura" OR "thrombotic thrombocytopenic purpura" OR (Purpura AND "Thrombotic Thrombocytopenic") OR "Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura" OR „Moschcowitz Disease” OR „Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura” OR „anti-ADAMTS-13 antibodies”	313
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR QALY OR ICER OR ICUR OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR sf 36 OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "health utility index" OR "standard gamble" OR HUI	37 130
#3	#1 AND #2	4
Data ostatniego przeszukania: 3 listopada 2023		

Tabela 104.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie ISPOR

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
aTTP	10

acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	11
thrombotic thrombocytopenic purpura	15
Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura	0
Moschcowitz Disease	0
Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura	0
anti-ADAMTS-13 antibodies	0
Unikalne rekordy	16
Data ostatniego przeszukania: 3 listopada 2023	

Rysunek 5. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



Tylko w 5 opracowaniach zidentyfikowano wartości użyteczności lub wyniki opisujące jakość życia, które można było przełożyć na wartość użyteczności. Jedynym ocenionym w analizowanych pracach stanem zdrowia była remisja aTTP.

Tabela 105.
Charakterystyka badania raportującego użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Grupa badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Liczba pacjentów w badaniu	Przeliczona wartość użyteczności EQ-5D
Azoulay 2023	Pacjenci z remisją aTTP	Francja	SF-36	52	0,850
Holmes 2021	Pacjenci z remisją aTTP	Wielka Brytania	SF-36	50	<12 miesięcy w remisji: 0,575 ≥12 miesięcy w remisji: 0,624
Riva 2020	Pacjenci z remisją aTTP	Włochy	SF-36	35	0,790
Burns 2018	Pacjenci z remisją aTTP	Stany Zjednoczone	SF-36	54	0,736
Lewis 2009	Pacjenci z remisją aTTP	Stany Zjednoczone	SF-36	118	0,568

A.3. Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały w oparciu o średnią wartość hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP w 2022 roku. Wartość ta została skorygowana w związku z podniesieniem wyceny punktu rozliczeniowego pomiędzy rokiem 2022 a rokiem 2023. Nie przeprowadzono korekty z uwzględnieniem współczynnika dla roku 2024, ponieważ dostępne dane (dla II połowy roku 2023) wynikają z Obwieszczenia Prezesa AOTMiT z 5 czerwca 2023 roku [93] i dotychczas w domenie publicznej nie opublikowano aktualizacji tego obwieszczenia.

Ze względu na to, że analizowane grupy JGP mogą być rozliczane w ramach bardzo wielu różnych typów świadczeń (choroby wewnętrzne, kardiologia, pulmonologia, gastrologia i inne) w analizie oszacowano średni wzrost wyceny punktu JGP dla świadczeń szpitalnych ogółem, bez wyróżniania poszczególnych kategorii szczegółowych, jakie mogą być stosowane dla poszczególnych produktów rozliczeniowych.

Tabela 106.
Wycena punktu NFZ

Parametr	Wartość	Źródło
Wycena punktu w leczeniu szpitalnym – I połowa 2022 roku	1,12 zł	Średnia cena za jednostkę rozliczeniową dla grupy zakresów „6- SZP”, AOTMiT 2022 [94]
Wycena punktu w leczeniu szpitalnym – II połowa 2022 roku	1,59 zł	Cena za jednostkę rozliczeniową dla grupy zakresów „6- SZP w wariantie 2, AOTMiT 2022 [95]
Średnia cena wycena punktu w roku 2022	1,355 zł	Obliczenia
Wycena punktu w leczeniu szpitalnym – II połowa 2023 roku	1,72 zł	Cena za jednostkę rozliczeniową dla grupy zakresów „6- SZP w wariantie 2*, AOTMiT 2023 [93]
Współczynnik korygujący dla wyceny punktu pomiędzy II połową 2023 roku i rokiem 2022	$1,269 = 1,72/1,355$	Obliczenia

*upraszczająco pominięto w analizie zmocnienie wycen w wybranych obszarach, o szczególnej istotności dla działalności szpitali I i II stopnia poziomów systemu uwzględnione w wariantie 3 propozycji AOTMiT

