

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	6
2.	INDEKS SKRÓTÓW	7
3.	STRESZCZENIE	8
4.	ANALIZA EKONOMICZNA ROMIPLOSTYMU W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ	11
4.1.	Metodyka	11
4.1.1.	Cel analizy	11
4.1.2.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
4.1.3.	Zdefiniowanie strategii analitycznej	15
4.1.4.	Perspektywa	16
4.1.5.	Horyzont czasowy	16
4.1.6.	Dyskontowanie	16
4.1.7.	Technika analityczna	16
4.2.	Model decyzyjny	17
4.2.1.	Opis modelu	17
4.2.2.	Założenia modelu	20
4.2.1.	Parametry modelu	24
4.2.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	24
4.2.1.2.	Dane dotyczące skuteczności klinicznej (prawdopodobieństwa zdarzeń)	25
4.2.1.3.	Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	35
4.2.1.4.	Współczynnik <i>compliance</i>	61
4.2.1.5.	Użyteczności	61
4.3.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	63
4.3.1.	Perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia	63
4.3.1.1.	ROM <i>versus</i> leczenie standardowe	63
4.3.1.2.	ROM <i>versus</i> ELT	65
4.3.2.	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	67
4.3.2.1.	ROM <i>versus</i> leczenie standardowe	67
4.3.2.2.	ROM <i>versus</i> ELT	69
4.4.	Wyniki analizy koszty-użyteczność	71
4.4.1.	Analiza podstawowa	71
4.4.1.1.	Perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia	71
4.4.1.2.	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	73
4.4.2.	Analiza wrażliwości	74
4.4.2.1.	Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości	74
4.4.2.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	76
4.4.3.	Analiza scenariuszy skrajnych	91

4.4.3.1.	Założenia analizy scenariuszy skrajnych	91
4.4.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	91
4.5.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	97
4.5.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	97
4.5.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	99
4.5.2.	Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	100
4.6.	Przegląd użyteczności	106
4.6.1.	Strategie wyszukiwania użyteczności	106
4.6.2.	Diagram wyszukiwania użyteczności	107
4.6.3.	Charakterystyka zidentyfikowanych badań użyteczności.....	108
4.7.	Ograniczenia analizy	108
4.8.	Dyskusja	109
4.9.	Wnioski końcowe	113
5.	ZAŁĄCZNIK	115
5.1.	Wzór ankiety	115
5.2.	Preparaty lecznicze stosowane najczęściej w ITP w Polsce – wyniki badania PLATE.....	117
5.3.	Dawkowanie produktu Nplate®	118
5.4.	Dawkowanie immunoglobulin dożylnych.....	119
5.4.1.	Dawkowanie IVIg na podstawie wytycznych <i>Provan 2010</i> [66]	119
5.4.2.	Dawkowanie IVIg na podstawie ChPL.....	119
5.5.	Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych	120
6.	SPIS TABEL	122
7.	SPIS WYKRESÓW	126
8.	SPIS RYSUNKÓW.....	127
9.	PIŚMIENNICTWO	128

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA w 2009 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lista osób zaangażowanych w aktualizację raportu HTA w 2011/2012 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 18 kwietnia 2012 r.

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

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DDD	definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GI	krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal hemorrhage</i>)
ICH	krwotok śródmózgowy (ang. <i>intracranial haemorrhage</i>)
IVIg	Immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
ITP	przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
<i>i.v.</i>	dożylny (ang. <i>intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LS	leczenie standardowe
m. c.	masa ciała
MMF	mykofenolan mofetylu
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
PLT	płytki krwi
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
ROM	romiplostym
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
µg	mikrogram
µl	mikrolitr

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, ang. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) z zastosowaniem romiplostymu (produktu leczniczego Nplate®) w ramach programu lekowego u pacjentów, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania romiplostymu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wykonano w ramach analizy typu koszty-użyteczność (CUA; ang. *Cost-Utility Analysis*). W celu przeprowadzenia analizy posłużono się modelem Markowa [79] *Economic Model (Based Upon Irish Data)* [79] skonstruowanym w programie Excel®.

Analizę CUA przeprowadzono dla porównania trzech algorytmów postępowania terapeutycznego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, obejmujących schemat leczenia standardowego (z opcjami terapeutycznymi oraz kolejnością ich stosowania jak najbardziej zbliżoną do polskiej praktyki klinicznej: rytuksymab, leki immunosupresyjne, danazol, alkaloidy *Vinca*), romiplostym, poprzedzający schemat leczenia standardowego oraz eltrombopag poprzedzający schemat leczenia standardowego. Zgodnie z art. 25 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [82], w analizie rozważono założenie, że eltrombopag jest możliwą do

niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Amgen Sp. z o.o.

zastosowania technologią alternatywną do romiplostymu.

W celu obliczenia kosztów całkowitych stosowanych terapii w analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). W analizie CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem romiplostymu. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań wykorzystanych w modelu [79].

W celu oceny stabilności wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych dla rozważanej populacji chorych z ITP.

Wyniki analizy koszty-użyteczność

Perspektywa NFZ

Wprowadzenie do standardowego schematu leczenia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną romiplostymu w porównaniu ze

standardowym schematem leczenia (obejmującym leczenie z udziałem rytuksymabu, leków immunosupresyjnych, danazolu, alkaloidów *Vinca*) jest mniej kosztowną opcją terapeutyczną oraz

jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lata życia skorygowanych o jakość zarówno w populacji pacjentów bez splenektomii jak i w populacji pacjentów po splenektomii – **romiplostym terapia dominująca.**

Wprowadzenie do standardowego schematu leczenia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną romiplostymu w porównaniu z wprowadzeniem eltrombopagu do standardowego schematu leczenia (obejmującego leczenie z udziałem rytuksymabu, leków immunosupresyjnych, danazolu, alkaloidów *Vinca*) jest mniej kosztowną opcją terapeutyczną oraz jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość zarówno w populacji pacjentów bez splenektomii jak i w populacji pacjentów po splenektomii – **romiplostym terapia dominująca.**

Perspektywa wspólna (NFZ i pacjent)

Wprowadzenie do standardowego schematu leczenia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną romiplostymu w porównaniu ze

Wnioski końcowe

Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą rzadką, której celem leczenia jest ochronienie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.

Utworzenie programu lekowego dla romiplostymu umożliwi chorym z ITP dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która znacznie poprawi jakość życia pacjentów.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że romiplostym stosowany będzie u pacjentów z przewlekłą postacią ITP, u których dostępne alternatywne metody leczenia okazały się nieskuteczne. W związku z powyższym refundacja produktu Nplate[®], przyniosłaby korzyść tej grupie pacjentów, dla których nie ma obecnie innej skutecznej opcji terapeutycznej, stanowiąc jednocześnie odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby chorych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej romiplostym można uznać za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z ITP, a zarazem lekiem bezpiecznym oraz

standardowym schematem leczenia (obejmującym leczenie z udziałem rytuksymabu, leków immunosupresyjnych, danazolu, alkaloidów *Vinca*) jest mniej kosztowną opcją terapeutyczną oraz jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość zarówno w populacji pacjentów bez splenektomii jak i w populacji pacjentów po splenektomii – **romiplostym terapia dominująca.**

Wprowadzenie do standardowego schematu leczenia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną romiplostymu w porównaniu z wprowadzeniem eltrombopagu do standardowego schematu leczenia (obejmującego leczenie z udziałem rytuksymabu, leków immunosupresyjnych, danazolu, alkaloidów *Vinca*) jest mniej kosztowną opcją terapeutyczną oraz jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość zarówno w populacji pacjentów bez splenektomii jak i w populacji pacjentów po splenektomii – **romiplostym terapia dominująca.**

dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów. Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej romiplostymu z eltrombopagiem potwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem oraz dłuższy czas utrzymywania się tej odpowiedzi wśród osób przyjmujących romiplostym. Romiplostym stanowi terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z terapią standardową. Uzyskane wyniki wykazały istotnie wyższą korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania romiplostymu niemal w każdym z analizowanych punktów końcowych. Ponadto romiplostym okazał się najtańszą spośród analizowanych opcji terapeutycznych

Leki stosowane obecnie, nie są przeznaczone do leczenia choroby przewlekłej, część z nich nie ma wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych do leczenia ITP, natomiast wyniki badań dotyczące drugiego agonisty receptora trombopoetyny (Revolade[®]) są wątpliwe.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu Nplate[®] umożliwi chorym z przewlekłą

pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich

przeciwwskazana dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

4. ANALIZA EKONOMICZNA ROMIPLOSTYMU W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności romiplostymu (produktu leczniczego Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) z zastosowaniem romiplostymu (produkt Nplate®) wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W celu przeprowadzenia analizy, wykorzystano model Markowa [72], który dostosowano do warunków polskich. Opracowany model zestawia koszty oraz efekty zdrowotne dla zdefiniowanej poniżej interwencji oraz komparatorów.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [42]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

W niniejszej analizie (zgodnie z modelem dostarczonym przez producenta leku) przedstawiono trzy porównywane algorytmy postępowania leczniczego:

- a. Standardowa ścieżka terapeutyczna (z opcjami terapeutycznymi oraz kolejnością ich stosowania jak najbardziej zbliżoną do polskiej praktyki klinicznej);
- b. Romiplostym poprzedzający schemat ścieżki terapeutycznej, oraz
- c. Eltrombopag poprzedzający schemat ścieżki terapeutycznej.

Populacja (P)

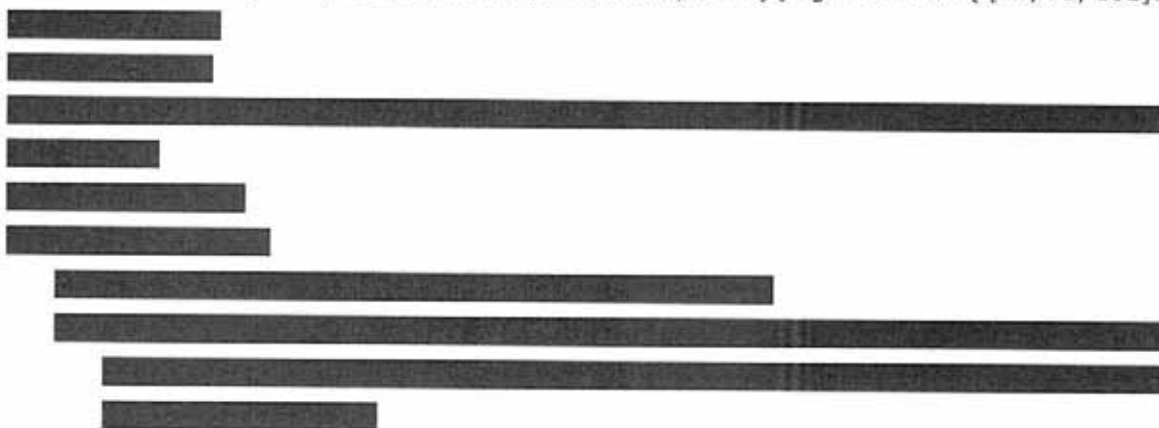
Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz dorośli pacjenci, u których nie wykonano splenektomii, i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt Nplate® [15]) oraz z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [42].

Interwencja (I)

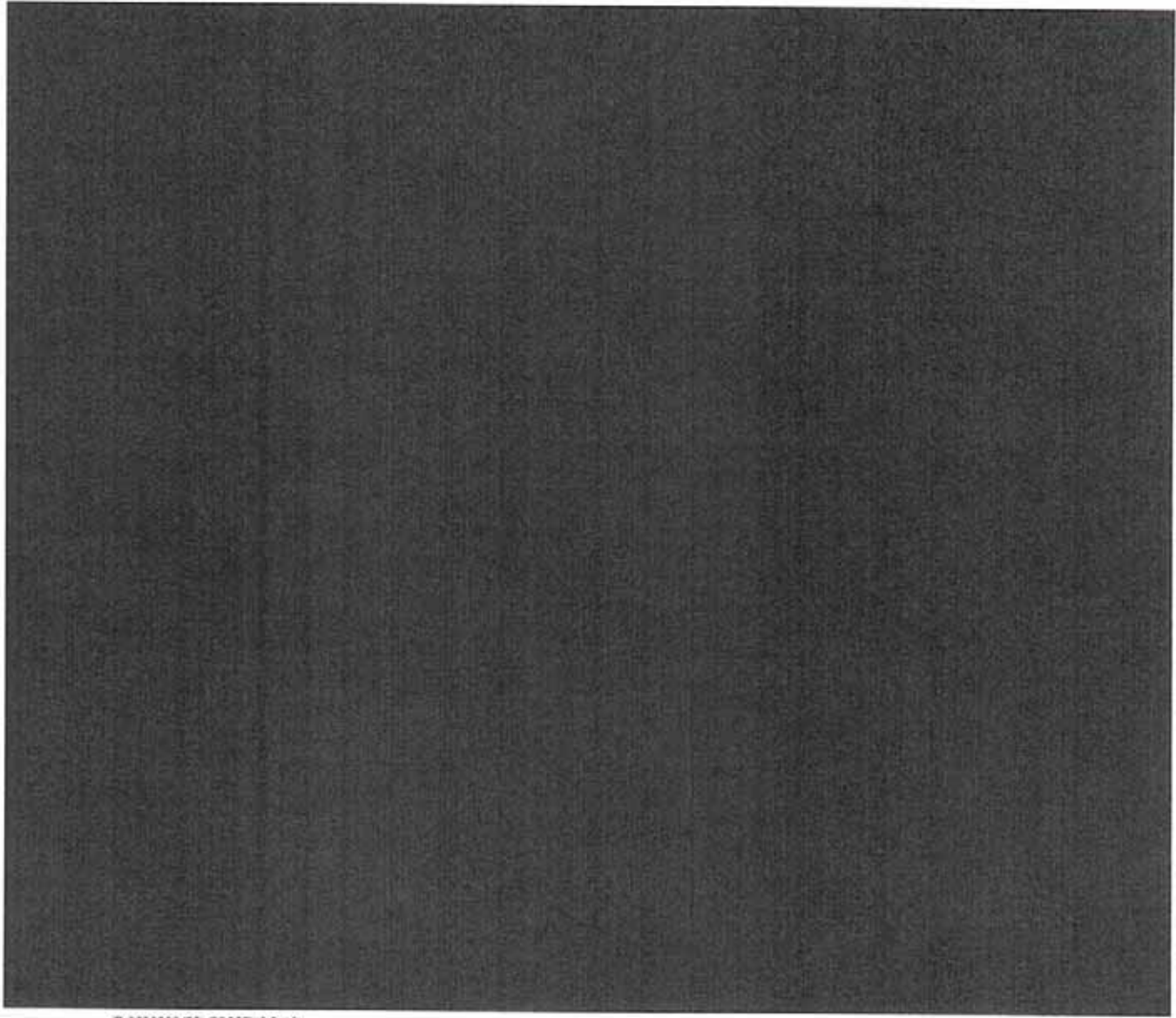

Ocenianą interwencją jest terapia romiplostymem podawanym w formie wstrzyknięć podskórnych raz w tygodniu, w dawce początkowej leku wynoszącej 1 µg/kg masy ciała (m. c.). Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosować przez zwiększanie jej o 1 µg/kg m. c. do czasu, kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki) [15]. Tygodniowe zużycie romiplostymu dla pacjentów po zabiegu usunięcia śledziony oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu splenektomii, oszacowano na poziomie jednej fiołki zawierającej 250 µg.

Poniżej (patrz również Rysunek 1) przedstawiono algorytm postępowania leczniczego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w przypadku zastosowania produktu leczniczego Nplate®, jako pierwszej ścieżki leczenia ITP, u chorych, u których początkowe leczenie nie doprowadziło do trwałego zwiększenia liczby płytek krwi zapewniającego hemostazę [72, 79, 102]:



W ścieżce terapeutycznej nie uwzględniono substancji czynnej dapson, ponieważ lek ten nie jest dostępny w Polsce. Jak przedstawiono poniżej (Rysunek 1) dostępna ścieżka terapeutyczna dla pacjentów z ITP uwzględnia schematy leczenia aktywnego oraz terapii





komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

W leczeniu dorosłych pacjentów z ITP po splenektomii albo u pacjentów z przeciwwskazaniem do splenektomii stosuje się leki o różnych mechanizmach działania. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność leków stosowanych w leczeniu drugiego rzutu ITP. O wyborze metody leczenia decyduje lekarz, kierując

się m.in. obecnością innych chorób, obrazem klinicznym, preferencjami oraz oczekiwaniami pacjenta, jak również dostępnością leczenia [102]. W Polsce stosuje się następujące leki: rytuksymab, danazol, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu (patrz załącznik 5.2). Ponadto, w krwawieniach zagrażających życiu stosowane są: dożylna immunoglobulina, duże dawki metyloprednizolonu, przetoczenia koncentratu płytek, rekombinowany czynnik VII. W najbardziej opornych przypadkach stosowane jest skojarzone leczenie immunosupresyjne: () oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Natomiast zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi postępowania klinicznego opcją najskuteczniejszą, jak również rekomendowaną jest zastosowanie leczenia z udziałem agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag) [102]. Romiplostym oraz eltrombopag są zalecane do stosowania zarówno u pacjentów, u których wykonano splenektomię, jak również u pacjentów, u których nie wykonano tego zabiegu czy u pacjentów opornych na zastosowane wcześniej metody leczenia (poziom dowodu A, klasa Ib). Romiplostym jest zatem lekiem wysoce skutecznym w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem ITP po niepowodzeniu terapii pierwszego i drugiego rzutu. Nie można zatem mówić o jego zastąpieniu przez interwencję alternatywną, lecz o postępie w leczeniu oraz nowych możliwościach terapeutycznych z udziałem ww. leku.

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat aktualnych polskich i zagranicznych standardów leczenia omawianej jednostki chorobowej [66, 102] oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTM za potencjalny komparator dla ocenianej interwencji można uznać terapię standardową. Leczenie standardowe (LS), w skład którego wchodzi m.in.: leczenie *Watchful Waiting* (monitorowanie stanu pacjenta bez leczenia aktywnego lub w razie potrzeby terapia *Watch&Rescue* obejmująca zastosowanie immunoglobulin IVIg, dożylnych glikokortykosteroidów) oraz terapia aktywna ()

() która jest powszechnie stosowaną praktyką w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również u pacjentów, u których nie wykonano zabiegu splenektomii. Spośród prezentowanych leków tylko agoniści receptora trombopoetyny oraz azatiopryna mają rejestrację do leczenia ITP.

Na podstawie danych zebranych w poradniach i oddziałach hematologicznych w Polsce prowadzących pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (w ramach projektu badawczego PLATE „Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Płamicy Małopłytkowej w Polsce”), postępowanie lecznicze uwzględnione w ramieniu komparatora obejmuje leki najczęściej stosowane w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (patrz Tabela 94) [65, 101].

Natomiast, biorąc pod uwagę art. 25 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [82] zasadnym jest przeprowadzenie dodatkowego porównania romiplostymu z eltrombopagiem, jako możliwej do zastosowania w rozważanej populacji procedury medycznej.

A zatem, wybranym komparatorem dla romiplostymu jest również eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) - niebiałkowy agonista receptora trombopoetyny przyjmowany w postaci doustnych tabletek o zalecanej dawce początkowej wynoszącej 50 mg/dobę, nie znajdujący się

obecnie na wykazie leków refundowanych. W analizie założono, że obydwie substancje będą podlegać refundacji.

W związku z powyższym, terapia standardowa oraz eltrombopag stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla ocenianej przez nas interwencji. Przeprowadzone porównania zgodne są z wymogami AOTM oraz ustawą refundacyjną.

Dwie ścieżki terapeutyczne w ramieniu komparatora obejmują postępowanie terapeutyczne takie jak w ramieniu interwencji:

- z wyłączeniem romiplostymu;
- z zastąpieniem romiplostymu eltrombopagiem.

Pacjenci rozpoczynają terapię od schematu [REDAKTOWANE] o kolejnych rzutów leczenia (zgodnie z kolejnością przedstawioną na Rysunku 1).

Efekty zdrowotne (O)

Przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*).

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy dodaniu do schematu leczenia standardowego (z odpowiednimi opcjami postępowania terapeutycznego oraz kolejnością ich stosowania) romiplostymu (produktu Nplate®).

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejszą analizę koszty-użyteczność opracowano w oparciu o model [REDAKTOWANE] oraz wcześniej wykonaną analizę efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [42].

4.1.4. Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń gwarantowanych w ramach programu lekowego. Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta).

4.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter ITP w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (obejmujący okres od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci pacjenta), który jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Zgodnie z opiniami ekspertów istotne decyzje terapeutyczne powiązane są z dożywotnim horyzontem czasowym. Ponadto porównywane technologie mają różny wpływ na wystąpienie krwawień mogących prowadzić do śmierci, tak więc zasadne jest rozpatrywanie dożywotniego horyzontu czasowego.

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania romiplostym *versus* leczenie standardowe, romiplostym *versus* eltrombopag w populacji chorych z ITP przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR);
- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono dla porównania trzech algorytmów postępowania terapeutycznego: standardowej ścieżki terapeutycznej, obejmującej rytuksymab, immunosupresanty, danazol oraz alkaloidy *Vinca* rozdzielone okresami stosowania terapii *Watchful Waiting* oraz ścieżki terapeutycznej, w której przed lekami terapii standardowej stosowany jest romiplostym (Nplate®) lub eltrombopag (Revolade®).

