

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



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

Wersja 4.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 13.12.2023 (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).

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:
[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	15
1.4. Instrument dzielenia ryzyka.....	15
1.5. Założenia analizy.....	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	19
2.2. Forma analizy.....	20
2.3. Perspektywa analizy.....	20
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	20
2.5. Populacja docelowa.....	21
2.6. Rozpowszechnienie preparatu Cabliwi® w populacji docelowej.....	29
2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	32
2.8. Dawkowanie i czas trwania leczenia KPL.....	32
2.9. Koszty.....	34
2.10. Obliczenia.....	38
2.11. Analiza wrażliwości.....	38
3. WYNIKI ANALIZY	40
3.1. Populacja docelowa.....	40
3.2. Scenariusz istniejący.....	41
3.3. Scenariusz nowy.....	41
3.4. Wydatki inkrementalne.....	42
3.5. Podsumowanie.....	42
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	43
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	43
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	44
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	46
6. OGRANICZENIA	48
7. DYSKUSJA	49
8. BIBLIOGRAFIA	52
9. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	56

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	58
ANEKS A.	60
A.1. Analiza wrażliwości.....	60
A.2. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS.....	62
A.3. Populacja docelowa.....	64

Indeks skrótów

aHUS	Nabyty zespół hemolityczno-mocznicowy (<i>Acquired Hemolytic-Uremic Syndrome</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aTTP	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
cTTP	Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HUS	Zespół hemolityczno-mocznicowy (<i>Hemolytic-Uremic Syndrome</i>)
KPL	Kaplacyzumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEX	Transfuzja osocza, plazmafereza (<i>Plasma Exchange</i>)
PL	Program lekowy
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTX	Rytuksymab
SoC	Standardowa terapia (<i>Standard of Care</i>)

- SPL** Splenektomia

- TMA** Mikroangiopatie zakrzepowe
(*Thrombotic Microangiopathy*)

- TTP** Zakrzepowa plamica małopłytkowa
(*Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kaplacyzumabu (Cabliivi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) w ramach proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (wyniki uzyskane dla obu perspektyw uznano za tożsame z uwagi na wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej kaplacyzumabu). W analizie założono, że KPL będzie finansowany w leczeniu aTTP w ramach nowego programu lekowego *Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)*.

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 aTTP, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej. Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów u pacjentów z populacji docelowej wykorzystane w analizie przyjęto zgodnie z oszacowaniami modelu ekonomicznego dostosowanego do warunków polskich. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt kaplacyzumabu, koszt podania kaplacyzumabu oraz pozostałe koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej obejmujące: koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania pacjentów, hospitalizacji, plazmaferez, leczenia immunosupresyjnego, leczenia powikłań długoterminowych w remisji oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania preparatu Cabliivi® ze środków publicznych oraz stosowanie terapii standardowej opartej na plazmaferezie (PEX) i immunosupresji u wszystkich pacjentów z populacji docelowej. W scenariuszu nowym założono finansowanie KPL ze środków publicznych.

[Redacted text block]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

Populacja

[Redacted]

[Redacted]

Scenariusz istniejący

[Redacted]

Scenariusz nowy

[Redacted]

Wydatki inkrementalne

[Redacted]

Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kaplacyzumabu (Cablivi®) ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Związane jest to z tym, że leczenie z zastosowaniem KPL stanowi terapię dodaną do obecnie stosowanej standardowej praktyki klinicznej, co w oczywisty sposób implikuje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Należy jednocześnie zaznaczyć, że produkt leczniczy Cablivi® jest pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej (PEX + immunosupresja) wiązało się z istotną statystycznie szybszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX i krótszym czasem trwania hospitalizacji niż w przypadku stosowania samej terapii standardowej. Szybsze opanowanie epizodu aTTP wiąże się ze znaczną korzyścią dla pacjenta i ogranicza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji aTTP, w tym stanów zagrażających życiu.

Podkreślenia wymaga także fakt, że oszacowana liczebność populacji docelowej pozwala zakwalifikować wnioskowane wskazanie jako chorobę ultraradką, zaś specyfika tych chorób powoduje, że koszty ich leczenia najczęściej są wyższe niż w przypadku chorób populacyjnych/powszechnych. Należy zatem mieć na uwadze, że podjęcie decyzji w sprawie objęcia preparatu Cablivi® finansowaniem ze środków publicznych wymaga podejścia egalitarnego.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kaplacyzumabu (Cabliwi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Podstawę leczenia stanowi wymienna transfuzja osocza, określana inaczej plazmaferezą (PEX, ang. *plasma exchange*), której zadaniem jest usunięcie z krwioobiegu pacjenta przeciwciał anti-ADAMTS13 oraz uzupełnienie brakującej ADAMTS13 [2–4]. W terapii aTTP zabieg wykonywany jest codziennie, aż do ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) i przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek krwi $>150\ 000/\mu\text{l}$ [2, 5–7].

Do PEX dołącza się leczenie immunosupresyjne, którego celem jest trwała eliminacja przeciwciał anti-ADAMTS13 poprzez zahamowanie ich powstawania. W pierwszej linii leczenia są to najczęściej glikokortykosteroidy (GKS), natomiast w przypadku nawrotów lub oporności należy rozważyć włączenie do terapii innych leków immunosupresyjnych (np. rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*), cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna) [2–4, 8].

Celem aktualnie stosowanego leczenia, tj. PEX oraz immunosupresji, jest kontrola podstawowej choroby immunologicznej, jednak ta terapia nie wykazuje natychmiastowego efektu pozwalającego na szybkie wyhamowanie agregacji płytek krwi i zapobieganie tworzenia zakrzepów. Każde wydłużenie okresu trwania zakrzepicy mikronaczyniowej naraża pacjentów na ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych w trakcie epizodu aTTP, co prowadzi do wystąpienia długotrwałych konsekwencji choroby. Istnieje potrzeba wdrożenia do leczenia aTTP terapii ukierunkowanej na hamowanie agregacji płytek krwi w celu zmniejszenia ryzyka zachorowalności i umieralności w trakcie początkowej fazy terapii standardowej (PEX oraz immunosupresja).

Analizę aktualnej praktyki klinicznej w terapii aTTP przeprowadzono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii i transfuzjologii, opublikowane w ramach przygotowanego w 2018 roku opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych RTX we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Należy zwrócić uwagę, że wniosek dotyczył wskazania TTP ogółem, jednak postać nabyta TTP stanowi około 97% przypadków TTP (a wrodzona pozostałe 3%). Uwzględniono także opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej dostępną w dokumentacji z przebiegu oceny przez AOTMiT kaplacyzumabu we wskazaniu aTTP [6, 9].

Jako interwencje obecnie stosowane w Polsce w terapii TTP eksperci wskazali leczenie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej. Eksperti byli zgodni w swych opiniach w kwestii **standardowego leczenia ratującego życie w trakcie epizodu aTTP, którym jest PEX, najczęściej w skojarzeniu z GKS** [6]. Ich zdaniem w przypadku oporności lub nawrotu choroby stosowane są zabiegi SPL, leki immunosupresyjne (inne niż GKS) w tym włączenie do terapii RTX. Ten ostatni nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP oraz nie był w tym wskazaniu refundowany w Polsce (z wyjątkiem RDTL). Dr hab. n. med. Jolanta Korsak w swojej opinii zaznacza, że stosowanie RTX w terapii TTP jest postępowaniem *off-label*, natomiast prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak wskazuje, że dotychczas koszty terapii RTX ponosił szpital [6].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (w 2023 roku) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na kolejne lata analizy.

Szczegółowe założenia i obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ■ osoby (Tabela 1).