Tabela 107.
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2022 roku
Krwawienie z dziąseł	C57	5.51.01.0003057	Inne choroby gardła, uszu i nosa	1461,36 zł	-	-	1461,36 zł	1 855,01 zł
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	36 377,58 zł		78		
	F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	7 560,47 zł	I85.0 K22.6 K92.2	6971	5 777,07 zł	7 333,26 zł
	F66	5.51.01.0006066	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	3 736,46 zł		7262		
Zapalenie jelita grubego	F51	5.51.01.0006051	Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	20 088,65 zł		31		
	F52	5.51.01.0006052	Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	11 946,03 zł		929		
	F58E	5.51.01.0006105	Choroby zapalne jelit > 65 r.ż.	9 391,32 zł	A04.7 K52.8	10453	8 560,82 zł	10 866,88 zł
	F58F	5.51.01.0006106	Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	6 313,38 zł		5421		
Krwotok z wrzodu żołądka	F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	36 377,58 zł		51		
	F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	7 560,47 zł	K25.0 K25.2 K25.4 K28.4	1519	6 482,00 zł	8 228,08 zł
	F66	5.51.01.0006066	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	3 736,46 zł		1152		
Martwica żołądkowo-jelitowa	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	17 446,55 zł	45.33 45.629	1607	15 366,50 zł	19 505,82 zł
	F12	5.51.01.0006012	Duże zabiegi żołądka i dwunastnicy *	11 818,06 zł	43.42 43.89	942		
Wymioty krwawe	F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	36 377,58 zł		191		
	F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	7 560,47 zł	K92.0	11880	5 613,30 zł	7 125,38 zł
	F66	5.51.01.0006066	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	3 736,46 zł		11191		

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2022 roku
Niedokrwienie jelit	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	17 446,55 zł		136		
	F26E	5.51.01.0006101	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż.	7 325,55 zł		256		
	F26F	5.51.01.0006102	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż.	5 113,34 zł	K55.0	94	19 638,51 zł	24 928,58 zł
	F31	5.51.01.0006031	Kompleksowe zabiegi jelita grubego *	28 707,41 zł		531		
	F36	5.51.01.0006036	Choroby jelita grubego	3 388,11 zł		0		
Perforacja jelit	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	17 446,55 zł		268		
	F43E	5.51.01.0006103	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej > 65 r.ż. *	9 510,28 zł	K63.1	130	14 854,30 zł	18 855,64 zł
	F43F	5.51.01.0006104	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej < 66 r.ż. *	5 476,16 zł		0		
	F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	2 494,87 zł		0		
Niedrożność jelita cienkiego	F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	2 494,87 zł		3833		
	F42	5.51.01.0006042	Duże zabiegi jamy brzusznej *	11 667,96 zł		1372		
	F43E	5.51.01.0006103	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej > 65 r.ż. *	9 510,28 zł	K56.4 K56.6 K56.7	377	7 434,20 zł	9 436,77 zł
	F43F	5.51.01.0006104	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej < 66 r.ż. *	5 476,16 zł		176		
	F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego *	17 446,55 zł		1267		

* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

Tabela 108.

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

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Krwawienie z nosa	C64	5.51.01.0003064	Inne procedury jamy ustnej, gardła, krtani, nosa i uszu *	358,91 zł	-	-	358,91 zł	455,59 zł
Niedotlenienie	D37E	5.51.01.0004061	Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	3 837,07 zł	-	5824	3 260,35 zł	4 138,60 zł
	D37F	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2 815,30 zł	-	7547		
Niewydolność oddechowa	D52	5.51.01.0004052	Niewydolność oddechowa	10 962,95 zł	-	-	10 962,95 zł	13 916,07 zł
Zatorowość płucna	D16	5.51.01.0004016	Zator płucny	7 314,34 zł	-	-	7 314,34 zł	9 284,62 zł

* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

Tabela 109.

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

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Zawał serca	E02	5.51.01.0005002	Inne zabiegi kardiologiczne > 17 r.ż. *	32 725,96 zł		0	15 258,52 zł	19 368,75 zł
	E04	5.51.01.0005004	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką *	74 083,72 zł		142		
	E05G	5.51.01.0005008	Pomostowanie naczyń wieńcowych z pw >=2* **	65 955,37 zł	I21.0 I21.1 I21.2	285		
	E06G	5.51.01.0005009	Pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw **	49 373,97 zł	I21.3 I21.4 I21.9	1028		
	E10	5.51.01.0005010	OZW - diagnostyka inwazyjna *	6 637,19 zł		9570		
	E11	5.51.01.0005011	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	22 306,75 zł		12851		