W analizie wykorzystano wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej ocenianych interwencji [42] [79, 80] oraz polskie dane kosztowe. Ponadto dodatkowe informacje niezbędne do wykorzystania w analizie zaczerpnięto z odnalezionych randomizowanych badań klinicznych (RCT), polskiej i zagranicznej literatury medycznej, materiałów dostarczonych przez firmę *Amgen*, a także opierano się na opinii ekspertów.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy skrajnych.

Protokół analizy ekonomicznej był konsultowany z ekspertem medycznym. Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało od warunków rzeczywistej praktyki.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, wprowadzając skrajne wartości parametrów i testując powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu równoważnych danych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania romiplostymu (produktu *Nplate*[®]) w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (Rozdział 4.5). Strategię wyszukiwania oraz odnalezione w wyniku wyszukiwania analizy farmakoekonomiczne przedstawiono w rozdziale 4.5.1 oraz 4.5.2.

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

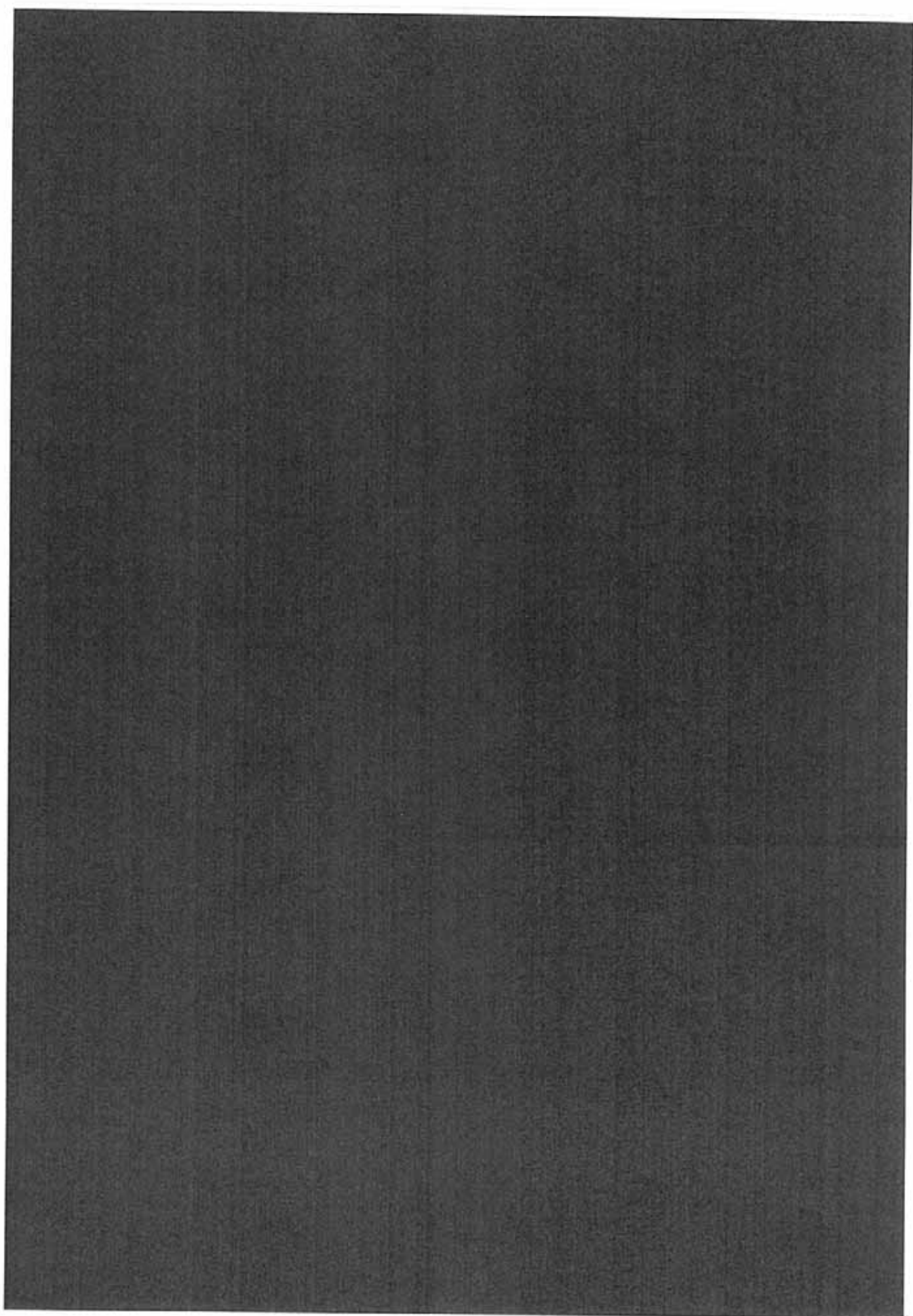
W celu oceny opłacalności leczenia pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną romiplostymem (produktem leczniczym *Nplate*[®]), poprzedzającym podanie leków standardowej ścieżki terapeutycznej (rytuksymab, immunosupresanty, danazol, alkaloidy *Vinca*), w porównaniu do standardowej ścieżki terapeutycznej oraz w porównaniu do leczenia eltrombopagiem (lek *Revolade*[®]) poprzedzającym podanie leków standardowej ścieżki terapeutycznej wykorzystano [72]. (zużycie zasobów, koszty jednostkowe, stopa dyskontowa), dane populacyjne (śmiertelność naturalna populacji polskiej, średni wzrost) oraz obecne wytyczne leczenia w Polsce (typ leków użytych w terapii ratującej życie, standardowa ścieżka terapeutyczna).

Skonstruowany model reprezentuje naturalny przebieg choroby u pacjentów z ITP, u których liczba płytek krwi wynosi poniżej [redacted] opornych na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), wobec obserwacji prowadzonej aż do końca życia. Model użyteczności kosztów przeprowadza symulację osobno dla pacjentów bez przeprowadzonego zabiegu usunięcia śledziony, oraz dla pacjentów po splenektomii, ze względu na wyniki randomizowanych badań klinicznych [56, 57] przeprowadzonych dla romiplostymu, które wykazują, że pacjenci bez splenektomii uzyskali większą poprawę w ocenianych punktach końcowych niż pacjenci po takim zabiegu.

Model obejmuje następujące kategorie stanów zdrowia, w których może znaleźć się chory:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Na poniższym rysunku znajduje się schemat modelu, opisującego przebieg choroby od momentu rozpoczęcia leczenia romiplostymem/eltrombopagiem lub standardową ścieżką terapeutyczną.



4.2.2. Założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

[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 text block]

4.2.1. Parametry modelu

4.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

4.2.1.1.1 Płeć, wiek i masa ciała

Wyjściowy wiek, masę ciała i rozkład pacjentów ze względu na płeć przyjęto w modelu, łącznie dla pacjentów po zabiegu usunięcia śledziony oraz dla pacjentów, u których nie przeprowadzono splenektomii, na podstawie [REDACTED]

Średni wiek pacjentów oraz odsetek mężczyzn z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 1
Średni wiek oraz rozkład płci pacjentów rozpoczynających leczenie

Parametr		Wartość	Źródła danych
Średni wiek (SD) [lata]		[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów (n)	mężczyźni	[REDACTED]	
	kobiety	[REDACTED]	
Odsetek mężczyzn [%]		[REDACTED]	
Masa ciała [kg]		[REDACTED]	

4.2.1.1.2 Wzrost

Zmienne „wejściowe” do modelu określające średni wzrost pacjenta oszacowano korzystając z raportu [REDACTED]

Tabela 2
Średni wzrost pacjentów rozpoczynających leczenie

Parametr	Rozkład płci [%]	Wzrost [cm]
Kobiety	[REDACTED]	[REDACTED]
Mężczyźni	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia uwzględniająca rozkład płci		[REDACTED]

4.2.1.1.3 Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wynoszącą [REDACTED] obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* w zależności od wzrostu ([REDACTED])

4.2.1.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej (prawdopodobieństwa zdarzeń)

4.2.1.2.1 Prawdopodobieństwo otrzymania przez pacjentów z ITP określonego schematu leczenia aktywnego

Prawdopodobieństwa przejścia chorego z oporną na leczenie przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną do kolejnych schematów terapii aktywnej w ramach ścieżki terapeutycznej oszacowano na [REDACTED]. Ponieważ ITP jest chorobą rzadką, istnieją ograniczenia w zakresie dostępu do danych oraz statystyk, wykorzystanie opinii polskiego eksperta medycznego wydaje się być najlepszym źródłem informacji. Wyniki, w podziale na pacjentów po zabiegu splenektomii oraz chorych niekwalifikujących się do takiego zabiegu, przedstawiono poniżej.

Tabela 3
Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych rzutów leczenia aktywnego u pacjentów z ITP

Schemat leczenia	Prawdopodobieństwo otrzymania danego leczenia	
	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

Dodatkowo, u części pacjentów znajdujących się w ramieniu [REDACTED] wymagane jest [REDACTED] dla grupy pacjentów otrzymujących placebo (pacjenci z grupy romiplostymu mogą generować mniejsze zużycie leków „rescue medications” niż pacjenci z liczbą płytek krwi < [REDACTED], gdyż mogą oni mieć wyższą średnią liczbę płytek krwi). Poniżej zestawiono odsetki pacjentów, stosujących poszczególne schematy [REDACTED]

Tabela 4
Odsetki pacjentów z ITP leczonych IVIg oraz dożylnymi sterydami

Schemat leczenia	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

4.2.1.2.2 Średni czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie nie jest natychmiastowa dla większości terapii, dlatego też oszacowano czas do wystąpienia wstępnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Średni czas do wystąpienia wstępnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako średni czas potrzebny do osiągnięcia przez pacjenta poziomu płytek krwi powyżej 50 000/ μ l. Wartości użyte w modelu oparte są na wyznaczeniu [REDACTED]

[REDACTED] Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczynają terapię otrzymują dany lek przez założony średni okres do uzyskania odpowiedzi. W okresie tym ze względu na to, że u pacjentów poziom płytek krwi wynosi poniżej 50 000/ μ l, zakłada się możliwość stosowania przez pacjentów leków ratunkowych. Leki [REDACTED]

Średni czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych leków z rozważanych ścieżek terapeutycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5
Średni czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie

Interwencja	Średni czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie [liczba 4 tygodniowych cykli]	Czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie zaczerpnięty z międzynarodowych wytycznych <i>Provan 2010</i> [66]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Interwencja	Średni czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie [liczba 4 tygodniowych cykli]	Czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie zaczerpnięty z międzynarodowych wytycznych <i>Provan 2010</i> [66]
██████████	█	██████████

4.2.1.2.3 Odpowiedź na leczenie – romiplostym oraz standardowa ścieżka terapeutyczna

Odpowiedź na leczenie dla ramienia romiplostymu została zaczerpnięta z badania ██████████. Dla pozostałych interwencji ze standardowej ścieżki terapeutycznej przeprowadzono przegląd literatury w celu odnalezienia danych o odsetku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Odnalezione dane oraz źródła danych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – romiplostym oraz standardowa ścieżka terapeutyczna

Interwencja	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie u pacjentów		Źródła danych; sposób kalkulacji [79]
	bez splenektomii	po splenektomii	
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████

Interwencja	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie u pacjentów		Źródła danych; sposób kalkulacji [79]
	bez splenektomii	po splenektomii	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.1.2.4 Odpowiedź na leczenie – eltrombopag

Bazując na wynikach analizy pośredniej, zaczerpniętych z przeglądu NICE [25], oszacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w ramieniu eltrombopagu. Zaczerpniętą wartość [REDACTED]

Następnie obliczono prawdopodobieństwo odpowiedzi dla ramienia eltrombopagu [REDACTED]

Tabela 7

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – eltrombopag

Grupa pacjentów	Romiplostym	Eltrombopag		
	odpowieź na leczenie	OR	RR	odpowieź na leczenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

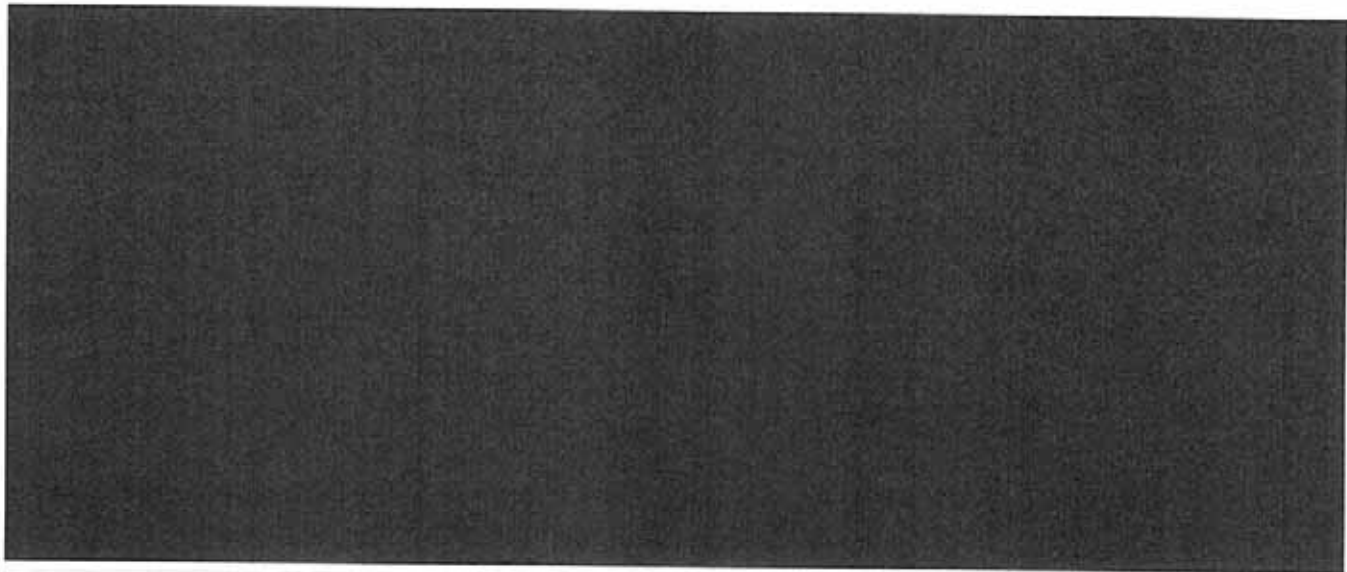
4.2.1.2.5 Średni czas do wystąpienia niepowodzenia terapii - romiplostym oraz standardowa ścieżka terapeutyczna

Średni czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia określa się jako czas, w którym pacjent przestał odpowiadać na leczenie tj. przez [REDACTED]

Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia dla romiplostymu nie był ocenianym punktem końcowym w badaniach [REDACTED]

Do uwzględnionych danych dopasowano krzywą [REDACTED] rozkład [REDACTED], rozkład [REDACTED]

[REDACTED]



Średni oszacowany czas do przerwania (niepowodzenia) leczenia romiplostymem wyniósł [REDACTED] cykli. W tabeli poniżej zestawiono wielkości średniego czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii w przypadku dopasowania rozważanych krzywych. W analizie wrażliwości przetestowano średni czas trwania odpowiedzi na romiplostym wyznaczony na podstawie krzywej wykładniczej.

Tabela 8
Ekstrapolowany czas trwania odpowiedzi na romiplostym w zależności od przyjętej krzywej dopasowania

Krzywa	AIC	Średni ekstrapolowany czas trwania odpowiedzi na leczenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii ze standardowej ścieżki terapeutycznej oszacowano poprzez dopasowanie krzywej wykładniczej do dostępnych danych zaczerpniętych z przeglądu literatury. W tym celu wykorzystano odnalezione dane o odsetku pacjentów nadal odpowiadających na leczenie w dowolnym momencie czasu. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 9
Średni czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia romiplostymem oraz lekami ze standardowej ścieżki terapeutycznej

Interwencja	Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie [4 tyg. cykle]	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.1.2.6 Średni czas do wystąpienia niepowodzenia terapii - eltrombopag

Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia dla romiplostymu oszacowano wykorzystując dane o liczbie pacjentów kontynuujących leczenie w 4 tygodniowych okresach czasu z badania **fazy**

[REDACTED]
[REDACTED] Do kalkulacji przyjęto [REDACTED]
[REDACTED]

Istotnym jest fakt, iż obserwacje określone, jako ucięte (cenzurowane) pojawiają się wtedy, gdy zmienna mierzy czas do wystąpienia pewnego zdarzenia, a okres badań jest ograniczony i nie zawsze do tego zdarzenia dochodzi. W tym przypadku, w momencie odcięcia (*data cutoff point*) większość pacjentów uczestniczących w badaniu nadal przyjmowała eltrombopag.

W tabeli poniżej zestawiono odsetki pacjentów kontynuujących leczenie.

Tabela 10
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie - eltrombopag

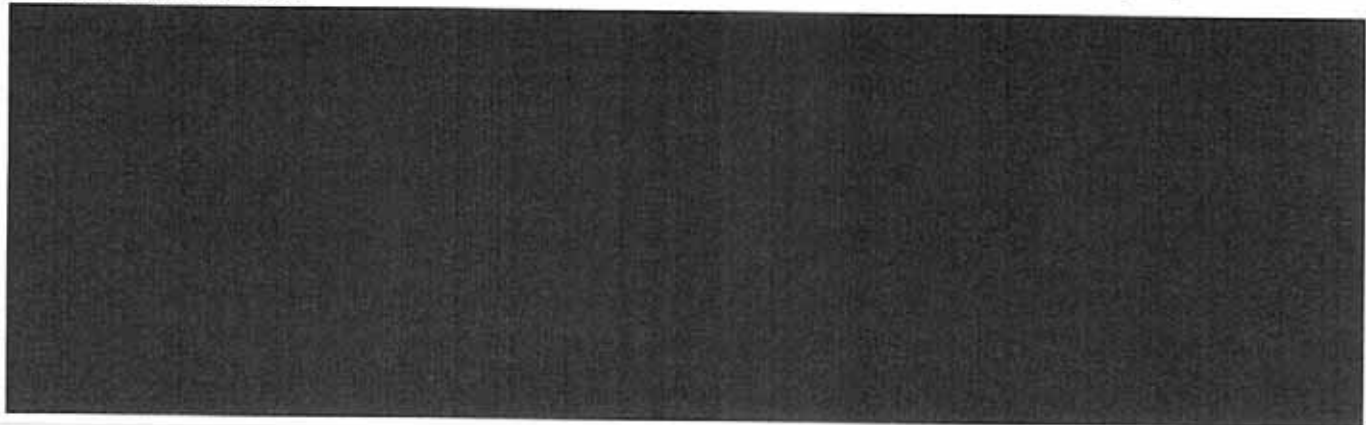
Liczba miesięcy	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie		
	romiplostym – dane ucięte	eltrombopag- dane ucięte	eltrombopag – bez uwzględnienia danych uciętych
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczba miesięcy	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie		
	romiplostym – dane ucięte	eltrombopag- dane ucięte	eltrombopag – bez uwzględnienia danych uciętych
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Do powyższych danych dopasowano [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Rysunek 4

Obserwowany czas leczenia eltrombopagiem zaczerpnięty z badań klinicznych wraz z krzywą akretanolującą dane



Średni oszacowany czas do [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 11
Ekstrapolowany czas trwania odpowiedzi na eltrombopag w zależności od przyjętej krzywej dopasowania

Krzywa	AIC	Średni ekstrapolowany czas trwania odpowiedzi na leczenie (4-tygodniowe cykle)
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████

4.2.1.2.7 Krwawienia

Wystąpienie krwawień u chorych na ITP wpływa na koszty choroby, jak również na jakość życia chorych. W przypadku wystąpienia krwawień, bądź obniżonego poziomu płytek krwi w celu zapobiegania krwawieniom pacjent otrzymuje leki ratujące życie.

Pacjenci, u których liczba płytek krwi jest niższa niż ██████████ są bardziej narażeni na wystąpienie poważnych oraz śmiertelnych krwawień. Takie krwawienia wymagają hospitalizacji [79]. Liczbę epizodów krwawień zaczerpnięto z publikacji ██████████

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

Epizody krwawień u pacjentów z liczbą płytek krwi ██████████

U niewielkiego odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 50 000/ μ l zaobserwowano wystąpienie krwawień. Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień oraz typ krwawień oszacowano na podstawie ██████████

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

Dane z badania dla grupy romiplostymu oraz placebo ██████████

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

Tabela 12
Epizody krwawień u pacjentów z $PLT > 50\ 000/\mu l$

Interwencja	Liczba epizodów krwawień	Liczba epizodów krwawień wymagających hospitalizacji	Czas obserwacji [tygodnie]
[REDACTED]	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1

Na podstawie powyższych danych oraz zakładając, że czas pojawienia się krwawień podlega rozkładowi wykładniczemu oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia na cykl modelu używając standardowej formuły:



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane ryzyko krwawień u pacjentów z liczbą płytek krwi [REDACTED]

Tabela 13
Ryzyko krwawień u pacjentów z $PLT > 50\ 000/\mu l$

Rodzaj krwawień	Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia/cykl
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Epizody krwawień u pacjentów z liczbą płytek krwi [REDACTED]

Pacjenci z $PLT < [REDACTED]$

[REDACTED]

[REDACTED] i zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14
Epizody krwawień u pacjentów z [REDACTED]

Interwencja	Liczba epizodów krwawień	Liczba epizodów krwawień wymagających hospitalizacji	Czas obserwacji [tygodnie]
[REDACTED]	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1

Na podstawie powyższych danych oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia na cykl modelu używając analogicznej formuły przedstawionej powyżej.