Tabela 1.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło danych
Liczba pacjentów z epizodem TMA hospitalizowanych w Polsce	■	■
Odsetek pacjentów z epizodem TTP wśród pacjentów z epizodem TMA	■	■
Liczba pacjentów z epizodem TTP leczonych w Polsce	■	I
Odsetek pacjentów z epizodem aTTP zgodnie z kryteriami PL	■	■
Liczebność populacji docelowej	■	I

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji zgodnej z obliczeniami przeprowadzonymi w rozdz. 1.2.2 (Tabela 1). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Szacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie epizodów aTTP w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie (Tabela 2).

Tabela 2.
Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej (prognoza na rok 2024)

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDACTED]

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

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Cabliwi® jest wskazany do stosowania w leczeniu osób w wieku powyżej 12 lat i ważących ponad 40 kg lub dorosłych podczas epizodu aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją [21].

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

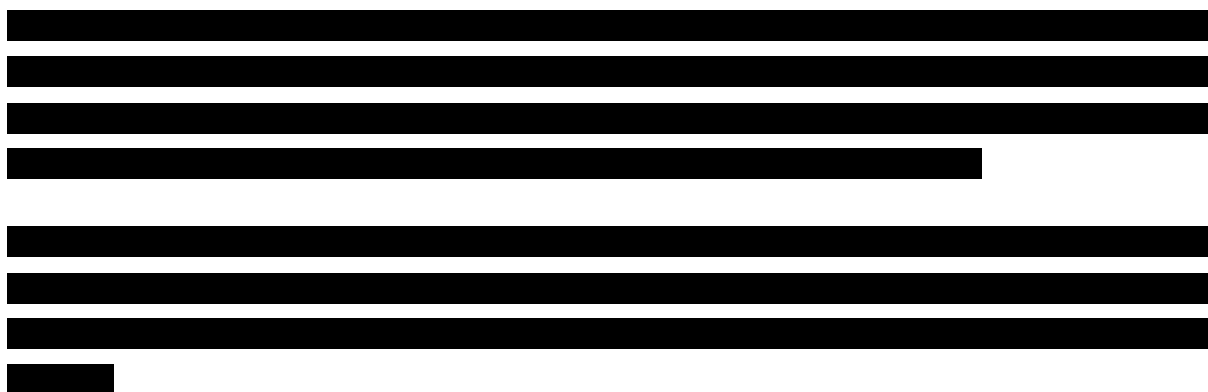
Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [23] do grupy limitowej kwalifikuje się:

- lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
 - podobnej skuteczności.

Aktualnie produkt leczniczy Cablivi® nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu [24]. Ponadto nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do KPL. Nie istnieje również grupa limitowa, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do KPL, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Niespełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej [25] wykazano, że stosowanie preparatu Cablivi® daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do alternatywnych sposobów postępowania u chorych z aTTP, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej. W związku z powyższym w analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej KPL (Cablivi®) będzie finansowany w ramach nowo utworzonej grupy limitowej.

1.4. Instrument dzielenia ryzyka



1.5. Założenia analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając finansowanie preparatu Cablivi® ze środków publicznych w leczeniu epizodów aTTP w ramach proponowanego programu lekowego.

Długość horyzontu czasowego analizy jest zgodna z długością decyzji, która mogłaby zostać wydana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia sprawy oraz zgodna z wytycznymi AOTMiT.

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych nie odnaleziono rejestrów lub raportów, które przedstawiałyby rzeczywistą liczbę pacjentów z aTTP w Polsce. Jedyne zidentyfikowane polskie źródła danych to opinie eksperckie przytaczane w dokumentach prezentowanych na stronie AOTMiT, przy czym większość podawanych w nich współczynników najpewniej została zaczerpnięta z literatury zagranicznej. Z uwagi na brak bezpośrednich danych o liczbie chorych na aTTP w Polsce, oszacowania populacji docelowej dokonano w oparciu o najlepsze dostępne źródła: [redacted] oraz zagraniczne dane literaturowe.

Prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy [redacted]

[redacted] W kolejnym kroku populację chorych na TMA leczonych w Polsce zawężono do pacjentów z TTP na podstawie danych odnalezionych w publikacji Miesbach 2019 [10]. [redacted]

[redacted]

Dostosowany model BIA jest częścią modelu ekonomicznego opracowanego na potrzeby oceny opłacalności KPL w leczeniu aTTP i dostarczonego przez Zamawiającego. Zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe związane ze stosowaniem interwencji uwzględnionych w analizie, a także koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii, koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta w remisji po epizodzie aTTP oraz koszty ewentualnych powikłań długoterminowych przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej [30]. W ramach niniejszej analizy parametry zaczerpnięte z analizy ekonomicznej zostały odpowiednio zaaplikowane do liczebności populacji docelowej w celu wyznaczenia wydatków związanych z leczeniem pacjentów z aTTP w okresie objętym analizą. W tym celu populację docelową podzielono zgodnie z prognozowanymi udziałami opcji terapeutycznych na pacjentów leczonych z zastosowaniem KPL oraz pacjentów leczonych samym SoC w kolejnych latach analizy. Następnie w 1. roku analizy pacjentom rozpoczynającym leczenie w tym roku naliczono koszty 1. roku leczenia odpowiednio z zastosowaniem KPL + SoC lub SoC. W 2. roku horyzontu czasowego analizy pacjentom zdiagnozowanym w roku poprzednim naliczono koszty 2. roku leczenia zgodnie ze stosowanym u nich rodzajem terapii, zaś pacjentom, którzy rozpoczęli leczenie w 2. roku analizy przypisano się koszty 1. roku leczenia, analogicznie jak w przypadku pacjentów leczonych w 1. roku analizy. Zastosowane podejście prowadzi do zawyżenia kosztów generowanych w populacji docelowej analizy, gdyż w rzeczywistości pacjenci będą włączani do leczenia KPL stopniowo w ciągu roku, a nie na jego początku, jednak biorąc pod uwagę charakter choroby i niewielkie ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu aTTP, jest ono nieznaczne.

W analizie wyznaczono wydatki w scenariuszu istniejącym – w przypadku utrzymania obecnej sytuacji refundacyjnej, to jest przy braku finansowania preparatu Cabliivi® ze środków publicznych w populacji docelowej i obowiązywaniu standardowego postępowania w leczeniu epizodów aTTP (SoC) obejmującego stosowanie plazmaferez (PEX) i leczenia immunosupresyjnego oraz w scenariuszu nowym – przy założeniu finansowania KPL w populacji docelowej. Wyznaczono również wydatki inkrementalne, to jest różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W poniższej tabeli (Tabela 3) przedstawiono zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 2.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rozpowszechnienie KPL w populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]
	Zużycie zasobów i dane kosztowe	Analiza ekonomiczna	[30]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Cablivi® (KPL) w leczeniu pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej.
2. Na podstawie danych [REDAKTOWANE] oraz odnalezionych danych literaturowych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy.