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
	E12G	5.51.01.0005090	OZW - leczenie inwazyjne *	14 965,64 zł		39512		
	E15	5.51.01.0005015	OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw *	21 763,73 zł		3422		
	E16	5.51.01.0005016	OZW > 69 r.ż. lub z pw	4 656,84 zł		5174		
	E17G	5.51.01.0005091	OZW - leczenie zachowawcze	3 603,44 zł		1905		
	E22E	5.51.01.0005095	Przełskórne walwuloplastyki > 65 r.ż.*	45 774,12 zł		13		
	E22F	5.51.01.0005096	Przełskórne walwuloplastyki > 17 r.ż. i < 66 r.ż.*	42 934,73 zł		1		
	E23G	5.51.01.0005092	Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu *	8 797,10 zł		0		
	E24G	5.51.01.0005093	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów lub wielonaczyniowa *	13 179,89 zł		0		
	E26	5.51.01.0005026	Angioplastyka wieńcowa balonowa *	7 807,81 zł		0		
	E27	5.51.01.0005027	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne *	4 349,75 zł		0		
	E29	5.51.01.0005029	Angioplastyka wieńcowa balonowa (DEB) *	11 141,91 zł		0		
	E43	5.51.01.0005043	Ablacja zaburzeń rytmu *	24 655,69 zł		0		
	E44	5.51.01.0005044	Diagnostyka inwazyjna zaburzeń rytmu serca *	10 784,59 zł		0		
	E47	5.51.01.0005047	Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D *	51 259,25 zł		0		
Skurcz tętnic wieńcowych	E17G	5.51.01.0005091	OZW - leczenie zachowawcze	3 603,44 zł	-	-	3 603,44 zł	4 574,11 zł
Tamponada serca	E77	5.51.01.0005077	Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	4 621,97 zł	-	-	4 621,97 zł	5 867,00 zł
Wstrząs kardiogeny	E50	5.51.01.0005050	Ostra lub zdekompensovana niewydolność krążenia - leczenie w OINK	26 572,84 zł	R57.0	132	26 572,84 zł	33 730,84 zł
	E53G	5.51.01.0005094	Niewydolność krążenia	5 684,19 zł		0		

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Migotanie komór	E47	5.51.01.0005047	Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D *	51 259,25 zł		0		
	E34	5.51.01.0005034	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego *	32 940,35 zł		128		
	E61	5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	2 417,91 zł	I49.0	0	51 314,04 zł	65 136,64 zł
	E62	5.51.01.0005062	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1 708,23 zł		0		
	E34G	5.51.01.0005102	Wszczepienie lub wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora *	141 769,13 zł		26		

* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

Tabela 110.
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń układu nerwowego

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Ból głowy	A59	5.51.01.0001059	Bóle głowy	2 249,35 zł	-	-	2 249,35	2 855,26 zł
Niedokrwienie mózgu	A46	5.51.01.0001046	Przemijające niedokrwienie mózgu	3 123,40 zł	-	9066		
	A47	5.51.01.0001047	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	5 941,55 zł	-	14850		
	A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	14 631,20 zł	I63.0 I63.2 I63.3 I63.4 I63.5 I63.8	56 124	10 944,33 zł	13 892,43 zł
	A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	7 936,65 zł		9393		
	A50	5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	6 795,73 zł		8069		

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
					I63.9			
Encefalopatia	A58	5.51.01.0001058	Encefalopatia	6 027,62 zł	-	-	6 027,62 zł	7 651,30 zł
Transformacja krwotoczna udaru niedokrwiennego mózgu	A50	5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	6 795,73 zł	-	11613	12 694,97 zł	16 114,65 zł
	A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	7 936,65 zł	-	10819		
	A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	14 631,20 zł	-	61970		
Niedowład połowiczny	A87	5.51.01.0001087	Inne choroby układu nerwowego	3160,05	-	-	3 160,05 zł	4 011,28 zł

Tabela 111.
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń naczyniowych

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Zakrzepica żył głębokich	E55	5.51.01.0005055	Zakrzepica żył głębokich	3 830,99 zł	-	-	3 830,99 zł	4 862,95 zł
Zakrzepica żył szyjnych	Q66	5.51.01.0015066	Choroby naczyń	4 080,24 zł	-	-	4 080,24 zł	5 179,35 zł