Oszacowane ryzyko krwawień u pacjentów z liczbą płytek krwi $< 50\ 000/\mu l$ zestawiono poniżej.

Tabela 15
Ryzyko krwawień u pacjentów z ██████████

Rodzaj krwawień	Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia/cykl
██████████	██████
██████████	██████

Epizody krwawień wymagające hospitalizacji

Poważne krwawienia wymagające hospitalizacji podzielono ze względu na umiejscowienie się krwawienia, gdyż wpływa to na koszty, ryzyko zgonu i jakość życia. Spośród poważnych krwawień wyróżnia się trzy możliwe typy: krwawienia z przewodu pokarmowego (GI), krwawienia wewnątrzczaszkowe (ICH) lub inne krwawienia. ██████████
 ██████████
 ██████████

Liczba epizodów poszczególnych typów krwawień została zsumowana dla ramienia romiplostymu i placebo, ponieważ przyjmuje się, że rodzaj krwawienia jest niezależny od leczenia. Oszacowane odsetki występowania poszczególnych typów krwawień przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16
Rozkład typów poważnych krwawień

Rodzaj krwawienia	Odsetek występowania wśród poważnych krwawień
██████████	██████
██████████	██████
██████████	██████

4.2.1.2.8 Działania niepożądane

W dożywotnim horyzoncie czasowym modelu większość pacjentów przechodzi przez całą ścieżkę terapeutyczną, a tym samym chorzy narażeni są na te same działania niepożądane. Jedynie zastosowanie romiplostymu lub eltrombopagu ma wpływ na różnice w występowaniu działań niepożądanych u rozważanych pacjentów. Romiplostym ma dobry profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia [44, 58] dlatego też nie uwzględnienie działań niepożądanych traktować można jako założenie konserwatywne w stosunku do oszacowania korzyści zdrowotnych romiplostymu.

4.2.1.2.9 Zgony

W modelu rozważono śmiertelność z powodu poważnych krwawień oraz z przyczyn naturalnych (ze względu na dożywotni horyzont czasowy).

Śmiertelność związana z wystąpieniem poważnych krwawień

Pacjenci, u których wystąpiły poważne krwawienia są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. W modelu założono, że to zwiększone ryzyko występuje w 4 tygodniowym cyklu, w którym wystąpi krwawienie.

[REDACTED]

Tabela 17
Ryzyko zgonu z powodu poważnych krwawień

Typ krwawień	Prawdopodobieństwo zgonu/cykl
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Śmiertelność z przyczyn naturalnych

Śmiertelność z przyczyn naturalnych zaczerpnięto z Tablic trwania życia z 2010 r. zamieszczonych na stronie [REDACTED]

[REDACTED] W modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta przeliczone zostało na cykl wyrażony w tygodniach (4 tygodnie) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

[REDACTED]

4.2.1.3. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag);
- koszty leków ścieżki terapeutycznej ([REDACTED])
- koszty podania i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia epizodów krwawień (krwotok śródmózgowy, krwawienia z przewodu pokarmowego, inne krwawienia wymagające hospitalizacji).

Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (tj. koszty transportu chorego, specjalnej diety, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ, wspólna) nie przedstawiono kosztów pośrednich.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu *Excel*, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

■ Koszt za µg romiplostymu (lek Nplate®) ■
■
■
■
■

- Koszty leków ścieżki terapeutycznej zaczerpnięto z „Informatora o lekach refundowanych” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 12.04.2012 r. [8]) oraz załącznika nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” [92]). Koszt immunoglobuliny dożylniej oszacowano na podstawie załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia („Katalog świadczeń do sumowania” [97]).
- Koszt podania i monitorowania agonistów receptora trombopoetyny (romiplostymu, eltrombopagu) w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne” zawartą w załączniku nr 1 do Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku [94] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych rozliczanych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ■ (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [36]).
- Koszty monitorowania leczenia aktywnych pacjentów z ■ wyznaczono w oparciu o ■ Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 roku [99, 100] w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

- Koszty dotyczące hospitalizacji oszacowano z wykorzystaniem systemu JGP, zgodnie z aktualnie obowiązującymi metodami rozliczania leczenia szpitalnego. Źródło powyższych danych stanowiły katalogi świadczeń NFZ obowiązujące w roku 2012 zgodnie z zarządzeniem Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [95, 96, 97, 98]. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na [REDACTED] (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [36]).
- Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2012 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [36].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Dawkowanie agonistów receptora trombopoetyny przyjęto zgodnie z dawkowaniem z badań klinicznych włączonych do analizy [REDACTED]
- Sposób dawkowania poszczególnych preparatów oraz rodzaj terapii stosowanych w leczeniu standardowym ustalono na podstawie dostępnych [REDACTED]
- Schemat monitorowania leczenia ITP opracowano na podstawie informacji zawartych w [REDACTED]
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta na [REDACTED]
- Dane dotyczące rodzaju epizodów krwawień oraz częstości ich występowania w grupie pacjentów z ITP z liczbą płytek poniżej [REDACTED]

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), które wykorzystano w dalszej części analizy.

4.2.1.3.1 Koszty leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny

Koszty substancji romiplostym

Koszt romiplostymu oszacowano na podstawie ceny dostarczonej przez producenta leku [REDACTED]

zaczepniętego z internetowej strony Narodowego Banku Polskiego (NBP) [35], zakładając refundację leku w ramach programu lekowego.

Oszacowanie ceny hurtowej brutto romiplostymu (leku Nplate®) w przeliczeniu na 1 µg produktu leczniczego, użytej do dalszych obliczeń, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18
Oszacowanie ceny romiplostymu

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać	Cena hurtowa [C/µg]	Średni kurs C [PLN]	Cena hurtowa [PLN/µg]	Źródła danych

* dostarczona przez producenta leku

Romiplostym dostępny jest w fiolkach o zawartości 250 µg oraz 500 µg [15]. Zgodnie z zalecanym dawkowaniem lek ten podawany jest w cotygodniowych wstrzyknięciach podskórnych. Leczenie rozpoczyna się od dawki początkowej (ang. *initial dose*) w wysokości 1 µg/kg masy ciała pacjenta. Kolejne dawki leku powinny być zwiększane o 1 µg/kg m. c. tygodniowo do czasu uzyskania przez chorego liczby płytek krwi powyżej 50 000/µl. Maksymalna dozwolona tygodniowa dawka leku wynosi 10 µg/kg m. c. W tabeli poniżej przedstawiono sposób dostosowania dawki romiplostymu w zależności od liczby płytek krwi (trombocytów) we krwi [15].

Tabela 19
Dostosowanie dawki romiplostymu

Liczba płytek krwi	Algorytm postępowania
< 50 000/µl	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg m. c.
> 150 000/µl w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg m. c.
> 250 000/µl	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 000/µl, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg m. c.

Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 000/µl. W takich przypadkach, według oceny lekarza, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę (200 000/µl) lub przerywa leczenie (400 000/µl) [15]. W przypadku braku odpowiedzi lub braku utrzymania się odpowiedzi na leczenie romiplostymem, przy zalecanym dawkowaniu leku należy ustalić czynniki przyczynowe [15]. Leczenie z udziałem produktu leczniczego Nplate® powinno zostać przerwane, gdy liczba płytek krwi nie wzrasta do poziomu, który jest wystarczający do uniknięcia istotnych klinicznie krwawień po czterech tygodniach terapii romiplostymem przy najwyższej, dozwolonej tygodniowej dawce leku (10 µg/kg m. c.) [15].

Według danych sprzedażowych dostarczonych przez producenta leku z 2010 i 2011 roku w Polsce realizowana [REDACTED]

[REDACTED] w oparciu o model wykonany w programie *Microsoft Excel* z wykorzystaniem symulacji [REDACTED]

Dokładną kalkulację kosztu leczenia romiplostymem (Nplate®) jednego pacjenta z ITP w okresie 4 tygodni (jeden cykl modelu) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20
Koszty preparatu Nplate® w przeliczeniu na jednego pacjenta

Parametr	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
Koszt jednostkowy romiplostymu [PLN/μg]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tygodniowe zużycie leku [μg]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dawek/cykl	[REDACTED]	[REDACTED]
Tygodniowy koszt leku [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leku/cykl [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty substancji eltrombopag

Koszt eltrombopagu oszacowano zakładając refundację leku w ramach programu lekowego w oparciu o cenę zamieszczoną w [REDACTED]

Do obliczenia ceny hurtowej eltrombopagu wykorzystano marże obowiązujące zgodnie z „Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [82]. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny hurtowej leku Revolade®.

Tabela 21
Kalkulacja ceny hurtowej eltrombopagu

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Cena detaliczna [PLN]	Marża detaliczna [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Cena hurtowa za mg [PLN/mg]	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Do oszacowania kosztów leczenia eltrombopagiem wykorzystano średnią cenę hurtową za mg leku wynoszącą [REDACTED]

[REDACTED]. Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego ($> 50\ 000/\mu\text{l}$). Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę [16].

W tabeli poniżej przedstawiono sposób dostosowania dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi (trombocytów) we krwi [16].

Tabela 22
Dostosowanie dawki eltrombopagu

Liczba płytek krwi	Algorytm postępowania
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia [16].

Tabela 23
Kalkulacja średniej dawki eltrombopagu [19]

Dzienna dawka eltrombopagu	Łączna liczba pacjentów	Liczba pacjentów stosujących określoną dawkę	Odsetek pacjentów stosujących określoną dawkę	Średnia dzienna dawka	Źródła danych
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		

Ponieważ w badaniu *RAISE* nie podano informacji dotyczących odsetka pacjentów stosujących poszczególne dawki eltrombopagu w podziale na pacjentów po zabiegu usunięcia śledziony oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu splenektomii, przyjęto, że pacjenci w obydwu grupach stosują [REDACTED]

Dokładną kalkulację kosztu leczenia eltrombopagiem (lekiem Revolade®) jednego pacjenta z ITP w okresie 4 tygodni (jeden cykl modelu) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24
Koszty eltrombopagu w przeliczeniu na jednego pacjenta

Parametr	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.1.3.2 Koszty leków ścieżki terapeutycznej

Jak opisano w rozdziale 4.1.2, w schemacie leczenia standardowego przyjęto algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), obejmujący następujące leki:

- rytuksymab,
- leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosfamid),
- danazol,
- alkaloid *Vinca* (winkrystyna),
- [REDACTED] leki terapii [REDACTED]

W poniższych podrozdziałach oszacowano zużycie zasobów oraz koszty poszczególnych rzutów leczenia standardowego dla 4-tygodniowego horyzontu czasowego analizy (1 cykl modelu) w przeliczeniu na jednego pacjenta z ITP. Założono, że pacjenci leczeni są stale, przechodząc przez kolejne etapy ścieżki terapeutycznej, w zależności od osiąganego poziomu płytek krwi.

Koszty rytuksymabu

Obecnie rytuksymab finansowany jest przez budżet NFZ w ramach chemioterapii nowotworów [92] oraz w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” [93]. Dane dotyczące ceny rytuksymabu zaczerpnięto z aktualnego „Katalogu substancji czynnych stosowanych

w chemioterapii nowotworów” [92]. Ponieważ rytuksymab nie ma zarejestrowanego wskazania w leczeniu ITP przyjęto, że będzie finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

W poniższej tabeli przedstawiono jednostkowy koszt rytuksymabu w oparciu o aktualną wycenę punktową substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, przy założeniu średniej ceny punktu rozliczeniowego w [REDACTED] [36].

Tabela 25
Wycena punktowa i koszt jednostkowy rytuksymabu

Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt.]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rytuksymab, w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, stosowany jako chemioterapia niestandardowa, podawany jest [REDACTED] w postaci wlewów dożylnych [REDACTED]

Koszt rytuksymabu w przeliczeniu na jeden cykl modelu (4 tygodnie) z perspektywy budżetu NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26
Koszt terapii rytuksymabem jednego pacjenta z ITP

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt jednej dawki [PLN/dawka]	Liczba dawek w cyklu	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*dla średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,93 m² (1,9346 m²)

Koszty azatiopryny

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę refundowanych preparatów zawierających azatioprynę stosowanych w leczeniu ITP (grupa limitowa: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna). Ceny preparatów zaczerpnięto z „Bazy Informacji o lekach refundowanych” zamieszczonej na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [8]. Leki te są wydawane za odpłatnością ryczałtową i dopłatą pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [8].

Tabela 27
Refundowane preparaty zawierające substancję czynną - azatiopryna

Nazwa handlowa	Dawka/opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ w ITP [PLN]	Cena NFZ za g [PLN/g]	Odpłatność pacjenta za g [PLN/g]
Azathioprine® Vis	0,05 g/30 tabl.	22,90	15,05	10,03	5,23
Azathioprine® Vis	0,05 g/50 tabl.	30,41	27,21	10,88	1,28
Imuran®	0,05 g/100 tabl. powlekane	63,09	57,26	11,45	1,17
Imuran®	0,025 g/100 tabl. powlekane	39,53	27,21	10,88	4,93

Do oszacowania kosztów wybrano preparat [REDAKTOWANE]

Tabela 28
Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP azatiopryna

Perspektywa	Element kosztów	DDD [g]	Cena za g [PLN/g]	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
NFZ	azatiopryna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[7, 8]
wspólna			[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	

Koszty mykofenolanu mofetylu (MMF)

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę refundowanych preparatów zawierających mykofenolan mofetylu (grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne). Ceny preparatów zaczerpnięto z „Bazy Informacji o lekach refundowanych” zamieszczonej na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [8].

Tabela 29
Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – mykofenolan mofetylu

Nazwa handlowa	Dawka/opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Cena NFZ za g [PLN/g]	Odpłatność pacjenta za g [PLN/g]
CellCept®	500 mg, 50 tabl.	370,47	367,27	14,69	0,13
CellCept®	250 mg, 100 kaps.	370,47	367,27	14,69	0,13
CellCept®	1 g/5ml 110 g (175 ml)	336,74	333,54	3,03	0,03
Limfocept®	250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	144,45	141,25	5,65	0,13
Limfocept®	250 mg, 300 kaps. (30 blist.po 10 szt.)	316,18	312,18	4,16	0,05
Limfocept®	500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	211,9	208,7	8,35	0,13
Limfocept®	500 mg, 150 tabl. (15 blist.po 10 szt.)	610,71	606,71	8,09	0,05
Mofimutral®	500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	200,35	197,15	7,89	0,13
Mycophenolate mofetil® Apotex,	250 mg, 100 kaps.	318,8	315,6	12,62	0,13

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Cena NFZ za g [PLN/g]	Odpłatność pacjenta za g [PLN/g]
Mycophenolate mofetil® Apotex	500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	318,8	315,6	12,62	0,13
Mycophenolate mofetil® Sandoz 250	250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10)	143,72	140,52	5,62	0,13
Mycophenolate mofetil® Stada,	250 mg, 100 tabl.	194,57	191,37	7,65	0,13
Mycophenolate mofetil® Stada	500 mg, 50 szt.	194,57	191,37	7,65	0,13
Myfenax®	250 mg, 100 kaps.	370,22	367,02	14,68	0,13
Myfenax®	500 mg, 50 tabl.	370,22	367,02	14,68	0,13
Nolfemic®	250 mg, 100 tabl. powl.	339,02	335,82	13,43	0,13
Nolfemic®	500 mg, 50 tabl.	339,02	335,82	13,43	0,13

Mykofenolan mofetylu jest lekiem immunosupresyjnym. Obecnie, w Polsce lek ten jest refundowany przez NFZ jedynie w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego (nerka, serce, wątroba) bądź szpiku oraz poza wskazaniami rejestracyjnymi w steroidozależnym i cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, nefropatii toczniowej, zapaleniu naczyń, nefropatii IgA oraz stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia za odpłatnością ryczałtową i dopłatą pacjenta [8]. Ponieważ mykofenolan mofetylu nie jest refundowany we wskazaniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, płatnik publiczny za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) nie ponosi kosztów leczenia tym lekiem.

Tabela 30
Preparat zawierający substancję czynną – mykofenolan mofetylu

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ w ITP [PLN]	Odpłatność pacjenta za opak. [PLN/op.]
Mykofenolan mofetylu					

Tabela 31
Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP mykofenolanem mofetylu

Perspektywa	Element kosztów	Dzienna dawka [g]	Cena za g [PLN/g]	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
NFZ	mykofenolan mofetylu	█	█	█	█	[8, 79, 102]
wspólna			█	█	█	

Koszty cyklosporyny

Cyklosporyna u pacjentów z ITP jest podawana doustnie. Obecnie, w Polsce cyklosporyna jest refundowana przez NFZ za odpłatnością ryczałtową i dopłatą pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, poza wskazaniami rejestracyjnymi (1. choroby autoimmunizacyjne, 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia) oraz w ramach chemioterapii nowotworów [8, 92]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę refundowanych preparatów zawierających cyklosporynę w postaci kapsulek (grupa limitowa: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne). Ceny preparatów zaczerpnięto z „Bazy Informacji o lekach refundowanych” zamieszczonej na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [8].

Tabela 32
Refundowane preparaty zawierające substancję czynną - cyklosporyna

Nazwa handlowa	Dawka/opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ w ITP [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]	Odpłatność pacjenta za mg [PLN/mg]
Equoral®	kaps. elastyczne, 25 mg; 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	75,17	71,97	3,20	0,00256
Equoral®	kaps. elastyczne, 50 mg; 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	146,85	143,65	3,20	0,00128
Equoral®	kaps. elastyczne, 100 mg; 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	316,97	313,77	3,20	0,00064
Sandimmun Neoral®	kaps. elastyczne, 25 mg; 50 kaps.	123,98	76,04	47,94	0,03835
Sandimmun Neoral®	kaps. elastyczne, 50 mg; 50 kaps.	241,55	155,29	86,26	0,03450
Sandimmun Neoral®	kaps. elastyczne, 100 mg; 50 kaps.	457,26	313,77	143,49	0,02870
Sandimmun Neoral®	kaps. elastyczne, 10 mg; 60 kaps.	61,76	34,84	26,92	0,04487

Do oszacowania kosztów wybrano preparat zawierający cyklosporynę w postaci kapsulek (Equoral® 50 kaps, dawka 100 mg) – najtańszy (za mg) z punktu widzenia pacjenta.

Na podstawie polskich zaleceń postępowania w ITP przyjęto, że pacjenci stosują cyklosporynę w dawce 5 mg/kg m. c. na dobę [102]. W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia

cyklosporyną w przeliczeniu na jeden cykl modelu (4 tygodnie) z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Tabela 33
Koszt leczenia cyklosporyną jednego pacjenta z ITP

Perspektywa	Element kosztów	Dawkowanie	Cena za mg [PLN/g]	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
NFZ	cyklosporyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[7, 8, 102]
wspólna			[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Koszty cyklofosfamidu

W Polsce cyklofosfamid refundowany jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia w chemioterapii nowotworów [92]. Dane dotyczące ceny cyklofosfamidu zaczerpnięto z aktualnego „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” [92]. Przyjęto, że cyklofosfamid w leczeniu ITP będzie finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

W poniższej tabeli przedstawiono jednostkowy koszt cyklofosfamidu w oparciu o aktualną wycenę punktową substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, przy założeniu [redacted]

Tabela 34
Wycena punktowa i koszt jednostkowy cyklofosfamidu

Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt.]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
Cyklofosfamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[36, 92]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	

Tabela 35
Koszt leczenia cyklofosfamidem jednego pacjenta z ITP

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Liczba dawek w cyklu	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
cyklofosfamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[36, 79, 92, 102, 103]

* dla średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,93 m² (1,9346 m²)

Koszty danazolu

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę refundowanych preparatów zawierających danazol stosowanych w leczeniu ITP. Ceny preparatów zaczerpnięto z „Bazy Informacji o lekach refundowanych” zamieszczonej na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [8]. Leki te są wydawane za odpłatnością ryczałtową i dopłatą pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [8]. Ponieważ danazol nie jest refundowany we wskazaniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, płatnik publiczny za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) nie ponosi kosztów leczenia tym lekiem.

Tabela 36
Preparaty zawierające substancję czynną - danazol

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Odpłatność pacjenta za g [PLN/g]
Danazol® Jelfa	0,2 g/100 tabl.	123,94	-	6,20
Danazol® Polfarmex	0,2 g/ 100 tabl. (fiol.)	123,77	-	6,19

[7, 79, 102]. W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia danazolem jednego pacjenta z ITP w przeliczeniu na jeden cykl modelu (4 tygodnie).

Tabela 37
Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP danazolem

Perspektywa	Element kosztów	Dzienna dawka [g]	Cena za g [PLN/g]	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
NFZ						[7, 8, 79]
wspólna						

Koszty winkrystyny (Alkaloidy *Vinca*)

Obecnie w Polsce, winkrystyna refundowana jest przez NFZ w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów* również we wskazaniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (rozpoznanie wg ICD-10: *D69.3 Samoistna plamica małopłytkowa*) [90, 92]. Koszt leku oszacowano na podstawie wyceny punktowej substancji czynnych stosowanych w chemioterapii [92] przyjmując średnią cenę punktu rozliczeniowego [36]. Oszacowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38
Wycena punktowa i koszt jednostkowy winkrystyny

Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt.]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
Winkrystyna						[36, 92]

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących dawkowania winkrystyny, przyjęto podanie leku w [REDACTED]

Kalkulację kosztu leczenia winkrystyną jednego pacjenta z ITP w okresie 4 tygodni przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39
Koszt leczenia winkrystyną jednego pacjenta z ITP

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt jednej dawki [PLN/dawka]	Liczba dawek w cyklu	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[36, 79, 92, 102, 103]

Koszty terapii *Watch&Rescu*

Ponieważ w Polsce nie są dostępne preparaty dożylnie immunoglobulin anti-D, które mogą być stosowane w terapii ratującej życie, nie zostały one uwzględnione w analizie.