4. Zużycie zasobów, koszty jednostkowe związane ze stosowaniem interwencji uwzględnionych w analizie, a także koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii, koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta w remisji oraz koszty ewentualnych powikłań przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej.
5. Kompilując oszacowaną liczebność populacji docelowej, prognozowane udziały poszczególnych interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z aTTP w Polsce oraz koszty generowane w 1. i 2. roku od momentu wystąpienia epizodu aTTP wyznaczone na podstawie analizy ekonomicznej, obliczono przewidywane wydatki w populacji docelowej w kolejnych latach analizy:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnej sytuacji, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Cablivi® w leczeniu aTTP w Polsce ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Cablivi® ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

Opracowany arkusz kalkulacyjny stanowi adaptację do warunków polskich modułu *Budget Impact* stanowiącego integralną część modelu ekonomicznego: *Economic model for caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP)* opracowanego na zlecenie firmy Ablynx i dostarczonego przez Zamawiającego. Wprowadzone w ramach przeprowadzonej adaptacji zmiany obejmują przede wszystkim obliczenia związane z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, rozpowszechnienia KPL, a także implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Arkusz kalkulacyjny został poddany pierwotnej adaptacji w roku 2020 oraz aktualnie w roku 2024.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [32] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. W niniejszej analizie jedynie koszty GKS obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W przypadku pozostałych kategorii kosztowych, w tym kosztów KPL, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ponieważ różnica w wydatkach inkrementalnych między perspektywami wynosi [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, zatem wyniki uzyskane w ramach obu perspektyw można uznać za tożsame. W związku z tym, zgodnie z podejściem przyjętym w analizie ekonomicznej, w dokumencie niniejszej analizy zaprezentowano jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dostępne są w pliku obliczeniowym.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Cabliwi® (kaplacyzumab) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [32] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną

z dnia 12 maja 2011 roku [23], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym założony horyzont czasowy obejmuje okres zalecany przez wytyczne AOTMiT.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie 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 (ang. *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):
 - 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, zgodnie z kryteriami proponowanego PL.*

W oszacowaniu wielkości analizowanej populacji w pierwszej kolejności skorzystano z trzech źródeł danych – danych epidemiologicznych, [REDACTED]

2.5.1. Oszacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne

W ramach przeprowadzonych przeszukań baz informacji medycznych (por. rozdz. A.3.1) nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych w zakresie częstości występowania aTTP. W związku z tym oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne dla aTTP przeprowadzono na podstawie danych z publikacji zagranicznych.

W odnalezionych badaniach dotyczących zapadalności na aTTP zidentyfikowano dwa rodzaje definiowanych parametrów:

- zapadalność na TTP ogółem,
- zapadalność na aTTP.

Dane dotyczące zapadalności na aTTP odnaleziono w dwóch rejestrach: rejestr USA (publikacja Adeyemi 2022 [33] opisująca zapadalność na aTTP w USA w latach 2015-2019) oraz rejestr hiszpański (publikacje Pascual-Izquierdo 2021 [34] i Mingot-Castellano 2023 [35] wskazujące na zapadalność na aTTP w Hiszpanii wyznaczoną na podstawie danych z lat 2015-2017). Dodatkowo odnaleziono również

dane z publikacji Mancini 2022 [36], w której opisano wyniki 100 konsekutywnych pacjentów z ostrym epizodem TMA potrzebujących plazmaferezy (dane włoskie). Poniżej przedstawiono dane dotyczące zapadalności na aTTP na podstawie cytowanych publikacji.

Tabela 4.
Zapadalność na aTTP na podstawie danych zagranicznych

Publikacja	Kraj	Opis	Współczynnik zapadalności na 1 mln osób
Adeyemi 2022 [33]	USA	aTTP, rejestracja w bazie	3,43
		aTTP, dowolny epizod	1,81
Pascual-Izquierdo 2021 [34], Mingot-Castellano 2023 [35]	Hiszpania	aTTP, ogółem epizody	3,93
		aTTP, pierwsze epizody	2,67
		aTTP, kolejne epizody	1,26
Mancini 2022 [36]	Włochy	aTTP, dowolny epizod	2,34

Do wyznaczenia liczby epizodów aTTP w Polsce na podstawie danych zagranicznych uwzględniono dane dotyczące występowania pierwszych lub kolejnych epizodów u pacjentów z aTTP. Współczynnik zapadalności określony na podstawie daty rejestracji w bazie może uwzględniać również przypadki bezobjawowe, które nie będą poddawane leczeniu.

Tabela 5.
Liczba pacjentów z epizodem aTTP w ciągu roku na podstawie zapadalności aTTP

Parametr	Pierwszy epizod		Dowolny epizod	
	Pascual-Izquierdo 2021	Adeyemi 2022	Mancini 2022	
Zapadalność na 1 mln osób z populacji ogólnej	2,67	3,93	1,81	2,34
Populacja Polski*	37 766 327 *			
Liczba nowo diagnozowanych pacjentów z aTTP w ciągu roku	101	-	-	-
Liczba pacjentów leczonych z powodu epizodu aTTP w ciągu roku	-	148	68	88

* Rocznik demograficzny 2023 [37]

Dane dotyczące zapadalności na aTTP są zdecydowanie rozbieżne w zależności od źródła. Dane USA wskazują na ponad dwukrotnie niższą zapadalność na aTTP w zestawieniu z danymi hiszpańskimi.

Dane dotyczące zapadalności dla szerszej jednostki chorobowej - TTP odnaleziono w pięciu zidentyfikowanych publikacjach: Martin 2021 [20], Merlen 2022 [38], Miesbach 2019 [10], Reese 2013 [39] oraz Page 2017 [12] (rozdz. A.3.2.2). W publikacji Martin 2021 zapadalność dla pierwszego epizodu TTP wskazano na poziomie 1 na milion osób z populacji ogólnej. W publikacji Merlen 2022 zapadalność dla pierwszego epizodu aTTP określono na poziomie 1,8 epizodów rocznie na 1 mln osób z populacji ogólnej. W publikacji Miesbach 2019 zapadalność dla odpowiednio pierwszego i dowolnego epizodu TTP określono na poziomie 1,47 i 2,1 epizodów rocznie na 1 mln osób z populacji ogólnej, w publikacji

Reese 2013 raportowano wyłącznie współczynnik zapadalności dla pierwszego epizodu TTP na poziomie 1,78 epizodu rocznie na 1 mln osób z populacji ogólnej, zaś współczynnik zapadalności dla dowolnego epizodu TTP wyznaczony w ramach publikacji Page 2017 wynosi 3,1 epizodu / 1 mln osób. Należy zaznaczyć, że współczynniki raportowane w publikacjach Reese 2013 oraz Page 2017 określono na podstawie danych z tego samego rejestru obejmującego chorych z Oklahomy w USA dotyczących okresów odpowiednio 1996–2012 oraz 1996–2015. Liczby chorych z TTP w Polsce wyznaczone na podstawie danych prezentowanych w ww. publikacjach i liczebności osób dorosłych w Polsce [37] zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba pacjentów z epizodem TTP w ciągu roku na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych

Parametr	Pierwszy epizod			Dowolny epizod		
	Martin 2021 [20]	Merlen 2022 [38]	Reese 2013 [39]	Miesbach 2019 [10]	Page 2017 [12]	
Zapadalność na 1 mln osób z populacji ogólnej	1	1,8	1,78	1,47	2,1	3,1
Populacja Polski*	37 766 327 *					
Liczba nowo diagnozowanych pacjentów z TTP w ciągu roku	38	68	67	56	-	-
Liczba pacjentów leczonych z powodu epizodu TTP w ciągu roku	-	-	-	-	79	117

* Rocznik demograficzny 2023 [37]

Dane dotyczące zapadalności na TTP wskazują na liczbę pacjentów z epizodami TTP w Polsce między 38 a 117 pacjentów. Należy podkreślić, że większość odnalezionych danych wskazuje na zbliżone wartości pacjentów – między 56 a 79, zaś wartość 117 wyznaczona na podstawie danych z Oklahomy (USA) z publikacji Page 2017 odstaje od pozostałych odnalezionych w literaturze medycznej. W dalszym kroku zrezygnowano zatem z obliczeń na podstawie danych z publikacji Page 2017. Jednocześnie wartość odstającą wyznaczono w oparciu o badanie Martin 2021, na podstawie którego liczba pacjentów z TTP w Polsce wynosi 38 – analogicznie dana ta nie została uwzględniona w dalszych obliczeniach.