Tabela 112.
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Wstrząs septyczny	S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	14 583,91 zł	-	-	14 583,91 zł	18 512,42 zł
Bakteriemia	S60	5.51.01.0016060	Choroby zakaźne niewirusowe	3 324,44 zł	-	-	3 324,44 zł	4 219,95 zł
Posocznica związana z urażeniem	S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	14 583,91 zł	-	20 724	12 299,84 zł	15 613,08 zł
	S60	5.51.01.0016060	Choroby zakaźne niewirusowe	3 324,44 zł	A41.0 A41.1 A41.5 A41.8 A41.9	4 575		
Zapalenie uchyłków	F26E	5.51.01.0006101	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż	7 325,55 zł		560	3 933,56 zł	4 993,15 zł
	F26F	5.51.01.0006102	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż.	5 113,34 zł	K57.0 K57.1 K57.2 K57.3	268		
	F32	5.51.01.0006032	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego *	10 942,24 zł		991		
	F36	5.51.01.0006036	Choroby jelita grubego	3 388,11 zł		16796		

* Oznaczenie grup o charakterze zabiegowym

Tabela 113.
Lista grup JGP, na podst. których wyznaczono koszty leczenia zaburzeń nerek i układu moczowego

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
Krwimocz	L84E	5.51.01.0011105	Inne choroby nerek > 65 r.ż.	6 587,28 zł	R31	0	1252,20 zł	1 663,15 zł
	L84F	5.51.01.0011106	Inne choroby nerek < 66 r.ż.	4 351,85 zł		0		

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji w roku 2022	Kody ICD-9/ICD-10 uwzględnione w oszacowaniu	Liczba hospitalizacji z danymi kodami ICD-9/ICD-10 rozliczonych w roku 2022	Średni koszt hospitalizacji w 2022 roku	Szacowany średni koszt hospitalizacji w 2023 roku
	L86	5.51.01.0011086	Badania w zakresie dróg moczowych	1252,20 zł		1 388		

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 114.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	
Analiza NICE [1, 11, 12, 20, 78]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (50 lat), 3 miesiące	Wielka Brytania, płatnik publiczny	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
						Final appraisal document: ICUR: £29 537	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza SMC [75]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (55 lat), 3 miesiące	Szkocja, płatnik publiczny	LY: KPL+SoC: 21,99 SoC: 16,23 Różnica w LY: 5,76 ICUR: £27 972	bd
<u>Analiza złożona do CADTH:</u>							
Analiza CADTH 2020 [77]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat), 3 miesiące	Kanada, płatnik publiczny	QALY: KPL+SoC: 21,919 SoC: 18,849 Różnica w QALY: 3,069 LY: KPL+SoC: 28,070 SoC: 24,265 Różnica w LY: 3,80 ICUR: 72 786 \$	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<u>Raport CADTH:</u>							
						QALY: KPL+SoC: 15,576 SoC: 14,536 Różnica w QALY: 1,040 ICUR: 237 053 \$	
Di Minno 2020 [80] (abstrakt konferencyjny) Di Minno 2021 [80] (publikacja pełnotekstowa)	Pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat)	Włochy, płatnik publiczny	LY: KPL+SoC: 22,47 SoC: 19,48 Różnica w LY: 2,99 QALY: KPL+SoC: 20,20 SoC: 17,40 Różnica w QALY: 2,80 ICUR: 45 049 €	Brak danych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza PBAC [79]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywni (60 lat), 3 miesiące	Australia	QALY: KPL+SoC: 14,185 SoC: 12,768 Różnica w QALY: 1,416 LY: KPL+SoC: 38,037 SoC: 34,311 Różnica w LY: 3,726	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Pollissard 2021 [91]	Pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne	1 epizod aTTP	USA, szpital	Koszty szpitala KPL+SoC: 117 770 \$ SoC: 60 298 \$	brak
Goshua 2021 [76]	Pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	5 lat	USA, płatnik publiczny	QALY: KPL+SoC: 3,44 SoC: 3,16 Różnica w QALY: 0,28 ICUR: 1 457 042 \$¹	3%
Londono 2023 [92]	Pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	„Partycjonowany model przeżycia	30 dni	Kolumbia, szpital	Koszty świadczeń szpitalnych (bez kosztów KPL): KPL+SoC: 399 234 \$ SoC: 745 694 \$	brak

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<u>Analiza złożona do CADTH:</u>	
						QALY: KPL+SoC: 10,29 SoC: 8,95 Różnica w QALY: 1,34	
						ICUR: 210 903 \$	
Analiza CADTH 2023 [24]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	KPL+SoC vs SoC	Drzewo decyzyjne i model Markowa, CUA	Dożywni (53 lata), 3 miesiące	Kanada, płatnik publiczny	<u>Raport CADTH:</u> QALY: KPL+SoC: 10,91 SoC: 9,88 Różnica w QALY: 1,03	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
						ICUR: 269 158 \$	

1) Wariant obliczeń opisany w tabeli jako analiza podstawowa, bd – brak danych