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek ten w przeliczeniu na cykl obliczono na podstawie liczby pacjentów stosujących leki ratujące życie [REDACTED]

Tabela 40
Ryzyko otrzymania immunoglobulin na cykl u pacjentów z liczbą płytek krwi <50 000 / μ l [79, 83]

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci bez splenektomii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci po splenektomii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład procentowy pacjentów z ITP bez i po splenektomii, którzy otrzymywali odpowiednio immunoglobuliny ludzkie (IVIg) oraz dożylnie sterydy, oszacowany na podstawie powyższych danych.

Tabela 41
Rozkład pacjentów z ITP otrzymujących leki terapii *Watch&Rescue* [79]

	Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie [%]	
	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii

Dożylnie immunoglobuliny (IVIg, ang. *intravenous immunoglobulins*)

Podanie immunoglobulin, jako leczenie immunomodulujące, wskazane jest w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dzieci i dorosłych z dużym ryzykiem wystąpienia krwawień lub w celu zwiększenia liczby płytek krwi przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego usunięcia śledziony [17, 18].

Podanie immunoglobulin (IVIg) jest rozliczane w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, znajdującego się w „Katalogu świadczeń do sumowania” (załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [97]).

Tabela 42
Wycena punktowa świadczenia – leczenie przetoczeniami immunoglobulin

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt./g]	Uwagi	Świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	- za każdy 1 gram immunoglobulin; - zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu terapeutycznego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami”)	5.52.01.0001464

Kalkulację kosztu przetoczenia jednego grama immunoglobulin przedstawia poniższa tabela. Średnią wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie [36].

Tabela 43
Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt [PLN/g]	Źródła danych
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	█	█	[36, 97]

Według polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, najczęściej stosuje się trzy schematy podawania immunoglobulin █. Z powodu braku dokładnych danych o częstości stosowania poszczególnych schematów dawkowania immunoglobulin w Polsce, koszt oszacowano na podstawie uśrednionej dawki z trzech schematów dawkowania, zalecanych w polskich wytycznych. W tabeli przedstawiono wszystkie możliwe schematy dawkowania określone na podstawie polskich wytycznych (liczba dni podań, wielkość dawki), koszty przy określonym dawkowaniu, oraz oszacowany średni koszt podania immunoglobulin, który ze względu na tak różne sposoby dawkowania IVIg, przyjęto w analizie podstawowej (założenie konserwatywne) [102, █].

Tabela 44
Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych [102]

Schemat dawkowania [dawka – liczba dni podania]	Dawka skumulowana [g/kg m. c.]	Dawka [g/pacjent]*	Koszt za g [PLN]	Koszt [PLN]
█	█	█	█	█
█	█	█		█
█	█	█		█
			█	█

Średni koszt immunoglobuliny dożyłnej oszacowany na podstawie powyższych schematów dawkowania wynosi █. Świadczenie dedykowane do sumowania dla leczenia przetoczeniami immunoglobulin przedstawiono w tabeli poniżej. Dane zaczerpnięto z „Katalogu świadczeń odrębnych” (załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [96]).

Tabela 45
Koszt hospitalizacji podczas przetoczenia immunoglobulin

Kod produktu	Element kosztów	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	█	█	[36, 96]

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację łącznego kosztu leczenia przetoczeniami immunoglobulin jednego pacjenta z ITP (koszt immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji).

Tabela 46
Całkowity koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin jednego pacjenta z ITP

Perspektywa	Element kosztów	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
NFZ, wspólna	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	█	█	[17, 18, 36, 96, 97, 102]
	Hospitalizacja związana z przetoczeniem immunoglobulin	█		

IV sterydy

W leczeniu ITP metyloprednizolon powinien być stosowany dożylnie przede wszystkim w sytuacjach nagłych, w celu wywołania doraźnego zwiększenia liczby płytek krwi. Obecnie, w Polsce █[§] zawierający █

█
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █
 █

Tabela 47
Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – metyloprednizolon

Nazwa handlowa	Dawka/opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]*	Cena NFZ za g [PLN/g]	Odpłatność pacjenta za g [PLN/g]**
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

Metyloprednizolon stosowany w stanach nagłych w leczeniu ITP, podawany jest w dawce █

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia metyloprednizolonem jednego pacjenta z ITP w przeliczeniu na jeden cykl modelu (4 tygodnie).

Tabela 48
Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP metyloprednizolonem

Perspektywa	Element kosztów	Dzienna dawka [g]	Cena za g [PLN/g]	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Koszt terapii /cykl [PLN]	Źródła danych
NFZ						[7, 8, 102]
wspólna						

4.2.1.3.3 Koszty podania i monitorowania leczenia

Koszty podania i monitorowania leczenia ITP u pacjentów stosujących romiplostym oraz eltrombopag

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [15], lek Nplate® zawierający substancję czynną romiplostym, podaje się raz w tygodniu poprzez wstrzyknięcie podskórne. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Po konsultacji z firmą Zlecającą oraz biorąc pod uwagę fakt, że leki nowej generacji nie wymagają hospitalizacji podczas podawania przyjęto, że podanie romiplostymu będzie realizowane w trybie ambulatoryjnym. W analizie wrażliwości przyjęto, że podanie romiplostymu będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu hematologii [96].

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [15] założono, że pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną kwalifikowani do leczenia romiplostymem powinni mieć wykonane badania, w skład których wchodzi: oznaczenie morfologii krwi, aminotransferaza asparaginowa AST, aminotransferaza alaninowa ALT, kreatynina oraz bilirubina. Ze względu na fakt, iż dawkowanie leku Nplate® zależy bezpośrednio od liczby płytek krwi (patrz Tabela 19), przed każdym podaniem romiplostymu pacjent będzie miał wykonywane niezbędne badania diagnostyczne. Przyjęto, że podanie leku Nplate® oraz monitorowanie leczenia pacjenta będzie odbywało się w ramach świadczenia

Podanie eltrombopagu (leku Revolade®), dostępnego w postaci tabletek

Ponieważ dawkowanie leku Revolade® również zależy bezpośrednio od liczby płytek krwi (patrz Tabela 22),

Tabela 49
Jednostkowe koszty świadczeń związanych z podaniem oraz monitorowaniem terapii romiplostymem oraz eltrombopagiem

Terapia	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Romiplostym, Eltrombopag	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu					[36, 94]

Poniżej przedstawiono schemat kontroli pacjentów z ITP zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych [15, 16]:

- Monitorowanie leczenia romiplostymem: Oznaczenie liczby płytek krwi wykonywane co tydzień do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (≥ 50 G/l, utrzymującej się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowania dawki) lub ustabilizowania się liczby płytek na niższym poziomie, ale wyższym o 10 G/l od wyjściowego, bez skazy krwotocznej. Następne oznaczenia liczby płytek krwi należy przeprowadzić raz w miesiącu.
- Monitorowanie leczenia eltrombopagiem: Oznaczenie liczby płytek krwi wykonywane co dwa tygodnie do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (≥ 50 G/l, utrzymującej się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowania dawki) lub ustabilizowania się liczby płytek na niższym poziomie, ale wyższym o 10 G/l od wyjściowego bez skazy krwotocznej. Następne oznaczenia liczby płytek krwi należy przeprowadzić raz w miesiącu. Określanie aktywności transaminaz i poziomu bilirubiny w tym samym czasie. U chorych z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania, ale trzeba monitorować stężenie kreatyniny w osoczu oraz obecność białka w osoczu.

Oszacowanie kosztu podania leku oraz kosztu monitorowania terapii romiplostymem oraz eltrombopagiem w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 4 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50
Koszt podania leku i monitorowania leczenia romiplostymem oraz eltrombopagiem

Parametr	Podanie i monitorowanie terapii	
	romiplostym (Nplate®)	eltrombopag (Revolade®)

Parametr		Podanie i monitorowanie terapii	
		romiplostym (Nplate®)	eltrombopag (Revolade®)
Liczba świadczeń	[REDACTED]	■	■
	[REDACTED]	■	■
	[REDACTED]	■	■
Koszt świadczenia [PLN/pacjent]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty podania i monitorowania leczenia aktywnego pacjentów z ITP

Rytuksymab, cyklofosfamid oraz winkrystyna podawane są w postaci wlewów dożylnych (*i.v.*, ang. *intravenous*). Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem leku zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (załącznik 1e) [91]. [REDACTED]

Koszt jednostkowy świadczenia oszacowany na podstawie powyższych danych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51
Koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczbę podań leków stosowanych dożylnie skalkulowano na podstawie polskich zaleceń postępowania w leczeniu ITP [102] oraz opinii eksperta medycznego.

Kalkulację kosztów podania i monitorowania leczenia aktywnego rytuksymabem, cyklofosfamidem oraz winkrystyną jednego pacjenta z ITP dla 4-tygodniowego cyklu leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 52

Koszty podania i monitorowania leczenia aktywnego jednego pacjenta z ITP rytuksymabem, cyklofosfamidem oraz winkrystyną

Perspektywa	Element kosztów	Koszt jednostkowy podania [PLN]	Liczba podań na cykl	Koszt podania [PLN/cykl]	Źródła danych
NFZ, wspólna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[36, 91, 92, 102]
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	

Pozostałe leki ścieżki terapeutycznej (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, danazol) stosowane są doustnie. W przypadku tych leków na podstawie opinii eksperta medycznego założono, że wykonanie badań monitorujących stan pacjenta będzie rozliczane

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 53

Koszt porady specjalistycznej w poradni hematologicznej – wizyta monitorująca leczenie pacjentów z ITP

Nazwa grupy systemu JGP realizowanej w trybie ambulatoryjnym	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Schemat monitorowania stanu chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną stosujących azatioprynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę i danazol obejmujący wykonanie czterech testów laboratoryjnych w [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W tabeli poniżej zestawiono koszty monitorowania leczenia aktywnego azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną oraz danazolem jednego pacjenta z ITP dla 4-tygodniowego cyklu leczenia.

Tabela 54

Koszty monitorowania leczenia aktywnego jednego pacjenta z ITP azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną oraz danazolem

Perspektywa	Element kosztów	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba wizyt na cykl	Koszt monitorowania [PLN/cykl]	Źródła danych
NFZ, wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[36, 99, 100, 102]
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				
	[REDACTED]				

Koszty podania i monitorowania leczenia *Watch&Rescue*

Metyloprednizon stosowany w terapii [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto zgodnie z opinią eksperta medycznego, że podanie leku realizowane będzie w ramach wizyty specjalistycznej [REDACTED]

Kalkulację kosztu podania metyloprednizolonu jednego pacjenta z ITP w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym przedstawiono poniżej.

Tabela 55

Koszty podania metyloprednizolonu

Nazwa świadczenia	Liczba podań/cykl (4 tyg.)	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Koszt świadczenia/cykl [PLN]	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[36, 99, 100, 102]

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że monitorowanie stanu chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w [REDACTED]

Tabela 56

Koszty monitorowania leczenia aktywnego pacjentów z ITP

Nazwa świadczenia	Zużycie zasobów/cykl (4 tyg.)	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Koszt świadczenia/cykl [PLN]	Źródła danych
Monitorowanie leczenia <i>Watch&Rescue</i>				[36, 99, 100]

4.2.1.3.4 Koszty leczenia epizodów krwawień

Koszty leczenia poszczególnych rodzajów krwawień lub świadczeń związanych z występowaniem krwotoków u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oszacowano na podstawie materiałów dostarczonych przez firmę *Amgen* [72] oraz opinii eksperta medycznego, który określił schemat postępowania w przypadku leczenia takich epizodów w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Krwotok śródmózgowy

Terminem krwotok śródmózgowy (ICH ang. *intracranial haemorrhage*) określa się ostre lub podostre krwawienie do mózgu spowodowane pęknięciem naczynia wskutek uszkodzenia śródbłonka naczyń kapilarnych, zaburzeń krzepnięcia lub w wyniku wzrostu ciśnienia tętniczego [40]. Krwotok śródmózgowy stanowi przyczynę ok. 15% udarów mózgu i w 75% przypadków jest spowodowany przez nadciśnienie tętnicze [23]. Jedną z przyczyn krwotoków mózgowych, obok przewlekłego nadciśnienia tętniczego, tętniaków czy kruchości naczyń, są także skazy krwotoczne w tym plamica małopłytkowa [40].

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że koszt leczenia krwotoku śródmózgowego będzie rozliczany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: A48 „Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym” [95, 98]. Przyjęto, że średnia wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym [redacted]. Sposób kalkulacji kosztów hospitalizacji pacjentów z ITP z krwotokiem śródmózgowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57

Koszt leczenia pacjenta z ITP z krwotokiem śródmózgowym

Kod i nazwa grupy	Kod i nazwa rozpoznania ICD-10	Wartość punktowa	Średnia cena punktu	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
A48: Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	I62.9 „Krwotok mózgowy (nieurazowy), nieokreślony”				[36, 95, 98]

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że kontrola stanu pacjenta będzie odbywać się w ramach świadczenia [redacted]

Tabela 58

Koszt wizyt kontrolnych w poradni neurologicznej – krwotok śródmózgowy

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu	Liczba wizyt kontrolnych	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[36, 99, 100]

Łączny koszt leczenia krwotoku śródmózgowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59

Koszt leczenia krwotoku śródmózgowego

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Krwawienie z przewodu pokarmowego

Krwawienie z przewodu pokarmowego (GI, ang. *gastrointestinal hemorrhage*) to krwawienie, w wyniku którego krew przedostaje się do światła przewodu pokarmowego [48].

Krwawienia z przewodu pokarmowego dzieli się na:

- krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP), gdy źródło krwawienia zlokalizowane jest powyżej więzadła *Treitza* dwunastnicy,
- krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (DOPP) w przypadkach niższej lokalizacji źródła krwawienia.

Inny podział krwawień w zależności od intensywności krwawienia:

- krwawienie ostre, gdy jednorazowa utrata krwi przekracza 500 ml,
- krwawienie przewlekłe - utrata dzienna krwi wynosi około 50 ml,
- krwawienia utajone - wykrywalne tylko metodami laboratoryjnymi.

Do najczęstszych przyczyn krwawień z GOPP zalicza się wrzód żołądka lub dwunastnicy (50%–70%), gastropatię krwotoczną (10%–20%), żylaki przełyku (ok. 10%), owrzodzenia przełyku oraz pęknięcia błony śluzowej w obrębie wpustu (zespół *Mallory’ego* i *Weissa*). Zmiany powodujące krwawienia z DOPP są najczęściej zlokalizowane w jelicie grubym. Guzki krwawnicze (żylaki odbytu), stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz infekcyjne zapalenie jelit należą do najczęstszych przyczyn krwawień z DOPP [48]. Małopłytkowość, chociaż rzadziej, może także prowadzić do krwawienia zarówno z górnego jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że średni czas hospitalizacji pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz z rozpoznaną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wyniesie powyżej 10 dni. Przyjęto zatem, że hospitalizacja związana z krwawieniem z przewodu pokarmowego u pacjenta z ITP, będzie rozliczana w ramach systemu JGP, po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy (S05 „Zaburzenia krzepiwości,

inne choroby krwi i śledziony > 10 dni" [95, 98]). Przyjęto, że średnia wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym [REDACTED]. Sposób kalkulacji kosztów hospitalizacji z powodu krwawień z przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60
Koszt hospitalizacji z powodu krwawień z przewodu pokarmowego

Kod i nazwa grupy	Kod i nazwa rozpoznania ICD-10	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
S05: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	D69.3 „Samoistna plamica małopłytkowa”	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[36, 95, 98]

Wydatki na kontrolę stanu zdrowia pacjenta po przebytych krwawieniach oszacowano w oparciu o opinię eksperta medycznego, który określił schemat wizyt kontrolnych u takiego chorego: raz na miesiąc przez pierwsze pół roku, a następnie raz na 2 miesiące przez kolejne 6 miesięcy (łącznie 9 wizyt). [REDACTED]

Tabela 61
Koszt wizyt kontrolnych w poradni hematologicznej – krwawienia z przewodu pokarmowego

Nazwa świadczenia	Zużycie zasobów/ liczba wizyt kontrolnych	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
W11: Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[36, 99, 100]

Łączny koszt leczenia krwawień z przewodu pokarmowego zamieszczono poniżej.

Tabela 62
Koszt leczenia krwawień z przewodu pokarmowego

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Inne krwawienia wymagające hospitalizacji

W materiałach dostarczonych przez producenta leku, leczenie innych krwawień wymagających hospitalizacji (ang. *other bleeding-related hospitalisation*) zostało określone jako hospitalizacja z powodu krwawień i zaburzeń krzepnięcia. Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że koszt hospitalizacji przy wystąpieniu krwawień będzie rozliczany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: S05: „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni” (patrz Tabela 60).

Na podstawie opinii eksperta medycznego założono, że pacjenci hospitalizowani z powodu innych krwawień powinni odbywać wizyty kontrolne w poradni hematologicznej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po hospitalizacji, a następnie raz w miesiącu przez okres jednego roku [redacted]. Kalkulację kosztów wizyt kontrolnych w poradni hematologicznej (Tabela 53) pacjentów z ITP po przebytych krwotoku przedstawia poniższa tabela.

Tabela 63
Koszt wizyt kontrolnych po hospitalizacji z powodu innych krwawień

Nazwa świadczenia	Zużycie zasobów/ liczba wizyt kontrolnych	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	■	■	[36, 99, 100]

Poniżej zestawiono łączny koszt leczenia pacjentów z ITP, u których wystąpiły inne krwawienia wymagające hospitalizacji, obejmujący koszt hospitalizacji oraz wizyt kontrolnych w poradni hematologicznej.

Tabela 64
Koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■

Wizyty ambulatoryjne związane z krwawieniami (ang. *outpatient bleed*)

Założono, że wystąpienie niewielkich krwawień lub niskiej liczby płytek krwi u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną będzie leczone w ramach dwóch wizyt specjalistycznych 1-go typu w poradni hematologicznej. Koszt leczenia oszacowano w poniższej tabeli.

Tabela 65
Koszt wizyty związanej z niewielkimi krwawieniami lub niską liczbą płytek krwi

Nazwa świadczenia	Zużycie zasobów/ liczba wizyt kontrolnych	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
[redacted]	■	■	■	[36, 99, 100]

Zestawienie kosztów leczenia epizodów krwawień

W tabeli poniżej zestawiono koszty leczenia poszczególnych epizodów związanych z krwawieniami w przeliczeniu na jednego pacjenta z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Tabela 66
Koszt leczenia poszczególnych epizodów krwawień

Perspektywa	Koszty	Koszt leczenia jednego epizodu [PLN/epizod]

4.2.1.4. Współczynnik *compliance*

Ze względu na brak danych w zakresie stosowania się pacjentów do wskazań i zaleceń lekarza dla ramienia eltrombopagu w analizie uwzględniono *compliance* na [REDACTED] dla porównywanych opcji terapeutycznych. W analizie wrażliwości rozważono wartość współczynnika *compliance* dla ramienia romiplostymu zaczerpniętą z analizy wpływu na [REDACTED]

4.2.1.5. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończono dnia 14.12.2011 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [9]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność pacjentów z ITP w podziale na stany zdrowotne uwzględnione w modelu.

W odnalezionym w wyniku wyszukiwania [REDACTED] oceniano użyteczności stanów zdrowia chorych z ITP w Wielkiej Brytanii. Zidentyfikowano pięć różnych stanów zdrowotnych, w których mogą znaleźć się pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną:

1. wystarczająca liczba płytek krwi [REDACTED] brak krwawień,
2. wystarczająca liczba płytek krwi [REDACTED] krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego,
3. niska liczba płytek krwi [REDACTED] brak krwawień,
4. niska liczba płytek krwi [REDACTED] krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego,
5. krwotok śródmózgowy [REDACTED]

W badaniu [REDACTED] ankietę oceniającą jakość życia w poszczególnych pięciu stanach określonych dla przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, przeprowadzono wśród 359 respondentów, losowo wybranych z grupy 300 000 pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii. Do pomiaru użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ITP wykorzystano w badaniu metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*) oraz wizualną skalę analogową (VAS, ang. *visual*

analogue scale). Dla pozostałych stanów zdrowotnych, nieuwzględnionych w ankiecie, czyli krwawień z przewodu pokarmowego oraz innych krwawień wymagających hospitalizacji, [REDACTED]

Wykorzystane w analizie podstawowej wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67
Użyteczności zależne od stanu zdrowia pacjenta z ITP – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Waga użyteczności [średnia] (SD)	Źródła danych
Poziom płytek krwi >50 000/ μ l brak krwawień	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi >50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l brak krwawień	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwotok śródmózgowy	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienie z przewodu pokarmowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l inne krwawienia wymagające hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie wrażliwości rozważono użyteczności oszacowane bezpośrednio z badań klinicznych oceniających romiplostim. Pomiaru stanów zdrowia dokonano na podstawie wieloatrybutowego systemu klasyfikacji stanów zdrowia z punktacją preferencji *EuroQOL (EQ-5D)*. Kalkulacji dokonano na podstawie danych z poziomu pacjenta. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 68
Użyteczności zależne od stanu zdrowia pacjenta z ITP – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Waga użyteczności [średnia]	Źródła danych
Poziom płytek krwi >50 000/ μ l brak krwawień	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi >50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l brak krwawień	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwotok śródmózgowy	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienie z przewodu pokarmowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom płytek krwi <50 000/ μ l inne krwawienia wymagające hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono elementy kosztów oraz efektów zdrowotnych leczenia przewlekłej małopłytkowości immunologicznej w porównywanych kohortach pacjentów, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego w podziale na pacjentów po zabiegu usunięcia śledziony oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu splenektomii. Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność. Koszty dyskontowano przy stopie równej 5%, natomiast efekty - 3,5%. Szczegółowych kalkulacji dokonano w modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę, dostosowanym do polskich warunków, wykonanym w arkuszu programu *Excel*, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.1.3, a wyników zdrowotnych w rozdziale 4.2.1.2.