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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.7.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje SoC (Tabela 17).

Tabela 17.
Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym

Interwencja	1. rok analizy	2. rok analizy
KPL + SoC	0%	0%
SoC	100%	100%

2.7.2. Scenariusz nowy

[Redacted content]

Interwencja	1. rok analizy	2. rok analizy
KPL + SoC	0%	0%
SoC	100%	100%

2.8. Dawkowanie i czas trwania leczenia KPL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi® [21], KPL jest stosowany w dawce 10 mg. Pierwsze podanie obejmuje wstrzyknięcie dożylnie KPL przed wymianą osocza, kolejne podania następują codziennie w podskórnym wstrzyknięciu po każdej wymianie osocza oraz przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza. Jeżeli na koniec tego okresu stwierdzi się utrzymujące się objawy aTTP, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia

immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych wstrzyknięć KPL do czasu ustąpienia objawów choroby (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13).

Czas trwania terapii KPL uwzględniony w analizie przyjęto zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej [30].

Zwraca uwagę fakt, że zapisy dotyczące opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia w uzgodnionym z MZ programie lekowym i w badaniu HERCULES 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. W programie lekowym progi aktywności ADMATS13, przy których można zakończyć leczenie, są zatem wyższe niż w badaniu HERCULES, co oznacza, że odsetek osób kwalifikujących się do przedłużonego okresu leczenia KPL może być wyższy od przyjętego w analizie, jak również, że czas kontynuacji leczenia w ramach tego etapu może być dłuższy niż w tym badaniu. Należy przy tym wyraźnie podkreślić, że w związku z zapisami umowy podziału ryzyka, niepewność związana ze zużyciem leku w trakcie przedłużonego etapu leczenia nie wpływa na wydatki płatnika publicznego. Z konstrukcji proponowanego instrumentu podziału ryzyka wynika, że finansowanie KPL w trakcie przedłużonego etapu leczenia stanowi wyłączone lub niemal wyłączone obciążenie dla producenta leku (tylko w wyjątkowych przypadkach, gdy okres wymiany osocza jest szczególnie krótki, pojedyncze dawki stosowane w trakcie etapu przedłużonego leczenia, o ile zostanie ono wdrożone, mogą być finansowane przez płatnika publicznego).

Tabela 19.
Średnia liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL przyjęta w analizie

Wariant	Łączna liczba dni terapii KPL	Średnia liczba dawek KPL*	Średnia liczba finansowanych przez płatnika dawek KPL w opcji z RSS
Analiza podstawowa	■	■	■
Analiza wrażliwości	■	■	■

* Wyznaczona na podstawie liczby dni terapii KPL i danych określających stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) z badania HERCULES

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.10. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy koszty przedstawione w rozdziale 2.9 skompilowano z danymi dotyczącymi liczebności populacji docelowej i prognozowanych udziałów rozważanych opcji terapeutycznych (por. rozdz. 2.5 oraz 2.7).

W tym celu oszacowaną wielkość populacji docelowej podzielono zgodnie z prognozowanymi udziałami opcji terapeutycznych na pacjentów leczonych z zastosowaniem KPL + SoC oraz pacjentów leczonych SoC w kolejnych latach analizy. Następnie w 1. roku analizy pacjentom rozpoczynającym leczenie w tym roku naliczono koszty 1. roku leczenia odpowiednio z zastosowaniem KPL + SoC lub SoC. W 2. roku horyzontu czasowego analizy pacjentom zdiagnozowanym w roku poprzednim naliczono koszty 2. roku leczenia zgodnie ze stosowanym u nich rodzajem terapii, zaś pacjentom, którzy rozpoczęli leczenie w 2. roku analizy, przypisano koszty 1. roku leczenia, analogicznie jak w przypadku pacjentów leczonych w 1. roku analizy.

2.11. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: oszacowania wielkości populacji docelowej,
- wariant B: prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Cabliivi® w populacji docelowej,

- wariant E: ustawień modelu ekonomicznego, które generują największe zmiany wyników inkrementalnych analizy ekonomicznej w zakresie kosztów leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.

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

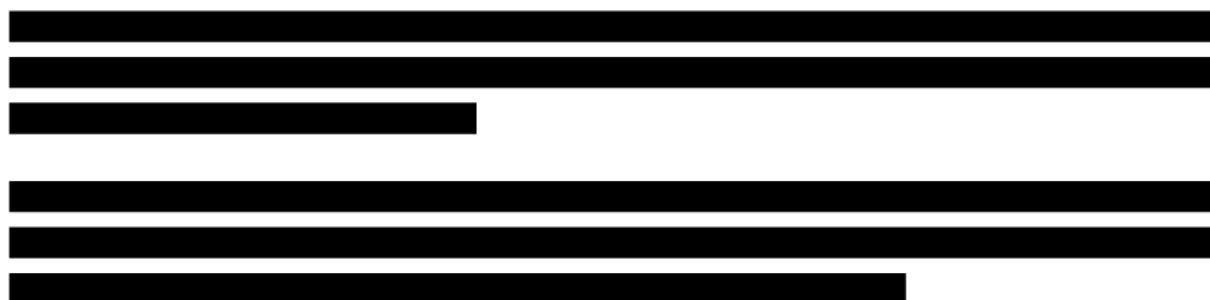
Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie

(rozdz. A.1). Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki w wariancie bez uwzględnienia RSS jako wyniki teoretyczne przedstawiono poglądowo w aneksie (rozdz. A.2) w celu spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom HTA dołączonym do wniosku refundacyjnego. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Cablivi® nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Cablivi® będzie refundowany jako terapia dodana do terapii standardowej w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)*.

3.1. Populacja docelowa



Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w obu scenariuszach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24.
Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy

Interwencja	1. rok analizy	2. rok analizy
Scenariusz istniejący		
KPL + SoC	■	■
SoC	■	■
Razem	■	■
Scenariusz nowy		
KPL + SoC	■	■
SoC	■	■
Razem	■	■

Różnice w sumie liczby pacjentów na KPL i SoC oraz liczebności populacji docelowej wynikają z zaokrągleń

3.2. Scenariusz istniejący

[REDACTED]

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem preparatu Cabliwi® w leczeniu epizodów aTTP.

Tabela 25.
Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	1. rok analizy	2. rok analizy
Koszt KPL	■	■
Koszty podania KPL*	■	■
Pozostałe koszty**	■	■
Wydatki całkowite	■	■

[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kaplacyzumabu dodanego do terapii standardowej w ramach proponowanego PL ze środków publicznych oraz przy uwzględnieniu zasad proponowanej umowy podziału ryzyka:

[REDACTED]

Tabela 26.
Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	1. rok analizy	2. rok analizy
Koszt KPL	■	■
Koszty podania KPL*	■	■
Pozostałe koszty**	■	■
Wydatki całkowite	■	■

[REDACTED]

3.4. Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii KPL + SoC w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wynosi 10,13 mln zł w 1. roku oraz 17,32 mln zł w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

Tabela 27.
Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	1. rok analizy	2. rok analizy
Koszt KPL	██████████	██████████
Koszty podania KPL*	█	█
Pozostałe koszty**	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████

3.5. Podsumowanie

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

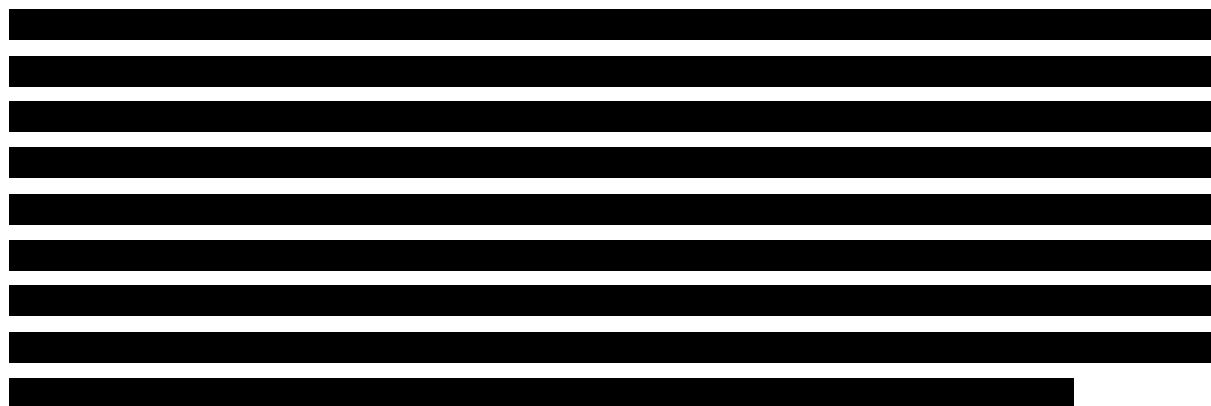
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	█	█
██████████	█	█
██████████	██████████	██████████
██████████	█	█
██████████	█	█

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z ChPL pierwszą dawkę produktu leczniczego Cablivi® podaje pracownik służby zdrowia we wstrzyknięciu dożylnym przed rozpoczęciem wymiany osocza. Kolejne dawki należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej po każdej codziennej wymianie osocza. Następnie po zakończeniu codziennej wymiany osocza, leczenie z zastosowaniem leku Cablivi® jest kontynuowane przez co najmniej 30 dni. Po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza lub pracownika służby zdrowia w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy [21]. Podawanie preparatu Cablivi® nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) i nie generuje kosztów (na pierwszym etapie leczenia preparatem Cablivi® jest podawany przez personel medyczny w ramach świadczenia związanego z PEX, następnie jest stosowany przez pacjenta samodzielnie).



Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania KPL ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię aTTP. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie aTTP będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Cablivi®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Cablivi® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu KPL zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu leczniczego Cablivi® w populacji pacjentów z epizodami aTTP.

Tabela 30.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu kaplacyzumabu (Cablivi®) ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie wyróżniano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Dostępne aktualnie leczenie epizodu aTTP obejmuje wymianę osocza, Cablivi® jest natomiast jedyną terapią lekową ściśle dedykowaną aTTP. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie KPL do terapii standardowej wiązało się z szybszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX i krótszym czasem trwania hospitalizacji, niż w przypadku stosowania samej terapii standardowej. Szybsze opanowanie epizodu aTTP wiąże się ze znaczną korzyścią dla pacjenta i ogranicza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji aTTP, w tym stanów zagrażających życiu.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych w leczeniu pacjentów z aTTP.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja KPL pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z aTTP z otrzymywanej opieki medycznej – otrzymają oni dostęp do skutecznej terapii lekowej, której stosowanie wiąże się z krótszym czasem trwania hospitalizacji oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX, a więc ze zmniejszeniem uciążliwości terapii dla pacjenta.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

[Redacted text]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text]

SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text]

WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kaplacyzumabu (Cablivi®) ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Związane jest to z tym, że leczenie z zastosowaniem KPL stanowi terapię dodaną do obecnie stosowanej standardowej praktyki klinicznej, co w oczywisty sposób implikuje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Należy jednocześnie zaznaczyć, że produkt leczniczy Cablivi® jest pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej (PEX + immunosupresja) wiązało się z istotną statystycznie szybszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX i krótszym czasem trwania hospitalizacji niż w przypadku stosowania samej terapii standardowej. Szybsze opanowanie epizodu aTTP wiąże się ze znaczną korzyścią dla pacjenta i ogranicza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji aTTP, w tym stanów zagrażających życiu.

Podkreślenia wymaga także fakt, że oszacowana liczebność populacji docelowej pozwala zakwalifikować wnioskowane wskazanie jako chorobę ultraradką, zaś specyfika tych chorób powoduje, że koszty ich leczenia najczęściej są wyższe niż w przypadku chorób populacyjnych/powszechnych. Należy zatem mieć na uwadze, że podjęcie decyzji w sprawie objęcia preparatu Cablivi® finansowaniem ze środków publicznych wymaga podejścia egalitarnego.

6. Ograniczenia

- Analiza wpływu na budżet opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej [30]. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

■ Nie zidentyfikowano polskiego źródła danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości aTTP w Polsce. W związku z tym oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Cablivi® dodanego do terapii standardowej stosowanej w leczeniu chorych z epizodami nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano zgodnie z kryteriami włączenia do programu, na podstawie

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

Zwraca uwagę jeszcze jeden aspekt oszacowania populacji docelowej: niska liczebność wnioskowanej dla preparatu Cablivi® populacji refundacyjnej, która pozwala zakwalifikować wnioskowane wskazanie jako chorobę ultraradką. Choroby ultraradkie cechują się bardzo niską chorobowością – wskazanie ultraradkie jest definiowane jako stan kliniczny występujący nie częściej niż u jednej osoby na 50 000. Przy uwzględnieniu najnowszych polskich danych demograficznych, maksymalna liczebność populacji z chorobą ultraradką w Polsce wynosi 768 osób. Populacja oszacowana dla analizowanego wskazania refundacyjnego wynosi ok. [REDACTED] pacjentów rocznie, jest więc zdecydowanie niższa od granicznej maksymalnej liczebności populacji schorzenia ultraradkiego. Powyższe oszacowania wskazują, że decyzje podejmowane w sprawie objęcia preparatu Cablivi® finansowaniem ze środków publicznych wymagają podejścia egalitarnego. Warto zaznaczyć również, że 30 kwietnia 2009 roku kaplacyzumab uzyskał status leku sierociego (desygnacja nr EU/3/09/629) [48].

[REDACTED]

Komentując wyniki niniejszego opracowania nie sposób nie odnieść się do wysokości szacowanych wydatków inkrementalnych. Leczenie z zastosowaniem KPL stanowi terapię dodaną (ang. *add-on therapy*) do obecnie stosowanej standardowej praktyki klinicznej, a czas trwania terapii KPL + SoC obejmuje okres leczenia z zastosowaniem PEX, następnie 30 dni po zakończeniu PEX i opcjonalnie do 28 kolejnych dni terapii u pacjentów, którzy wymagają przedłużonego leczenia – leczenie KPL + SoC trwa zatem co najmniej 30 dni dłużej niż w przypadku leczenia z zastosowaniem SoC. W związku z tym leczenie aTTP przy użyciu produktu leczniczego Cablivi® w oczywisty sposób implikuje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej koszty leczenia poszczególnych pacjentów wyższe, niż w przypadku chorób występujących powszechnie. Konieczność dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów sprawia, że cena leków sierocych jest bardzo wysoka. Uzasadnienie wysokich kosztów terapii można jednakże wesprzeć odwołaniem do pozaekonomicznych aspektów refundacji. Finansowanie terapii chorób rzadkich i bardzo rzadkich, także pomimo ich nieopłacalności według standardowych kryteriów oceny, jest realizacją postulatu równego dostępu do świadczeń medycznych i krokiem do zapewnienia porównywalnych standardów leczenia pacjentom z rzadko występującymi jednostkami chorobowymi i tym, u których występują bardziej powszechne schorzenia.