4.3.1. Perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia

4.3.1.1. ROM versus leczenie standardowe

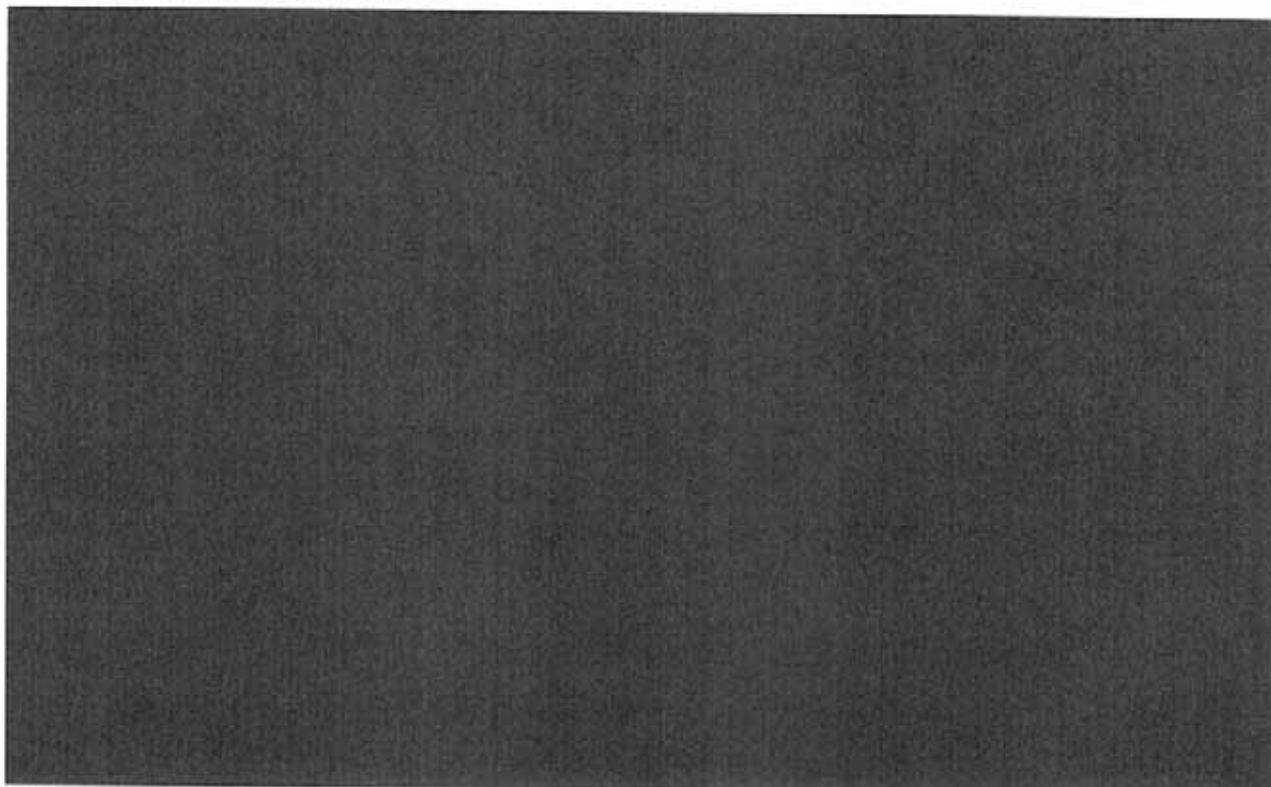
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania: ROM vs leczenie standardowe w rozważanej populacji pacjentów z ITP przedstawia poniższa tabela. Jednostką efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 69
Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
Koszty [PLN]				
Romiplostym	██████████	████	██████████	████
Rytuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████
Azatiopryna	██████████	██████████	██████████	██████████
MMF	████	████	████	████
Cyklosporyna	██████████	██████████	██████████	██████████
Danazol	██████████	██████████	██████████	██████████
Cyclofosfamid	██████████	██████████	██████████	██████████
Winkrystyna	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wykres 1

Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)



Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania: ROM vs ELT w rozważanej populacji pacjentów z ITP przedstawia poniższa tabela. Jednostką efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

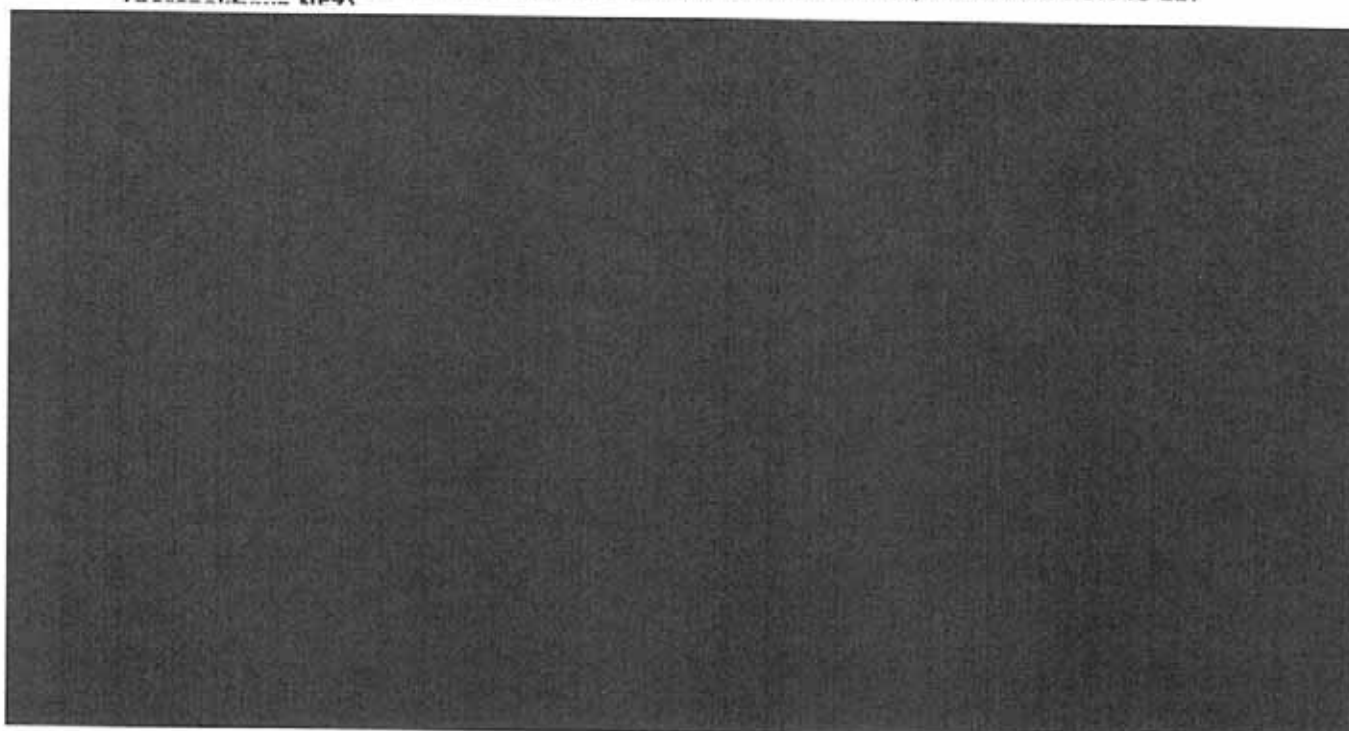
Tabela 70

Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs ELT (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
Koszty [PLN]				
Romiplostym/Eltrombopag	██████████	██████████	██████████	██████████
Rytuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████
Azatiopryna	██████████	██████████	██████████	██████████
MMF	████	████	████	████
Cyklosporyna	██████████	██████████	██████████	██████████
Danazol	██████████	██████████	██████████	██████████
Cyclofosfamid	██████████	██████████	██████████	██████████
Winkrystyna	██████	██████	██████	██████

Wykres 2

Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs ELT



4.3.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

4.3.2.1. ROM versus leczenie standardowe

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania: ROM vs leczenie standardowe w rozważanej populacji pacjentów z ITP przedstawia poniższa tabela. Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 71

Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
	Koszty [PLN]			
Romiplostym	██████████	████	██████████	████
Rytuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████
Azatiopryna	██████████	██████████	██████████	██████████
MMF	████	████	████	████
Cyklosporyna	██████████	██████████	██████████	██████████
Danazol	██████████	██████████	██████████	██████████

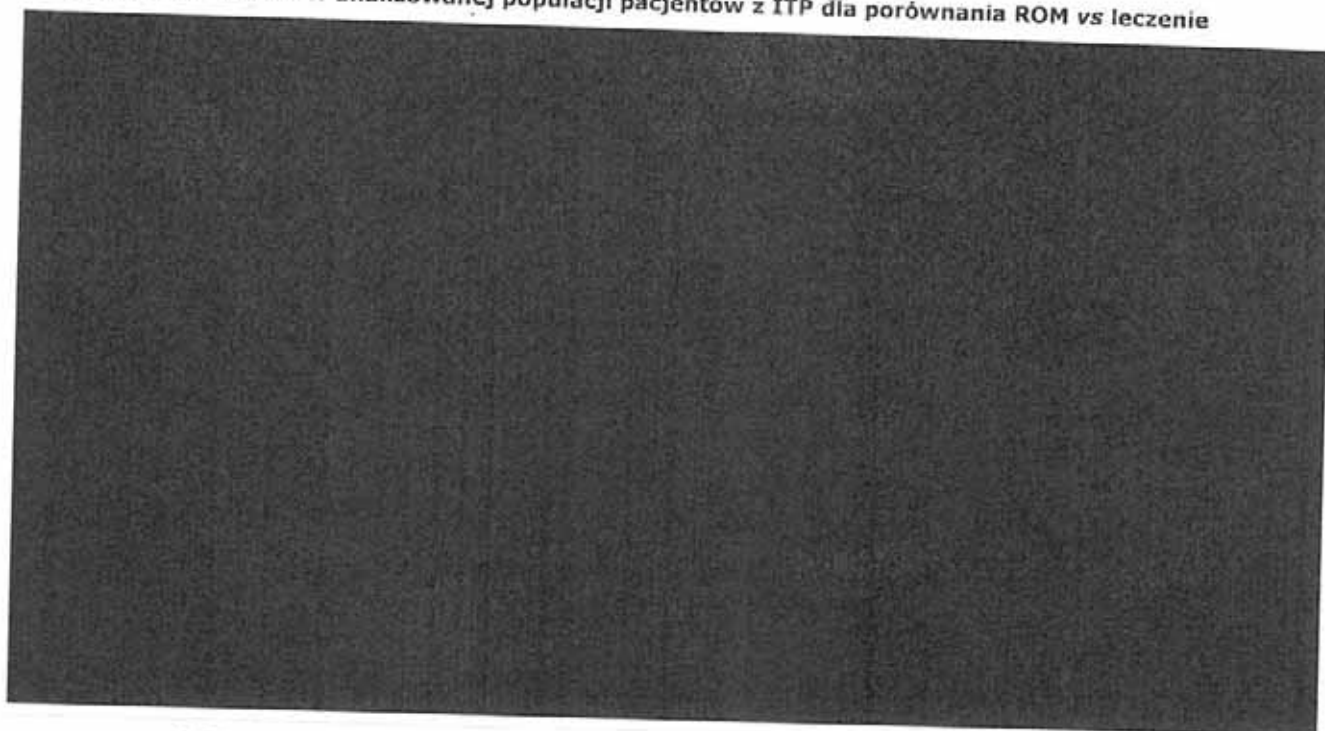
Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
Cyclofosfamid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Winkrystyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Watchful waiting</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia krwawień	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty zdrowotne [QALY]				
Lata życia skorygowane o jakość	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
*Leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną u pacjentów z ITP nie poddanych splenektomii mają koszty romiplostymu wraz z podaniem i monitorowaniem terapii oraz koszty związane z leczeniem [REDACTED]

U pacjentów z ITP poddanych splenektomii największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną mają koszty romiplostymu wraz z podaniem i monitorowaniem terapii oraz koszty związane z leczeniem [REDACTED]

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia ITP w grupie pacjentów poddanych i nie poddanych splenektomii.

Wykres 3
Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs leczenie



4.3.2.2. ROM versus ELT

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania: ROM vs ELT w rozważanej populacji pacjentów z ITP przedstawia poniższa tabela. Jednostką efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 72
Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs ELT (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
	Koszty			
Romiplostym/Eltrombopag	██████████	██████████	██████████	██████████
Rytuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████
Azatiopryna	██████████	██████████	██████████	██████████
MMF	████	████	████	████
Cyklosporyna	██████████	██████████	██████████	██████████
Danazol	██████████	██████████	██████████	██████████
Cyclofosfamid	██████████	██████████	██████████	██████████
Winkrystyna	██████	██████	██████	██████
Watchful waiting	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
Koszty leczenia krwawień	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną u pacjentów z ITP nie poddanych splenektomii mają koszty romiplostymu wraz z podaniem i monitorowaniem terapii oraz koszty związane z leczeniem [REDACTED]

U pacjentów z ITP poddanych splenektomii największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną mają koszty romiplostymu wraz z podaniem i monitorowaniem terapii oraz koszty związane z leczeniem [REDACTED]

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia ITP w grupie pacjentów poddanych i nie poddanych splenektomii.

Wykres 4
Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs ELT (perspektywa wspólna)

4.4.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla dożywotniego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do standardowej ścieżki terapeutycznej oraz w porównaniu do eltrombopagu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną.

Wartość użyteczności ICUR obliczono wg następującej formuły:

4.4.1.1. Perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia

4.4.1.1.1 ROM versus leczenie standardowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów leczenia romiplostymem w porównaniu z leczeniem standardowym, w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, przedstawione zostały poniżej.

Tabela 73

Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████		██████████	
██████████	██████████		██████████	
██████████	██████████		██████████	

W obydwu populacjach (pacjenci bez i po splenektomii) terapia romiplostymem jest terapią dominującą tzn. jest mniej kosztowna oraz przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do leczenia standardowego.

4.4.1.1.2 ROM versus ELT

Wyniki analizy użyteczności kosztów leczenia romiplostymem (poprzedzającym standardową ścieżkę terapeutyczną) w porównaniu z leczeniem eltrombopagiem (poprzedzającym standardową ścieżkę terapeutyczną), w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, przedstawione zostały poniżej.

Tabela 74

Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs ET (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████		██████████	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	

W obydwu populacjach (pacjenci bez i po splenektomii) terapia romiplostymem jest terapią dominującą tzn. jest mniej kosztowna oraz przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do leczenia eltrombopagiem.

4.4.1.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

4.4.1.2.1 ROM versus leczenie standardowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów leczenia romiplostymem w porównaniu z leczeniem standardowym, w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej, przedstawione zostały poniżej.

Tabela 75

Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	████	████	████	████
Efekt inkrementalny [QALY]	████		████	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	████████████████████		████████████████████	

W obydwu populacjach (pacjenci bez i po splenektomii) terapia romiplostymem jest terapią dominującą tzn. jest mniej kosztowna oraz przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do leczenia standardowego.

4.4.1.2.2 ROM versus ELT

Wyniki analizy użyteczności kosztów leczenia romiplostymem w porównaniu z leczeniem eltrombopagiem, w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej, przedstawione zostały poniżej.

Tabela 76

Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs ELT (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	████	████	████	████
Efekt inkrementalny [QALY]	████		████	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	████████████████████		████████████████████	

W obydwu populacjach (pacjenci bez i po splenektomii) terapia romiplostymem jest terapią dominującą tzn. jest mniej kosztowna oraz przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do leczenia eltrombopagiem.

4.4.2. Analiza wrażliwości

4.4.2.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów. Nie było konieczne przeprowadzenie analizy w horyzoncie badań klinicznych pomimo dożywnego horyzontu czasowego, ponieważ pacjenci leczeni romiplostymem przechodzą na inne ścieżki terapeutyczne. Jednakże 5-letni horyzont czasowy testowany w ramach analizy wrażliwości odpowiada okresowi obserwacji z badania długoterminowego [redacted]

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów:

➤ kosztowe:

• współczynnik *compliance* dla grupy otrzymującej romiplostym na poziomie 90,5% – dane odnośnie dawkowania pochodzą z [redacted]

• tygodniowe zużycie romiplostymu [redacted] po zabiegu usunięcia śledziony [redacted]

• dawka eltrombopagu na poziomie [redacted]

• podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu hematologii [94] (maksymalny koszt podania i monitorowania leczenia z zastosowaniem romiplostymu);

• brak finansowania rytuksymabu w leczeniu ITP (wg eksperta medycznego trudności z rozliczeniem kosztu leku przez NFZ z powodu jego wysokiej ceny);

• odsetek stosowania dożylnych immunoglobulin oraz glikokortykosteroidów w ramach terapii [redacted]

- dawkowanie immunoglobulin na podstawie wytycznych [redacted] (szczegółowe kalkulacje przedstawione zostały w załączniku - Tabela 96);
 - dawkowanie immunoglobulin na podstawie dostępnych charakterystyk produktów leczniczych immunoglobuliny ludzkiej [redacted]
- efekty zdrowotne:
- niższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ([redacted])
 - oszacowanie średniego czasu do przerwania leczenia [redacted]
 - alternatywne wartości użyteczności [redacted]
- dyskontowanie
- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych);
 - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych);
 - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych);
- horyzont czasowy:
- horyzont czasowy 5, 10, 25 lat. Pięcioletni horyzont czasowy odpowiada długości obserwacji w badaniach długoterminowych oceniających romiplostym, włączonych do analizy efektywności klinicznej [44, 58].