Ponadto należy podkreślić, że produkt leczniczy Cablivi® (kaplacyzumab) jest pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP rekomendowaną do stosowania przez wytyczne i podręczniki medyczne. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej (PEX + immunosupresja) wiązało się z istotną statystycznie szybszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX i krótszym czasem trwania hospitalizacji, niż w przypadku stosowania samej terapii standardowej. Szybsze opanowanie epizodu aTTP wiąże się ze znaczną korzyścią dla pacjenta i ogranicza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji aTTP, w tym stanów zagrażających życiu [1].

8. Bibliografia

1. ██████████ (2024) Kaplacyzumab (Cabliwi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting.
2. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ, British Committee for Standards in Haematology. (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 158(3):323–335.
3. Górska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
4. NHS. (2019) Trust Guideline for the Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in adults. Dostęp: <http://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/thrombotic-thrombocytopenic-purpura-ca2010-v9>.
5. Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zakrzepowa plamica małopłytkowa W: *Interna Szczeklika 2019 s.1910-1912 Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
6. AOTMiT. (2018) MabThera (rituximab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf.
7. Wiśniewska B. (2018) Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 9(4):306–317.
8. Zawilska K. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, zespół Moschcowitza). Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.19.3.1>. (24.7.2019).
9. AOTMiT. (2021) Analiza weryfikacyjna Nr OT.4231.34.2021 Wnioski o objęcie refundacją leku Cabliwi (caplacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/106/AWA/106_AWA_OT.4231.34.2021_Cabliwi_17.09.21_BIP.pdf (9.10.2023).
10. Miesbach W, Menne J, Bommer M, Schönemarck U, Feldkamp T, Nitschke M, Westhoff TH, Seibert FS, Woitas R, Sousa R, Wolf M, Walzer S, Schwander B. (2019) Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):260.
11. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, Maistre E de, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A, i in. (2016) Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 3(5):e237-245.
12. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 1(10):590–600.
13. Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, Mikovic D, Peyvandi F, Italian Group of TTP Investigators. (2019) Clinical and Laboratory Features of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Fourteen Years of the Milan TTP Registry. *Thromb. Haemost.* 119(5):695–704.
14. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, Kaufman R, Stowell C, Dzik W, Makar RS. (2015) Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br. J. Haematol.* 171(5):836–844.
15. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, Engelbrecht S, Polizzotto MN, Phillips LE, Wood E, Cohny S, TTP registry steering committee. (2016) Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J* 46(1):71–79.
16. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, Wynckel A, Baudel J-L, Provôt F, Pène F, Mira J-P, Presne C, Poullin P, Delmas Y, Kanouni T, i in. (2015) Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)* 94(42):e1598.
17. Béranger N, Benghezal S, Savigny S, Capdenat S, Joly BS, Coppo P, Stepanian A, Veyradier A. (2019) Loss of von Willebrand factor high-molecular-weight multimers at acute phase is associated with detectable anti-ADAMTS13 IgG and neurological symptoms in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Res.* 181:29–35.
18. Zheng XL, Wu HM, Shang D, Falls E, Skipwith CG, Cataland SR, Bennett CL, Kwaan HC. (2010) Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 95(9):1555–1562.

41. Górńska-Kosicka M. (2020) Kaplacyzumab w leczeniu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Portal hemostaza.edu.pl*.
42. Orphanet: Atypowy zespół hemolityczno mocznicowy. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=PL&type_list=DrugsSplitList&data_id=779&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Atypowy-zespe--a-hemolityczno-mocznicowy&title=Atypowy%20zesp%C3%B3c%5%82%20hemolityczno-mocznicowy&search=Drugs_Search_Disease&Chld=779&Drugs_Drugs_Search_diseaseGroup=aHUS&Drugs_Drugs_Search_diseaseType=Pat&Drugs_Drugs_Search_MrkDgs=Mrk&Drugs_Drugs_Search_GeoArea=NN (20.4.2020).
43. (2016) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776, w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/183/SRP/U_40_429_20161107_stanowisko_117_Soliris_aHUS_w_ref.pdf (29.11.2023).
44. Terlikowska K, Konieczniak K, Rymarz A, Kalicki B, Niemczyk S. (2020) Mikroangiopatie zakrzepowe. Trzy różne manifestacje zespołów zakrzepowych – etiologia, patogeneza, różnicowanie, leczenie. *Lekarz Wojskowy* 98(1):53–65.
45. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports> (29.11.2023).
46. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2019) Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 380(4):335–346.
47. (2021) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/106/AWA/106_AWA_OT.4231.34.2021_Cablivi_17.09.21_BIP.pdf.
48. EMA. Orphan designation (EU/3/09/629). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309629> (29.11.2023).
49. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (29.11.2023).
50. (2018) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. MabThera (rituximab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf (29.11.2023).
51. (2020) Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT.
52. Górńska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
53. Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/ORP/U_33_323_180903_opinia_232_Mabthera_plamica_RDTL.pdf (20.4.2020).
54. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, Girma J-P, Azoulay E, Brun-Buisson C, Fakhouri F, Mira J-P, Oksenhendler E, Poullin P, Rondeau E, Schleinitz N, i in. (2007) Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 109(7):2815–2822.
55. Coppo P, Veyradier A. (2012) Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med* 41(3 Pt 2):e163-176.
56. Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zakrzepowa plamica małopłytkowa *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
57. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (29.11.2023).
58. Wiśniewska B. (2018) Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 9(4):306–317.
59. Mazur K, Kanik A, Kozłowska J, Bartosik-Psujek H, Gala-Błądzińska A. (2017) Zastosowanie plazmaferezy w praktyce klinicznej. Podsumowanie doświadczeń własnych w świetle aktualnych wytycznych. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 21(1):1–6.
60. Ministerstwo Zdrowia. (2018) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski. Dostęp: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/06/17_polska.pdf (29.11.2023).
61. Schönermarck U, Ries W, Schröppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V, Mitzner S, Basara N, Starck M, Schmidbauer D, Mellmann A, Dittmer R, Jeglitsch M, Haas CS. (2020) Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J* 13(2):208–216.

62. Mörtzell M, Berlin G, Nilsson T, Axelsson CG, Efvergren M, Audzijoni J, Griskevicius A, Ptak J, Blaha M, Tomsova H, Liunbruno GM, Centoni P, Newman E, Eloot S, Dhondt A, i in. (2011) Analyses of data of patients with Thrombotic Microangiopathy in the WAA registry. *Transfus. Apher. Sci.* 45(2):125–131.

9. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	11
Tabela 2.	Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej (prognoza na rok 2024) ...	12
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	18
Tabela 4.	Zapadalność na aTTP na podstawie danych zagranicznych.....	22
Tabela 5.	Liczba pacjentów z epizodem aTTP w ciągu roku na podstawie zapadalności aTTP	22
Tabela 6.	Liczba pacjentów z epizodem TTP w ciągu roku na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych.....	23
	24
	24
	25
	25
	26
	28
	29
	29
	31
	31
Tabela 17.	Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	32
	32
Tabela 19.	Średnia liczba dni terapii KPL i liczba dawek KPL przyjęta w analizie	33
	34
Tabela 21.	Całkowite roczne koszty leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji w przeliczeniu na pacjenta – analiza podstawowa.....	35
	37
	37
Tabela 24.	Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.....	40
Tabela 25.	Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	41
Tabela 26.	Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS.....	41
Tabela 27.	Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	42
	42
	42
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu kaplacyzumabu (Cablivi®) ze środków publicznych.....	44
Tabela 31.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet.....	58
Tabela 32.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	60
Tabela 33.	Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS [zł]	61
	62
Tabela 35.	Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS	63