W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 77
Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości - koszty

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		minimalna	maksymalna
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zużycie romiplostymu/tydzień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rytuksymabu z perspektywy NFZ [PLN/mg]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		minimalna	maksymalna
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie dożylnych immunoglobulin	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa dla kosztów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa dla efektów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy analizy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.4.2.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

4.4.2.2.1 Perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania romiplostymu (poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną) vs leczenie standardowe oraz romiplostymu (poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną) vs eltrombopag (poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną), w terapii ITP z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 78
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenekтомii				Pacjenci po zabiegu splenekтомii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Stan podstawowy								
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostim								
Zuzycie romiplostymu/tydzień								
Koszt podania leku Nplate®								
Brak finansowania rytuksymabu w ITP								
Odstetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych								
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010								
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL								
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie								
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)								
Alternatywne wartości użyteczności								
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów								

Parametr	Pacjenci bez splenektoimil				Pacjenci po zabiegu splenektoimil			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 25 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 79
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs ELT (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenekтомii				Pacjenci po zabiegu splenekтомii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Stan podstawowy								
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostim								
Zużycie romiplostimu/tydzień								
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenekтомii								
Koszt podania leku Nplate®								
Brak finansowania rytuksymabu w ITP								
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych								
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010 [66]								
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL [17, 18]								
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie								
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)								

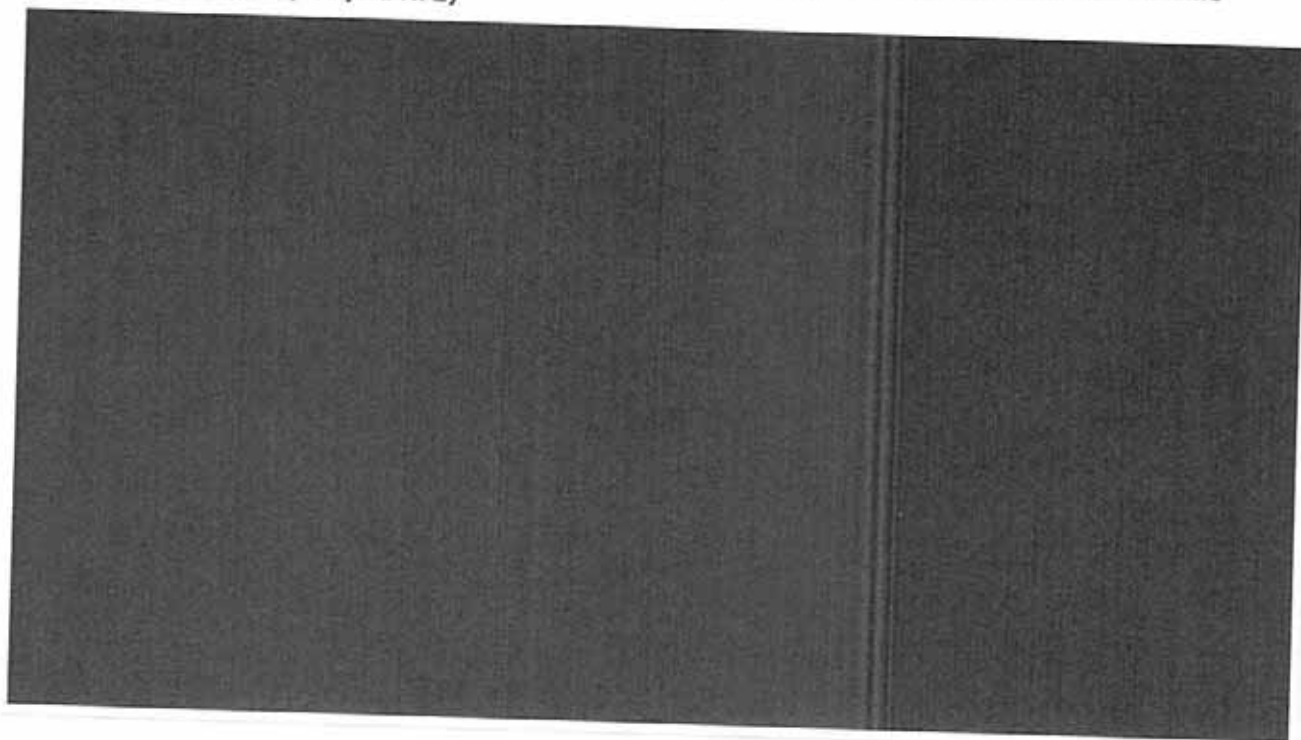
Parametr	Pacjenci bez splenekтомii				Pacjenci po zabiegu splenekтомii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztów inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztów inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Alternatywne wartości użyteczności	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 25 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

4.4.2.2.1.1 ROM versus leczenie standardowe

Jednokierunkowa analiza wrażliwości (Tabela 78), przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-żyteczność porównującej koszty i efekty stosowania ROM w porównaniu z LS w populacji pacjentów bez splenektomii i po zabiegu usunięcia śledziony, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi wprowadzenie romiplostymu (Nplate®) do ścieżki terapeutycznej leczenia pacjentów z [REDACTED]

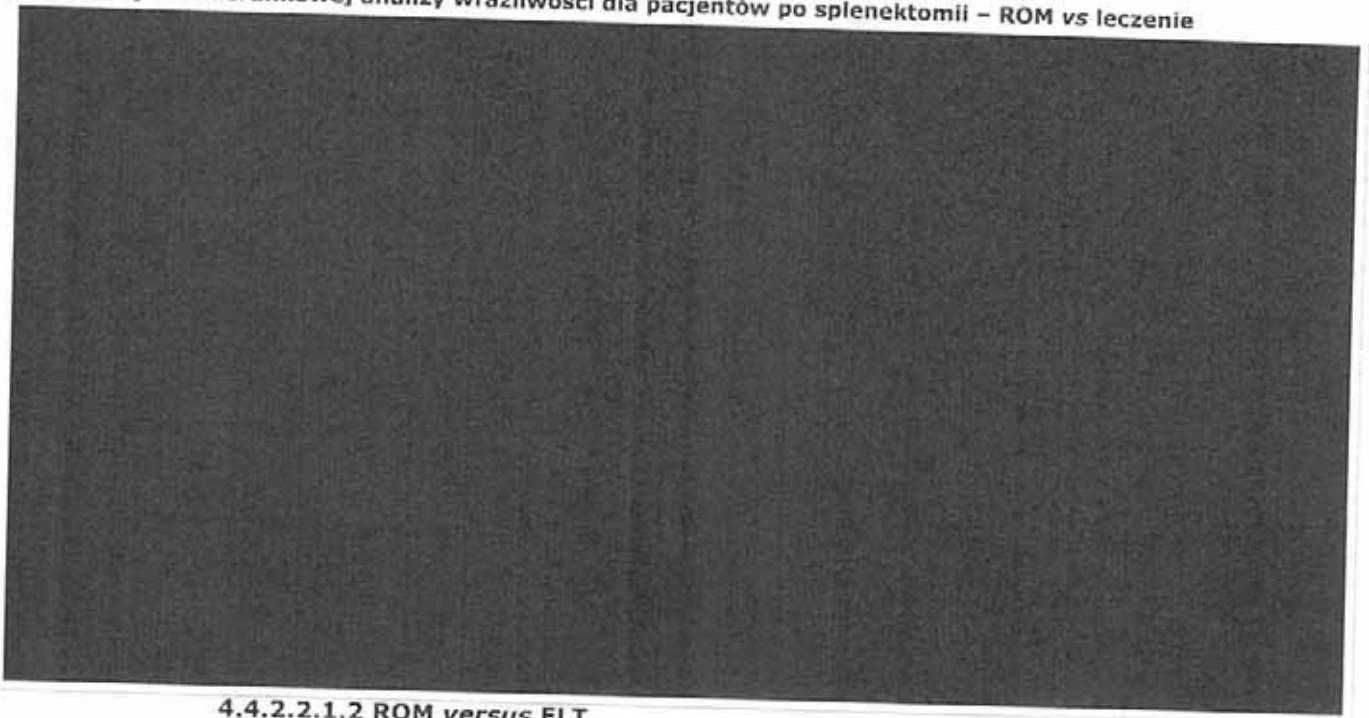
Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości (w postaci wzrostu/spadku kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej) przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 5
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)



Wykres 6

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs leczenie



4.4.2.2.1.2 ROM versus ELT

Jednokierunkowa analiza wrażliwości (Tabela 79), przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania ROM w porównaniu z ELT w populacji pacjentów bez splenektomii i po zabiegu usunięcia śledziony, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi wprowadzenie romiplostymu (Nplate®) do ścieżki terapeutycznej leczenia pacjentów z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

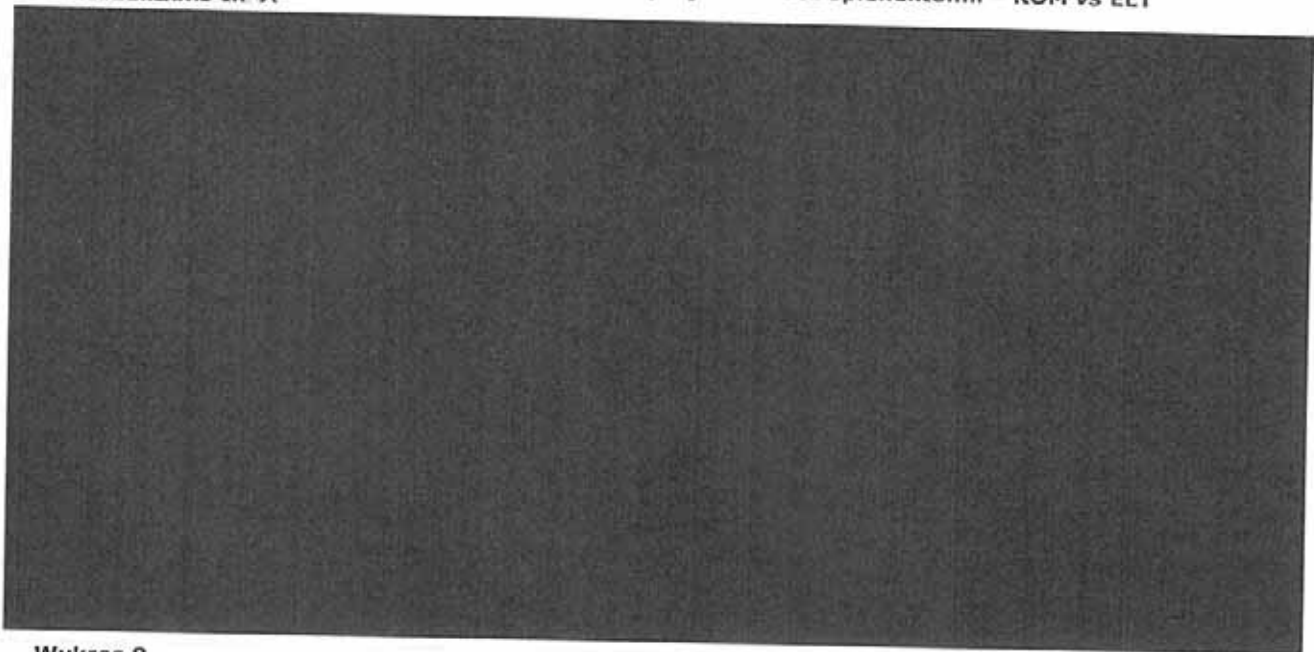
[REDACTED]

[REDACTED]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości (w postaci wzrostu/spadku kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej) przedstawiono na poniższych wykresach.

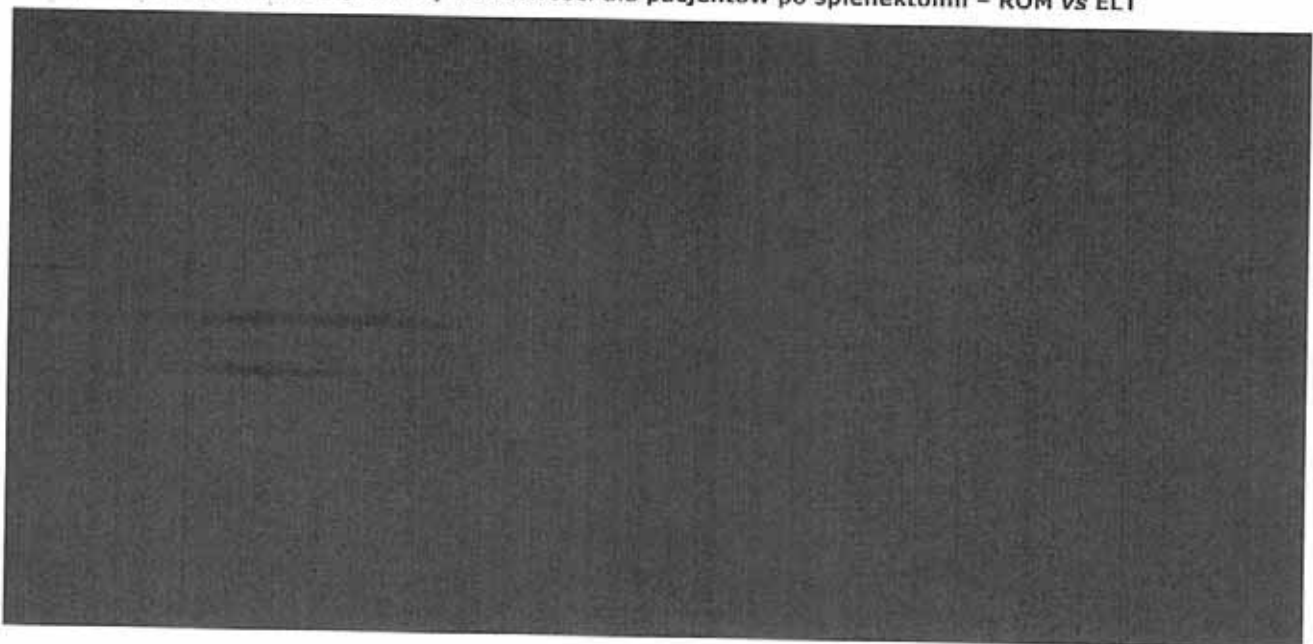
Wykres 7

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs ELT



Wykres 8

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs ELT



4.4.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i pacjent)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania romiplostymu (poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną) vs leczenie standardowe oraz romiplostymu (poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną) vs eltrombopag (poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną), w terapii ITP z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 80
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii				Pacjenci po zabiegu splenektomii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalne do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) koszty inkrementalne do stanu podstawowego [PLN]
Stan podstawowy								
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostim								
Zużycie romiplostymu/tydzień								
Koszt podania leku Nplate [®]								
Brak finansowania rytuksymabu w ITP								
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych								
Dawkowanie immunoglobulin z <i>Provan 2010</i> [66]								
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL [17, 18]								
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie								
Średni czas do wystąpienia przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)								
Alternatywne wartości użyteczności								

Parametr	Pacjenci bez spleenektomii				Pacjenci po zabiegu spleenektomii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) inkrementalne go w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 25 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 81
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs ELT (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii				Pacjenci po zabiegu splenektomii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztów inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztów inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Stan podstawowy								
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostim								
Zużycie romiplostymu/tydzień								
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii								
Koszt podania leku Nplate®								
Brak finansowania rytuksymabu w ITP								
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych								
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010 [66]								
Dawkowanie immunoglobulin z ChpL [17, 18]								
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie								
Średni czas do wystąpienia przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)								

Parametr	Pacjenci bez splenekтомii				Pacjenci po zabiegu splenekтомii			
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztów inkrementalnych w stosunku do stanu podstawowego [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztów inkrementalnych w stosunku do stanu podstawowego [PLN]
Alternatywne wartości użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█
Stoпа dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Stoпа dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Stoпа dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 25 lat	█	█	█	█	█	█	█	█

4.4.2.2.1 ROM versus leczenie standardowe

Jednokierunkowa analiza wrażliwości (Tabela 80), przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-żyteczność porównującej koszty i efekty stosowania ROM w porównaniu z LS w populacji pacjentów bez splenektomii i po zabiegu usunięcia śledziony, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi wprowadzenie romiplostymu (Nplate®) do ścieżki terapeutycznej leczenia pacjentów z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

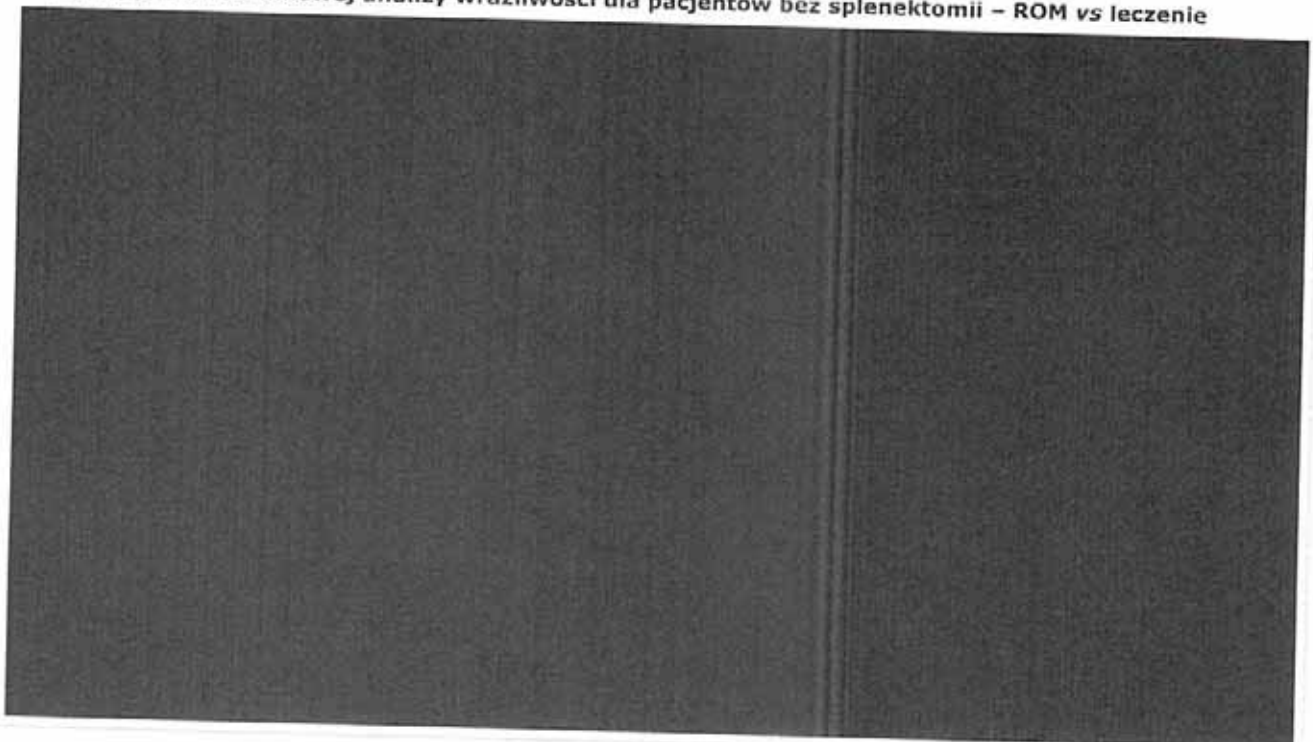
[REDACTED]

[REDACTED]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości (w postaci wzrostu/spadku kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej) przedstawiono na poniższych wykresach.

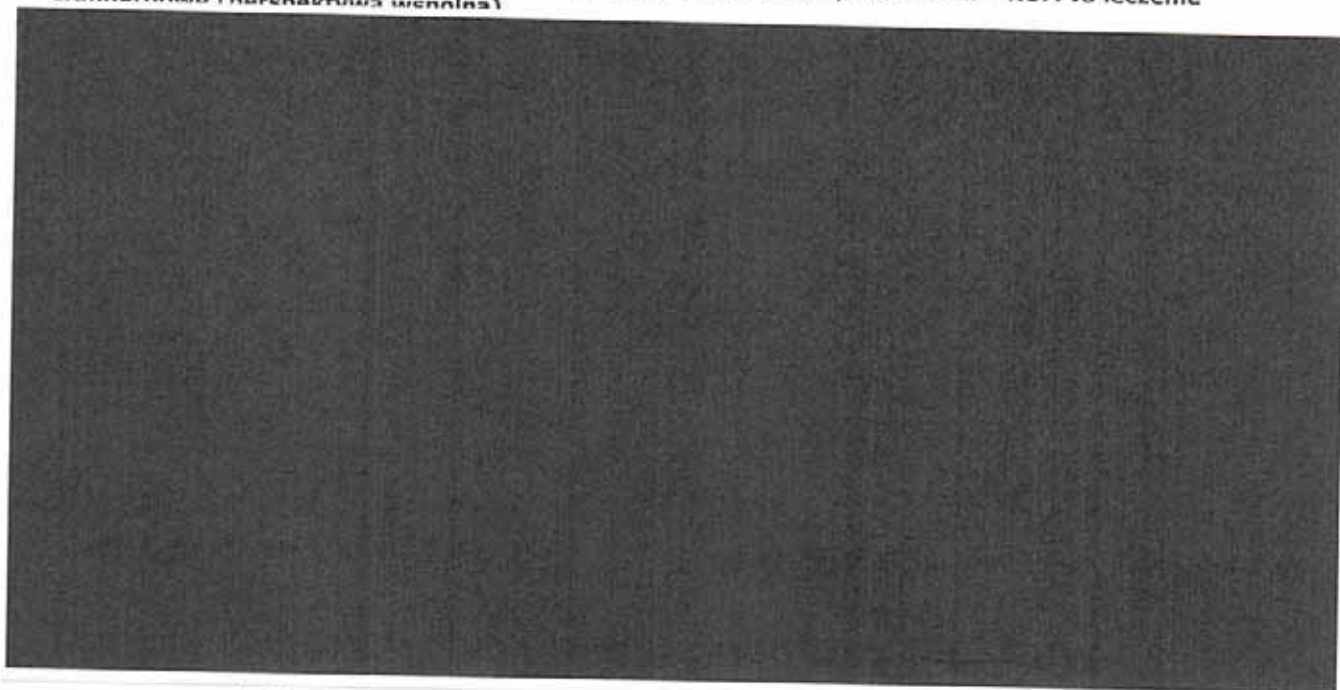
Wykres 9

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs leczenie



Wykres 10

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs leczenie standardowe (nereaktywna wenozna)



4.4.2.2.2 ROM versus ELT

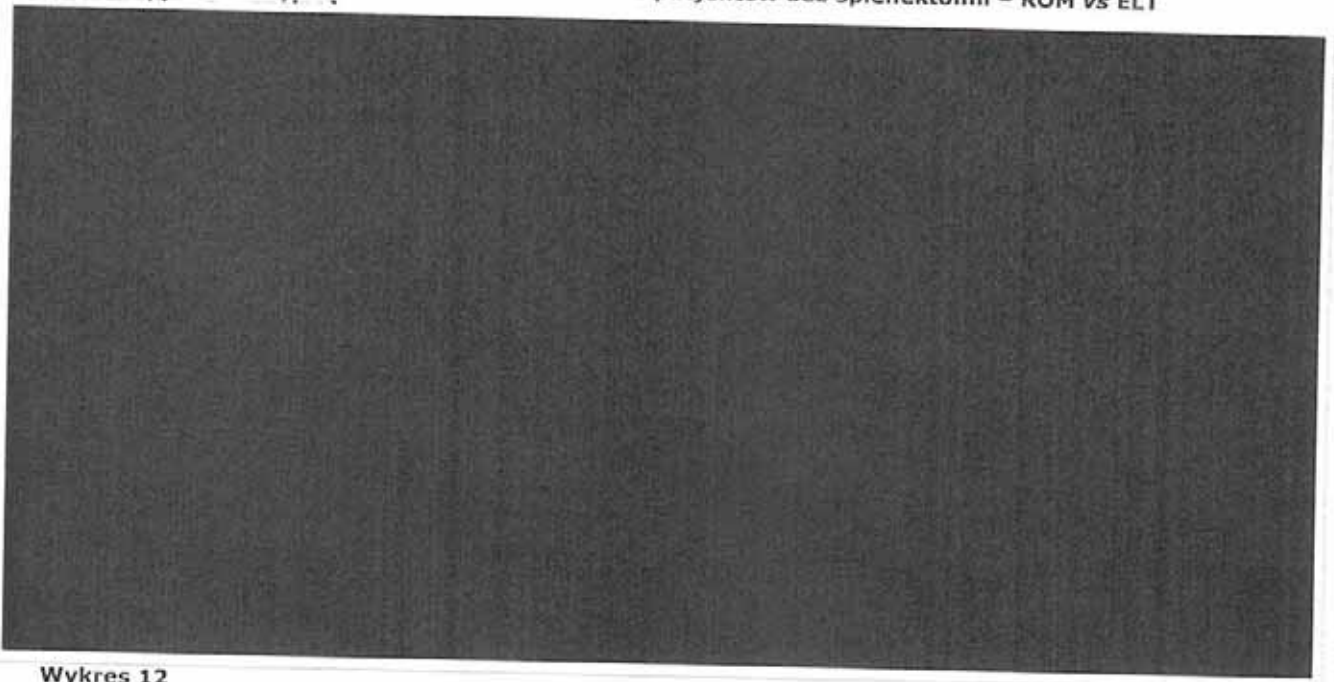
Jednokierunkowa analiza wrażliwości (Tabela 81), przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania ROM w porównaniu z ELT w populacji pacjentów bez splenektomii i po zabiegu usunięcia śledziony, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi wprowadzenie romiplostymu (Nplate®) do ścieżki terapeutycznej leczenia pacjentów z [REDACTED]

[REDACTED]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości (w postaci wzrostu/spadku kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej) przedstawiono na poniższych wykresach.