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

Tabela 31.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 3	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2 oraz 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1.3
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2 oraz A.2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3 oraz 1.5

Wymaganie	Rozdział	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3 oraz A.1.2
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3 oraz A.1.2
§ 7		
W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy, o których mowa w § 1, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach, o których mowa w § 5 i § 6.	Rozdz. 1.3	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8	
2. 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. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 32.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		1. rok analizy	2. rok analizy	
Oszacowanie wielkości populacji docelowej	Wariant A0	■	■	Rozdz. 2.5
	Wariant A1	■	■	
	Wariant A2	■	■	
Udziały opcji terapeutycznych	Wariant B0	■	■	Rozdz. 2.6
	Wariant B1	■	■	
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		1. rok analizy	2. rok analizy	
Ustawienia modelu, które generują największe zmiany wyników analizy ekonomicznej w horyzoncie 2-letnim	Wariant E0	Podstawowe ustawienia przyjęte w analizie ekonomicznej		Dane dotyczące kosztów leczenia pacjentów z aTTP zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego. Uwzględnienie w obliczeniach ustawień modelu ekonomicznego generujących największe zmiany wyników, pozwala na zbadanie zakresu zmienności wyników BIA, wynikającego z metodyki i założeń przyjętych w analizie ekonomicznej.
	Wariant E1	[Redacted]		
	Wariant E2	[Redacted]		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 33.
Wyniki analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS [zł]

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Analiza podstawowa	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C1	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E1	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E2	Wydatki na KPL	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

A.1.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

A.2. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

A.2.1. Scenariusz nowy

[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 text block]

A.2.2. Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii KPL + SoC w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wynosi 23,19 mln zł w 1. roku oraz 39,95 mln zł w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

Tabela 35.
Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	1. rok analizy	2. rok analizy
Wydatki całkowite	23 186 568 zł	39 948 140 zł

* koszty podania KPL uwzględnione zostały w hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu aTTP,

** koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej obejmujące: koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania pacjentów, hospitalizacji, plazmaferez, leczenia immunosupresyjnego, leczenia powikłań długoterminowych w remisji oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

A.2.3. Analiza wrażliwości

Tabela 36.
Wyniki analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Analiza podstawowa	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	27 301 376	45 240 667	23 186 568	39 948 140
A1	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	14 537 547	24 107 130	12 346 478	21 287 125
A2	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	32 086 991	52 833 283	27 250 905	46 648 748
B1	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	38 894 660	45 433 415	34 779 853	40 140 888
C1	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	27 500 340	45 580 155	23 385 533	40 287 627
D1	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	29 289 618	48 685 149	25 174 811	43 392 622
E1	Wydatki na KPL				
	Wydatki całkowite	27 429 824	45 304 416	23 026 948	39 661 484
E2	Wydatki na KPL				

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
	Wydatki całkowite	27 870 986	47 300 484	23 834 673	42 226 123

A.3. Populacja docelowa

A.3.1. Strategie wyszukiwania

Ocena skali chorobowości i zapadalności na aTTP w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej. Przeszukana została baza PubMed [49] (w tym MEDLINE). Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 37, Tabela 38). Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania zagranicznych danych epidemiologicznych – PubMed

Lp.	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	(epidemiol* OR epidemiology OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR population OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden)	9 073 203
#3	Filtr: ("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	x
#4	#1 AND #2 AND #3	965
Data przeszukania: 2 listopada 2023		

Dokonano zawężenia do prac opublikowanych po 2009 roku, tj. z ostatnich 10 lat.

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania polskich danych epidemiologicznych – PubMed

Lp.	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	(epidemiol* OR epidemiology OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR population OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden)	9 073 203
#3	Poland OR Polish	449 041
#4	#1 AND #2 AND #3	11
Data przeszukania: 2 listopada 2023		

A.3.2. Dane zagraniczne

A.3.2.1 CHOROBOWOŚĆ

Dane zgromadzone w latach 1999–2013 we francuskim rejestrze pacjentów z mikroangiopatiami zakrzepowymi [11] wskazują, że chorobowość TTP wśród dorosłych osiąga wartość 13 przypadków na 1 mln dorosłych z populacji ogólnej. Parametr ten określa liczbę osób w danym roku, u których wystąpił epizod TTP (w tym roku lub w latach wcześniejszych). Na podstawie danych z ww. rejestru przyjęto, że pacjenci z aTTP (tj. postacią autoimmunologiczną choroby lub nabytą o nieznanym przyczynie) stanowią około 97% spośród pacjentów z TTP. W związku z powyższym chorobowość aTTP wśród dorosłych oszacowano na 12,6 przypadku na 1 mln osób.

Podsumowanie wskaźników chorobowości dla aTTP przedstawiono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Częstość występowania aTTP w populacji dorosłych

Publikacja	Kraj	Okres badania	Chorobowość TTP	% aTTP wśród TTP	Chorobowość aTTP wśród dorosłych
Mariotte 2016 [11]	Francja	1999–2013	0,0013%	97,28%	12,61 mln
Pascual-Izquierdo 2021 [34], Mingot-Castellano 2023 [35]	Hiszpania	2015-2017			21,44 / 1 mln
Merlen 2022 [38]	Kanada	2012-2019			4,3 / 1 mln

A.3.2.2 ZAPADALNOŚĆ

W trakcie przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono dane dotyczące zapadalności na aTTP oraz zapadalności TTP. Odnaleziono publikacje opisywały dane z rejestrów krajowych i lokalnych oraz dane z badań obserwacyjnych (konsekwentni pacjenci zgłaszani do ośrodków). Podsumowanie odnalezionych wskaźników zapadalności dla aTTP przedstawiono poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Współczynniki zapadalności dla TTP

Publikacja	Kraj	Rok	Opis	Współczynnik zapadalności na 1 mln osób				
				Ogółem	Dorośli	Dzieci	Kobiety	Mężczyźni
Adeyemi 2022 [33]	USA	2015-2019	aTTP, rejestracja w bazie	3,43	-	-	-	-
			aTTP, dowolny epizod	1,81	-	-	-	-
	Hiszpania	2015-2017	aTTP, ogółem epizody	3,93	-	-	-	-
			aTTP, pierwsze epizody	2,67	-	-	-	-

Publikacja	Kraj	Rok	Opis	Współczynnik zapadalności na 1 mln osób				
				Ogółem	Dorośli	Dzieci	Kobiety	Mężczyźni
Pascual-Izquierdo 2021 [34], Mingot-Castellano 2023 [35]			aTTP, kolejne epizody	1,26	-	-	-	-
Mancini 2022 [36]	Włochy	2014-2016	aTTP, dowolny epizod	2,34	-	-	-	-
Merlen 2022 [38]	Kanada	2012-2019	TTP, rejestracja w rejestrze, pierwszy epizod	1,8	-	-	2,2	1,5
Miesbach 2019 [10]	Niemcy	2014-2016	TTP, pierwszy epizod	1,47	1,7	-	-	-
			TTP, dowolny epizod	2,10	2,42	-	-	-
Reese 2013 [39]	Oklahoma, USA	1996-2012	TTP, pierwszy epizod, o ile podjęto decyzję o wykonaniu PEX	1,78	2,35	0,098	2,71	0,84
Page 2017 [12]		1996-2015	TTP, dowolny epizod	3,10	-	-	-	-

A.3.3. Dane polskie

A.3.3.1 DANE LITERATUROWE

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono danych polskich, które pozwoliłyby na określenie epidemiologii aTTP lub TTP. Wszystkie odnalezione dane uzyskano w wyniku niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

Zgodnie z opinią dr hab. n. med. Marka Husa zawartą w opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera® (rytuksymab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) opublikowanym na stronie AOTMiT [50], roczna liczba pacjentów z TTP w Polsce wynosi 10–50 osób. Biorąc pod uwagę, że aTTP stanowi około 97% przypadków TTP i występuje głównie u dorosłych [50], zapadalność dla aTTP, odpowiadająca podanemu oszacowaniu liczby chorych z TTP w Polsce, oszacowano na 0,3-1,5 przypadku na 1 mln dorosłych z populacji ogólnej.