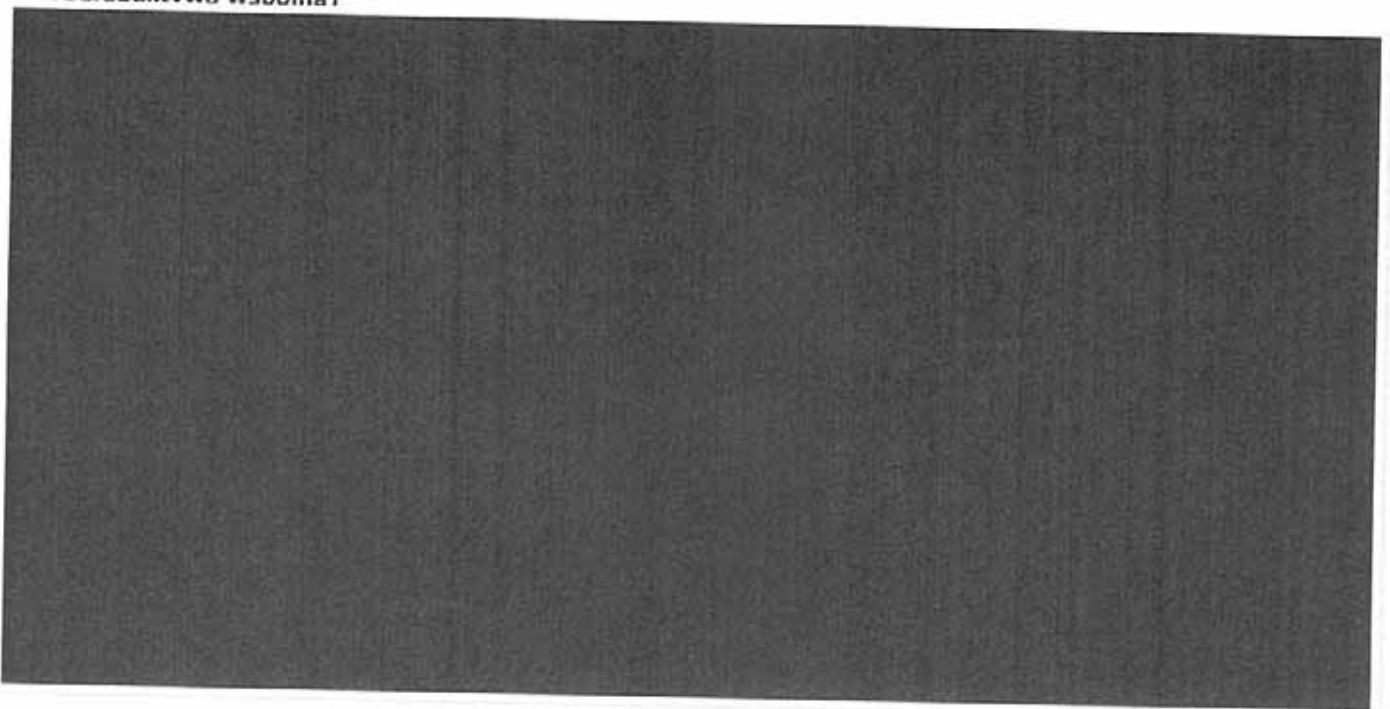
Wykres 11

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs ELT



Wykres 12

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs ELT
(perspektywa wspólna)**



4.4.3. Analiza scenariuszy skrajnych

4.4.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Dla porównań ROM vs leczenie standardowe, ROM vs ELT, w ramach prostej wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości kosztu inkrementalnego.

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

➤ W scenariuszu optymistycznym:

[Redacted text block]

- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych);

➤ W scenariuszu pesymistycznym:

[Redacted text block]

4.4.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przedstawiające różnicę kosztów i efektów, a także zmianę całkowitą i procentową współczynnika ICUR w populacji chorych z ITP bez i po zabiegu usunięcia śledziona, w stosunku do analizy podstawowej przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.4.3.2.1 Perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia

4.4.3.2.1.1 ROM *versus* leczenie standardowe

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia dla porównania ROM vs leczenie standardowe.

Tabela 82
Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN] (zmiana %)
Pacjenci bez splenektomii				
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I
Scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci po splenektomii				
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I
Scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

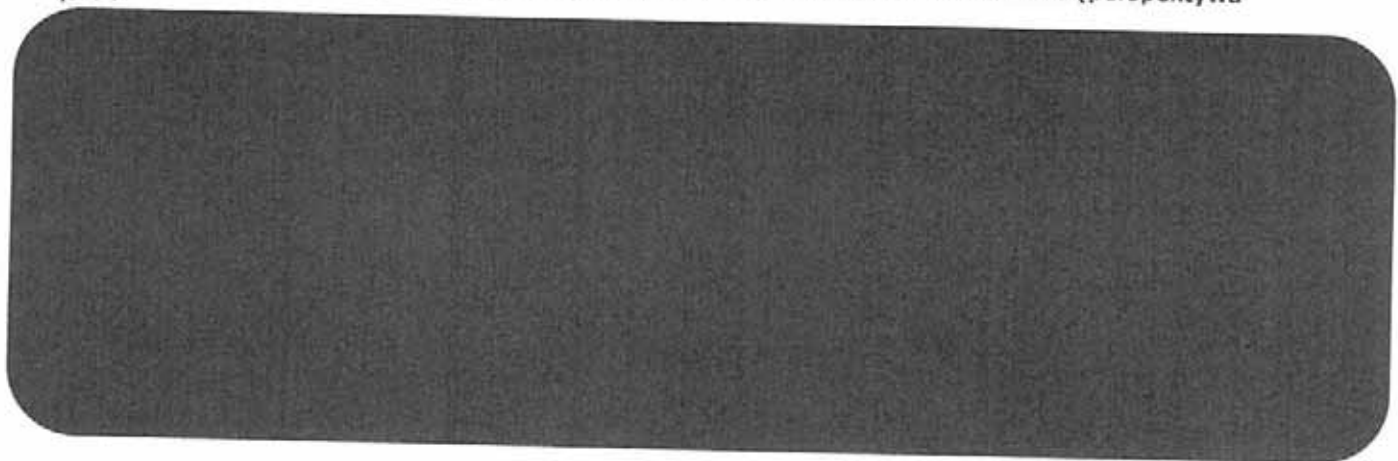
Przeprowadzona analiza wartości skrajnych wykazała, że:

[REDACTED] w scenariuszu optymistycznym - [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED] w scenariuszu pesymistycznym [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Graficzne przedstawienie porównania wyników analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)



4.4.3.2.1.2 ROM versus ELT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia dla porównania ROM vs ELT.

Tabela 83
Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa NFZ)

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN] (zmiana %)
Pacjenci bez splenektomii				
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci po splenektomii				
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wartości skrajnych wykazała, że:

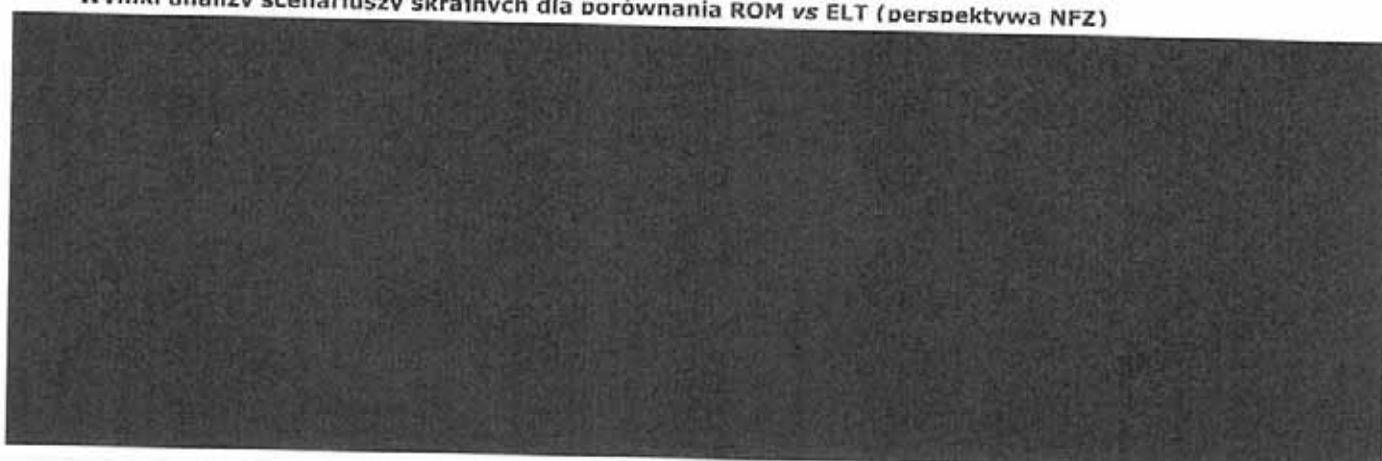
[REDACTED] w scenariuszu optymistycznym – [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] w scenariuszu pesymistycznym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Graficzne przedstawienie porównania wyników analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa NFZ)



4.4.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

4.4.3.2.2.1 ROM versus leczenie standardowe

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta) dla porównania ROM vs leczenie standardowe.

Tabela 84
Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN] (zmiana %)
Pacjenci bez splenektomii				
Stan podstawowy	██████████	██	██████████	█
Scenariusz optymistyczny	██████████	██	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	██	██████████	██████████
Pacjenci po splenektomii				
Stan podstawowy	██████████	██	██████████	█
Scenariusz optymistyczny	██████████	██	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	██	██████████	██████████

Przeprowadzona analiza wartości skrajnych wykazała, że:

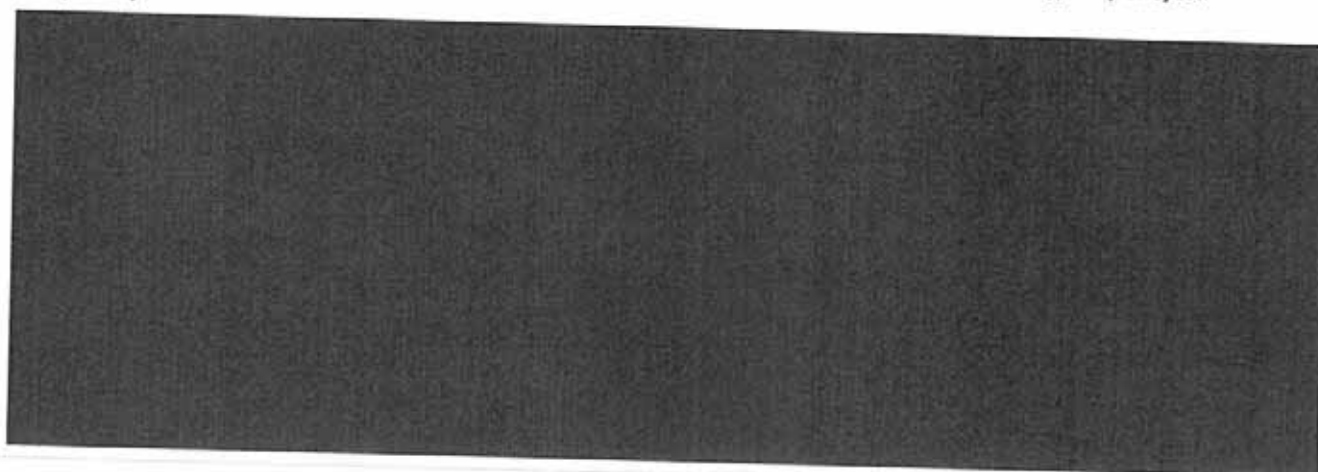
■ w scenariuszu optymistycznym [redacted]
[redacted]
[redacted]

■ w scenariuszu pesymistycznym [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Graficzne przedstawienie porównania wyników analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 15

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)



4.4.3.2.2 ROM versus ELT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta) dla porównania ROM vs ELT.

Tabela 85

Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa wspólna)

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN] (zmiana %)
Pacjenci bez splenektomii				
Stan podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz optymistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz pesymistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [PLN] (zmiana %)
Pacjenci po splenektomii				
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wartości skrajnych wykazała, że:

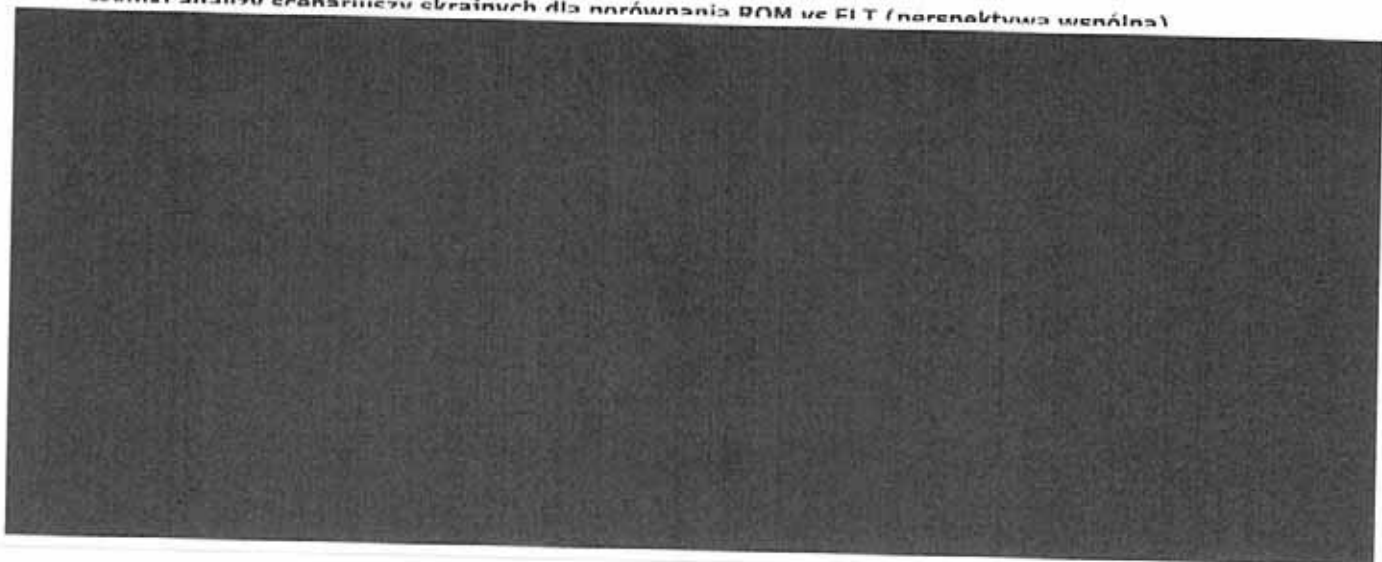
[REDACTED] w scenariuszu optymistycznym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] w scenariuszu pesymistycznym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Graficzne przedstawienie porównania wyników analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs FIT (nerennałowa wenałna)



4.5. Przegląd analiz ekonomicznych

4.5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania romiplostymu (produkt leczniczy Nplate®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową romiplostymu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*
- *Embase,*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „*Economic evaluation*”, natomiast w bazie CRD: „*NHSEED*”.

Wyszukiwanie zakończono dnia 12.12.2011 r.

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, zgodność komparatora, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji oraz limity ograniczające wyszukiwanie do analiz ekonomicznych zastosowane w bazie *PubMed* (ta sama strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach) zamieszczono poniżej.

Tabela 86
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 12.12.2011 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]

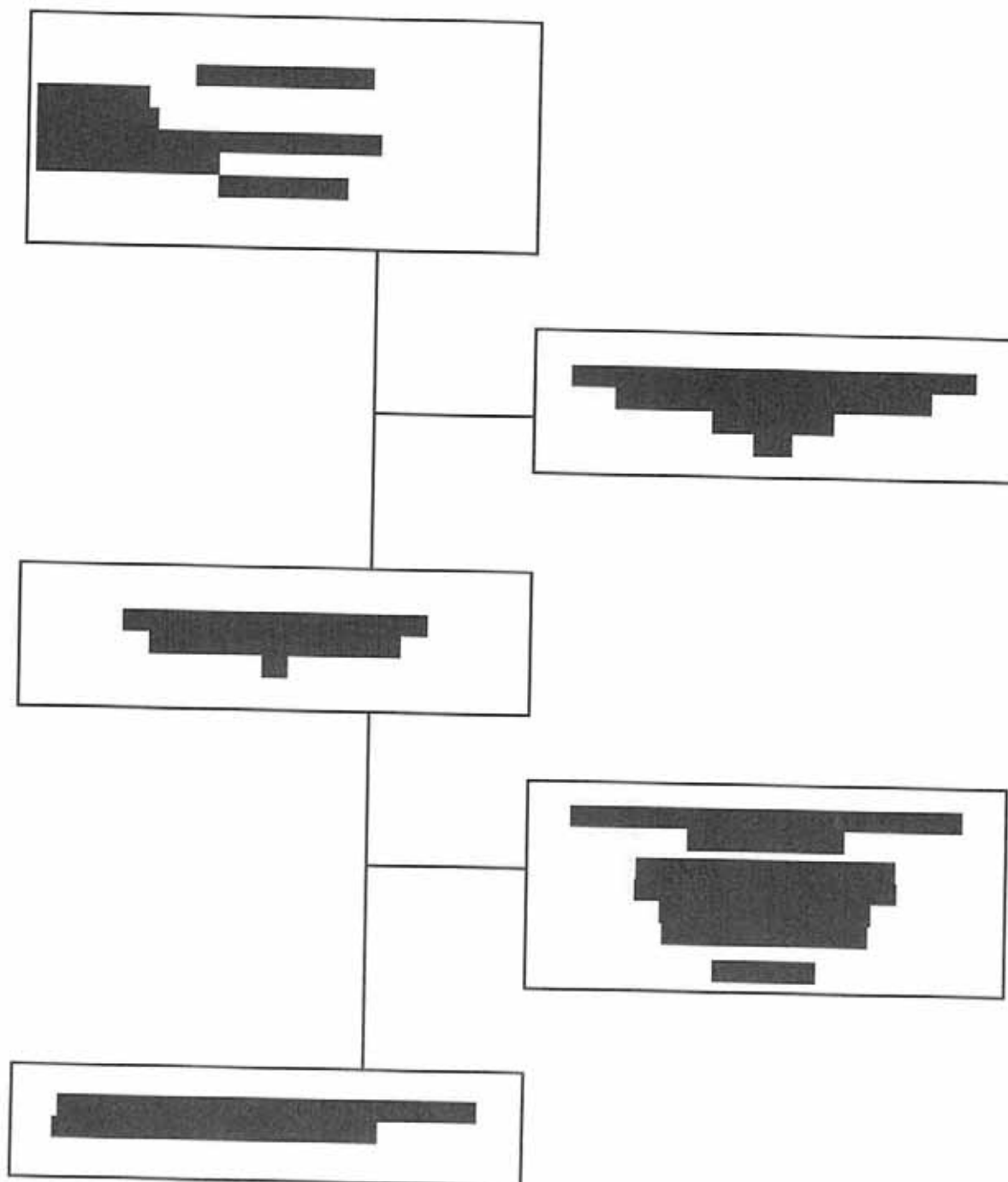
Tabela 87
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane*, *Embase* oraz *CRD* (data wyszukiwania 12.12.2011 r.)

Baza	Wynik wyszukiwania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych (QUOROM).