Z kolei prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak (Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie) oraz prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) powołali się w ww. opracowaniu na częstość zachorowań na TTP przedstawianą w piśmiennictwie zagranicznym, określaną na 3,7-11 przypadków na 1 mln w skali roku. Natomiast prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) podała, że występowanie TTP szacuje się na 2 przypadki na 1 mln osób (dzieci

i dorosłych) z populacji ogólnej, z czego u 10% nie udaje się osiągnąć efektu leczenia, a u 30% dochodzi do nawrotu choroby.

Na stronach AOTMiT odnaleziono również opracowanie przeprowadzone dla Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej [51]. W opracowaniu tym zacytowano dane wskazane w analizie dla leku MabThera.

Jednocześnie pierwotnie opracowana analiza wpływu na budżet dla produktu Cablivi została oceniona przez AOTMiT w 2021 roku [47]. W analizie weryfikacyjnej Agencji wskazano dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej pozyskane z AOTMiT zawierających dane NFZ, które przedstawiono poniżej.

Tabela 41.
Dane NFZ cytowane w AWA Cablivi

Rok	Łączna liczba unikalnych numerów PESEL w Polsce z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 M.31.1 (główne lub współistniejące)	Łączna liczba unikalnych numerów PESEL w Polsce z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 M.31.1 (główne lub współistniejące), u których przeprowadzono procedurę plazmaferezy
2018	306	19
2019	296	12
2020	249	13

W cytowanym opracowaniu wskazano również europejskie dane dotyczące zapadalności aTTP. Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk-Rybak w Europie zapadalność aTTP wynosi 2-6 / 1 mln/rok.

Jednocześnie należy podkreślić, że oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzone w pierwotnej analizie wpływu na budżet Cablivi zostało uznane przez AOTMiT za wystarczająco wiarygodne.

W publikacji Górską-Kosicka 2016 [52] podano, że aTTP występuje z częstością 4–6 przypadków na 1 mln osób na rok. Podkreślić należy, że z wyjątkiem ww. opinii dr hab. n. med. Marka Husa podane wartości zapadalności dla aTTP najpewniej zostały zaczerpnięte z literatury zagranicznej.

Najczęściej chorują osoby pomiędzy 30. a 40. rokiem życia, kobiety nieco częściej niż mężczyźni (w stosunku 2–3:1) [52]. W opinii Rady Przejrzystości do zlecenia nr 161/2018 [53] podano, że śmiertelność TTP w nieleczonych przypadkach sięga 90%, natomiast wprowadzenie do leczenia PEX zmniejsza ją do 10-20%. Częstość nawrotów TTP wynosi ok. 15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty dotyczą około 20–40% pacjentów z aTTP i zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anti-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji. Oporność na leczenie pojawia się natomiast u około 10–42% chorych [54–56].

Odnalezione dane epidemiologiczne dla TTP w zakresie zapadalności podane w polskich opracowaniach przedstawiono poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności aTTP

	Źródło	Rodzaj TTP	Wartość
Opracowanie AOTMiT [50]	dr hab. n. med. Marek Hus	TTP ogółem	10-50 pacjentów rocznie
	prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak oraz prof. dr hab. Jan Styczyński	TTP ogółem	3,7–11 przypadków TTP / 1 mln osób / rok
	prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak	TTP ogółem	2 przypadki / 1 mln dzieci i dorosłych / rok
	Górska-Kosicka 2016 [52]	aTTP (utożsamiona z iTTP)	4–6 przypadków / 1 mln osób / rok

iTTP – immunologiczna TTP

A.3.3.2 DANE DOTYCZĄCE ZUŻYCIA PLAZMAFEREZ

Standardowe postępowanie terapeutyczne w leczeniu aTTP obejmuje wykonanie plazmaferezy. W związku z tym w celu oszacowania liczby epizodów aTTP w Polsce przeanalizowano dane prezentowane na portalu Statystyki NFZ [57] dotyczące świadczeń związanych z wykonaniem plazmaferezy leczniczej bądź plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją. W latach 2016–2018 świadczenia te zostały rozliczone odpowiednio u niecałego tysiąca rocznie. Należy jednak podkreślić, że aTTP nie jest jedynym, ani głównym wskazaniem, w którym wykonuje się zabiegi PEX. Dane odnalezione w rozważanym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem plazmaferezy

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją – 1b – Katalog świadczeń odrębnych							
Liczba pacjentów	9	12	6	10	6	9	5
Liczba hospitalizacji	12	14	11	48	21	33	19
Współczynnik rehospitalizacji	1,33	1,17	1,83	4,8	3,5	3,67	3,80
Plazmafereza lecznicza – 1c – Katalog świadczeń do sumowania							
Liczba pacjentów	772	879	911	940	753	742	950
Liczba hospitalizacji	892	1 005	1 047	1 072	847	836	1 029
Współczynnik rehospitalizacji	1,16	1,14	1,15	1,14	1,12	1,13	1,08
Razem							
Liczba pacjentów	781	891	917	950	759	751	955
Liczba hospitalizacji	904	1 019	1 058	1 120	868	869	1 048
Współczynnik rehospitalizacji	1,16	1,14	1,15	1,18	1,14	1,16	1,10

Dane polskie odnośnie do liczby przeprowadzonych plazmaferez odnaleziono również w publikacjach Wiśniewska 2018 [58] i Mazur 2017 [59]. W pierwszej z prac zawarto informacje dotyczące pacjentów poddanych plazmaferezie w latach 2016–2017 w Zakładzie Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Z opublikowanych danych wynika, że w analizowanym horyzoncie czasowym wykonano 370 zabiegów plazmaferezy u 34 pacjentów. W badanej grupie aTTP odnotowano u 9 pacjentów, u których wykonano 278 zabiegów plazmaferezy (od 3–50 zabiegów na pacjenta z aTTP). Oznacza to, że pacjenci z aTTP stanowili około 26% spośród pacjentów, u których wykonano plazmaferezę w tym ośrodku, natomiast zabiegi plazmaferezy z powodu aTTP stanowiły około 75% wszystkich wykonanych tam zabiegów plazmaferezy [58].

Odmienne dane w zakresie częstotliwości wykonywania plazmaferez w leczeniu TTP raportowano w Ośrodku Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie. W pracy Mazur 2017 [59] wskazano, że w okresie od marca 2016 roku do czerwca 2016 roku wykonano tam łącznie 380 zabiegów plazmaferezy u 82 pacjentów. W tej grupie chorych leczenie z powodu TTP otrzymał 1 pacjent (nie raportowano liczby plazmaferez wykonanych z powodu TTP).

Z danych opublikowanych w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych na stronie Ministerstwa Zdrowia [60] wynika, że liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem plazmaferezy różni się pomiędzy poszczególnymi województwami. Biorąc pod uwagę specyfikę ww. ośrodków również udziały wskazań terapeutycznych, w których stosowano plazmaferezę, mogą być odmienne. W związku z powyższym uznano, że oba odnalezione badania oparte na danych z polskich ośrodków leczenia z zastosowaniem plazmaferezy (Wiśniewska 2017 [58] oraz Mazur 2017 [59]) nie są reprezentatywne dla populacji pacjentów z aTTP w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