Wykres 17
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



4.5.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 opublikowanych analiz farmakoeconomicznych oraz przegląd NICE 2011 [59] oceniających opłacalność stosowania romiplostymu w leczeniu ITP. Charakterystykę zidentyfikowanych analiz ekonomicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 88

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania romiplostymu w leczeniu pacjentów z ITP

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Arocho 2011 (abstrakt) [5]	romiplostym (ROM) + leczenie standardowe, PL + leczenie standardowe	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP)	CEA/rok	Meksyk/MXP\$/płatnika publicznego	koszty interwencji, koszty leków ratujących życie, koszty leczenia epizodów krwawień	odpowiedź na leczenie (osobno dla pacjentów po splenektomii i bez splenektomii)	<p>Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. overall response):</p> <ul style="list-style-type: none"> po splenektomii: ROM: 79%, PL: 0%, bez splenektomii: ROM: 88%, PL: 14% <p>Średnie koszty na pacjenta wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> po splenektomii: ROM: 574 580 MXP\$, PL: 301 218 MXP\$, bez splenektomii: ROM: 402 083 MXP\$, PL: 180 692 MXP\$ <p>Średnie koszty za odpowiedź na leczenie wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> po splenektomii: ROM: 727 317 MXP\$, PL: nieskończony bez splenektomii: ROM: 456 912 MXP\$, PL: 1 290 655 MXP\$
Koszt za odpowiedź							

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
							<p>był niższy dla romiplostrymu w porównaniu z placebo. Ze względu na ograniczoną liczbę skutecznych terapii w ITP, romiplostrym jest ważną i opłacalną opcją terapeutyczną zarówno dla populacji pacjentów po splenektomii jak i pacjentów bez splenektomii.</p> <p>ROM przyniósł 55% redukcję wszystkich BRE (95% CI: 41% do 65%) i 88% (95% CI 80% do 93%) zmniejszenie BRE wymagających leczenia immunoglobulinami.</p>
Arocho 2011a (abstrakt) [6]	romiplostrym (ROM), raz w tygodniu w standardowym leczeniu (ang. <i>standard of care, SOC</i>)	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP)	analiza kosztów/rok	Meksyk/MXP\$/płatnika publicznego	koszty epizodów krwawień związanych z leczeniem (ambulatoryjne drobne krwawienia, krwawienia wymagające leczenia immunoglobulinami lub krwawienia wymagające hospitalizacji)	epizody krwawień (ang. <i>bleeding-related episodes, BRE</i>)	<p>Szacowane roczne koszty zarządzania BRE na pacjenta wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bez splenektomii: ROM: 33 103 MXP\$ SOC: 162 720 MXP\$ • po splenektomii: ROM: 31 328 MXP\$, SOC: 283 246 MXP\$ <p>ROM jest terapeutyczną alternatywą dla dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, który zmniejsza częstość występowania BRE w porównaniu z SOC, i obniża koszty zarządzania BRE.</p>
Chiche 2011 (abstrakt) [20]	romiplostrym (ROM), raz w tygodniu rytuksymab (RYT), 4 razy w tygodniu	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP)	CCA/ 6 miesięcy	Francja/€/płatnika publicznego	koszty rutynowych wizyt u lekarza, administracji leczenia i opieki w nagłych wypadkach, koszty terapii wspomagającej	odpowiedź na leczenie	<p>Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM: 83%, - RYT: 62,5%. <p>Średni koszt na pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM: 17 486 €, - RYT: 17 086 €.

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Vorobyev 2011 (abstrakt) [87]	eltrombopag (ELT), romiplostim (ROM)	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana	CEA, CUA, 2, 10 i 20 lat	Rosja/\$/ płatnika publicznego	(immunoglobulin i prednizonu), koszty hospitalizacji / wizyt lekarskich związanych z krwawieniem (BRE)	QALY	<p>Srednie koszty za odpowiedź na leczenie wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM: 27 337 €, - RYT: 25 178 €. <p>W horyzoncie czasowym powyżej 6-miesięcy romiplostim okazuje się być terapią tańszą w porównaniu do rytuksymabu u dorosłych pacjentów z ITP.</p> <p>Koszt/QALY:</p> <ul style="list-style-type: none"> Horyzont 2-letni ELT: 39 000 \$ ROM : 45 530 \$. Horyzont 10-letni ELT: 35 108 \$ ROM : 40 218 \$. Horyzont 20-letni ELT: 32 527 \$ ROM : 37 204 \$. <p>Eltrombopag jest terapią opłacalną w porównaniu do romiplostymu w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów, dla których zabieg splenektomii jest przeciwwskazany.</p>
Pettigrew 2011 (abstrakt) [64]	romiplostim (Nplate®), IVIg (immunoglobuliny dożylnie)	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP)	analiza kosztów/rok	Kanada/\$/ system ochrony zdrowia (provincia Ontario)	koszty pośrednie (leki, środki medyczne, badania laboratoryjne, czas służby zdrowia) i pośrednie (wydajności) zasobów opieki zdrowotnej	koszt netto	<p>Roczny koszt na pacjenta :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM (Nplate® na podstawie średniej dawki tygodniowej 3mcg/kg): 50 950 \$, - IVIg (w przeliczeniu na przeciętną dawkę sugerowaną przez ekspertów klinicznych, 1g/kg co 4 tygodnie, czas podawania 3,5 godziny): 107 041 \$.

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Brosa 2010 (abstrakt) [11]	Romiplostim (ROM)+ leczenie standardowe, PL+ leczenie standardowe	dorosli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP)	CEA/24 tygodnie	Hiszpania/€/płatnika krajowego	koszty interwencji, koszty leków ratujących życie, koszty leczenia epizodów krwawień	odpowiedź na leczenie	<p>W porównaniu do immunoglobulin leczenie lekiem Nplate® jest terapią tańszą (niższe koszty przygotowania, zarządzania i koszty pośrednie).</p> <p>Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. overall response):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM: 83% (79% po splenektomii, 88% bez splenektomii) - PL: 7% (0% po splenektomii, 14% bez splenektomii) <p>Średnie koszty na pacjenta wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM: 15 781 € (15 436 € po splenektomii, 16 125 € bez splenektomii) - PL: 8 111 € (10 263 € po splenektomii, 5 958 € bez splenektomii) <p>Średnie koszty za odpowiedź na leczenie wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM: 19 013 € (19 539 € po splenektomii, 18 324 € bez splenektomii) - PL: 115 871 € (nieskończony po splenektomii, 42 557 € bez splenektomii) <p>Romiplostim reprezentuje efektywne zużycie zasobów opieki zdrowotnej w ITP zarówno u pacjentów po splenektomii jak i bez splenektomii, co prowadzi do poprawy w leczeniu choroby z ograniczoną liczbą</p>

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
<i>Hantley 2010</i> (abstrakt) [31]	eltrombopag (ELT), romiplostim (ROM), lub rytuksymab (RYT)	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP), po splenektomii i bez splenektomii	CEA/2 lata	Irlandia/€/system ochrony zdrowia	bd	QALY	istniejących skutecznych terapii. Eltrombopag jest strategią dominującą w porównaniu z romiplostymem (oszczędność kosztów 13 000 € 18 000 € przy uzyskanych 0,1 i 0,03 QALY odpowiednio, dla pacjentów, którzy są oporni na splenektomię oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana. Eltrombopag jest strategią nieopłacalną w porównaniu do rytuksymabu w obu grupach pacjentów (rytuksymab jest znacznie tańszy, przy porównywalnej odpowiedzi na leczenie).
<i>Mowatt 2009</i> [54]	romiplostim (ROM), leczenie standardowe (ang. <i>standard of care, SOC</i>)	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP), po splenektomii i bez splenektomii	CUA	Wielka Brytania/€/raport dla NICE	bd	QALY	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczności (ICUR): <ul style="list-style-type: none"> po splenektomii: 14 655 €/QALY bez splenektomii: 14 840€/QALY. Romiplostim jest terapią skuteczną w krótkim okresie w leczeniu ITP, ale brak jest dowodów wskazujących na jego skuteczność w długim okresie oraz analiz efektywności kosztów romiplostymu w porównaniu z odpowiednimi komparatorami.

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
NICE 2011 [59]	rompiostym (ROM), leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> , SOC)	dorośli pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP), po splenektomii i bez splenektomii	CUA	Wielka Brytania/£/ raport NICE	koszty interwencji, koszty leków ze ścieżki terapeutycznej, koszty leków ratujących życie, koszty leczenia epizodów krwawień	QALY	Inkrementalny współczynnik koszty- użyteczność (ICUR): <ul style="list-style-type: none"> po splenektomii: 15 595 £/QALY bez splenektomii: 14 633 £/QALY.

4.6. Przegląd użyteczności

4.6.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone dnia 14.12.2011 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [9]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność pacjentów z ITP w podziale na stany zdrowotne uwzględnione w modelu.

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania użyteczności poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie publikacji zawierających użyteczności przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, adekwatne dane do ocenianych stanów zdrowia.

Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed*.

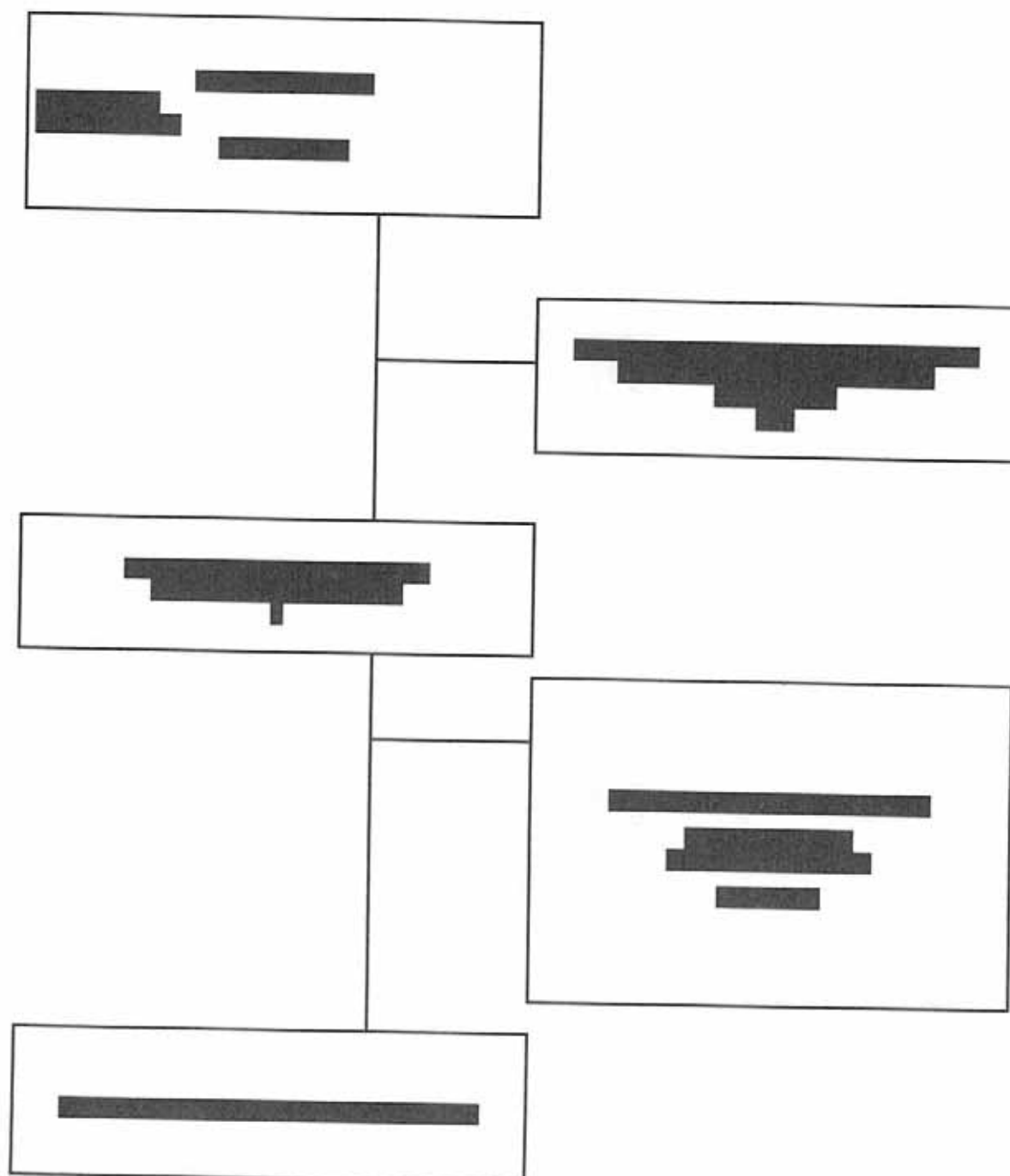
Tabela 89
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 14.12.2011 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]

4.6.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

Wykres 18
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



4.6.3. Charakterystyka zidentyfikowanych badań użyteczności

Charakterystykę wykorzystanych badań do użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 90.
Charakterystyka wykorzystanych badań do użyteczności stanów zdrowia

Badanie/analiza	Cel badania i metodyka	Charakterystyka próby
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.7. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono pokrótce potencjalne ograniczenia analizy:

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy koszty-użyteczność jest złożoność standardowego schematu postępowania w leczeniu pacjentów z ITP o charakterze przewlekłym w polskiej praktyce klinicznej. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy terapii aktywnej w ramach ścieżki terapeutycznej oszacowano na podstawie opinii Profesor Krystyny Zawilskiej, Przewodniczącej Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. W pozostałych placówkach w Polsce schemat ścieżki terapeutycznej może się nieco różnić. Wiąże się to przede wszystkim z rzadkim występowaniem choroby oraz brakiem dostępu do aktywnego leczenia (większość zalecanych substancji ze ścieżki terapeutycznej nie jest refundowana w Polsce). Jednakże należy podkreślić, że w przypadku chorób rzadkich wykorzystanie opinii polskiego eksperta medycznego wydaje się być najlepszym źródłem informacji.
- Wykorzystano dane o niskiej jakości odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii uwzględnionych w standardowej ścieżce terapeutycznej leczenia ITP, co wiąże się z brakiem innych, bardziej wiarygodnych źródeł danych. Większość uwzględnionych prac dotyczy pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową nie opornych na leczenie (co może wpływać na wyższe prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowaną terapię).

Populacja ta odbiega od włączonej do randomizowanych badań kontrolnych romiplostymu, co może prowadzić do zawyżenia efektu w grupie komparatora (podejście konserwatywne). Należy podkreślić, że ITP jest chorobą rzadką, zaś w analizie wykorzystano najlepsze możliwe dowody naukowe.

- Brak danych o średniej liczbie podań immunoglobulin na jednego pacjenta w Polsce, co może wpływać na nieprecyzyjne oszacowanie kosztów leczenia epizodów krwawień.

Z uwagi na brak informacji dotyczącej ceny hurtowej za mg eltrombopagu w przypadku ewentualnego finansowania leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem tego produktu leczniczego, koszt terapii eltrombopagiem obliczony został na podstawie ceny detalicznej [REDACTED]

- Ze względu na brak wiarygodnych polskich danych dotyczących jakości życia pacjentów z ITP, w modelu użyteczności kosztów wykorzystano współczynniki użyteczności związane z wystąpieniem poważnych epizodów krwawień, hospitalizacjami oraz rehabilitacją pacjentów po przebytych udarach, oszacowane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii metodą TTO. W analizie wrażliwości przebadano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności oszacowanych metodą EQ-5D (rekomendowana przez AOTM [1]), zaczerpniętych bezpośrednio z badań klinicznych oceniających romiplostym i przedstawionych [REDACTED]. Dane te nie zostały uznane za wystarczające do zastosowania w analizie podstawowej ze względu na małą liczebność próby oraz trudności w dostosowaniu danych do modelowanych stanów zdrowia. Wartości te wykorzystano w analizie wrażliwości.
- Za kolejne ograniczenie można uznać fakt nie uwzględnienia przez autorów modelu decyzyjnego „[REDACTED]” wpływu działań niepożądanych na efektywność leczenia (przy wystąpieniu których występuje obniżenie wartości użyteczności), co może wiązać się z niewielkim zawyżeniem wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych. Należy podkreślić, iż brak uwzględnienia kosztów i efektów działań niepożądanych, działa na korzyść leków z grupy leczenia standardowego, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów niepożądanych jest większe w porównaniu do terapii romiplostymem.

4.8. Dyskusja

Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem romiplostymu w rozważanej

populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową romiplostymu (Arocho 2011 (abstrakt) [5], Arocho 2011a (abstrakt) [6], Chiche 2011 (abstrakt) [20], Vorobyev 2011 (abstrakt) [87], Pettigrew 2011 (abstrakt) [56], Brosa 2010 (abstrakt) [11], Hanley 2010 (abstrakt) [31], Mowatt 2009 [54]) oraz przegląd NICE 2011 [59].

Podjęto próbę zestawienia wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionych analiz zagranicznych biorąc pod uwagę zastosowaną technikę analityczną (CUA), ocenianą populację (pacjenci z ITP bez zabiegu splenektomii i po zabiegu splenektomii) oraz horyzont czasowy analizy (dożywotni). Niemniej jednak wszystkie odnalezione analizy oceniające romiplostym obejmowały krótki horyzont czasowy w związku z tym nie było możliwe odniesienie się do ich wyników. Jedynie w analizie Vorobyev 2011 (abstrakt) [87], przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w Rosji, podano między innymi wyniki dla 20 letniego horyzontu czasowego w grupie pacjentów bez zabiegu splenektomii w postaci współczynnika CER (koszt/efekt), gdzie efektem zdrowotnym było QALY. [REDACTED]

[REDACTED]. Wyższe koszty w niniejszej analizie mogą wynikać z dłuższego horyzontu czasowego analizy w porównaniu z 20 letnim horyzontem rozważanym w analizie Vorobyev 2011 oraz z różnic w strukturze kosztów oraz zużyciu zasobów.

Analizie walidacyjnej poddano również wyniki [REDACTED]

Tabela 91
Walidacja konwergencji – porównanie wyników analizy z [REDACTED]

Parametr	Różnica QALY	ICUR*	Technika analityczna/horyzont czasowy	Dyskontowanie
ROM versus leczenie standardowe				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CUA/dożywotni	5% dla kosztów 3,5% dla efektów

Parametr	Różnica QALY	ICUR*	Technika analityczna/horyzont czasowy	Dyskontowanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W w/w analizie dla Irlandii porównujących ROM vs leczenie standardowe zaobserwowano, że terapia romiplostymem jest terapią tańszą i bardziej skuteczną niż leczenie standardową ścieżką terapeutyczną dla [REDACTED]

Analogiczne wyniki otrzymano dla porównania ROM vs ELT.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

Odniesienie do progu opłacalności

Według Rekomendacji Rady Konsultacyjnej AOTM, autorstwa Jacka Splawińskiego (Narodowy Instytut Leków) [77], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą (zaakceptowaną przez WHO):

- produkt krajowy brutto *per capita* x 1 – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- produkt krajowy brutto *per capita* x 2 – technologia efektywna kosztowo,
- produkt krajowy brutto *per capita* x 3 – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując PKB na jednego mieszkańca w Polsce (w latach 2007-2009) na poziomie 33 181 PLN, zgodnie z „Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [27, 82], otrzymuje się następujące przedziały:

- technologia wysoce efektywna kosztowo < 33 181 PLN,
- technologia efektywna kosztowo 33 181 – 99 543 PLN,
- technologia nieefektywna kosztowo > 99 543 PLN.

W tabeli poniżej przedstawiono odniesienie do wyników analizy (wartości współczynnika ICUR wynikające z zastosowania romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną w porównaniu ze standardową ścieżką terapeutyczną oraz w porównaniu do eltrombopagu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną) dla powyższych progów opłacalności.

Tabela 92
Odniesienie do progu opłacalności

Strategia leczenia		Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) [PLN]	Odniesienie do progu opłacalności
Perspektywa NFZ			
ROM vs LS	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
ROM vs ELT	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjent)			
ROM vs LS	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
ROM vs ELT	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 93
Odniesienie się do kosztu romiplostymu, przy którym oceniana interwencja jest na granicy dominacji

Strategia leczenia		[Redacted]	
[Redacted]			
ROM vs LS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ROM vs ELT	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
ROM vs LS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ROM vs ELT	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.9. Wnioski końcowe

Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą rzadką, której celem leczenia jest ochronienie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Utworzenie programu lekowego dla romiplostymu umożliwi chorym z ITP dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która znacznie poprawi jakość życia pacjentów.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej romiplostym można uznać za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z ITP, a zarazem lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów. Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej romiplostymu z eltrombopagiem potwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem oraz dłuższy czas utrzymywania się tej odpowiedzi wśród osób przyjmujących romiplostym. Romiplostym stanowi terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z terapią standardową. Uzyskane wyniki wykazały istotnie wyższą korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania romiplostymu niemal w każdym z analizowanych punktów końcowych. Ponadto romiplostym okazał się najtańszą spośród analizowanych opcji terapeutycznych.

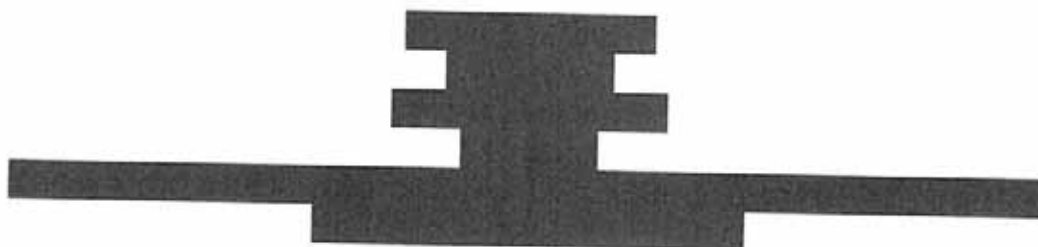
Leki stosowane obecnie, nie są przeznaczone do leczenia choroby przewlekłej, część z nich nie ma wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych do leczenia ITP, natomiast wyniki badań dotyczące drugiego agonisty receptora trombopoetyny (Revolade®) są wątpliwe.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że romiplostym stosowany będzie u pacjentów z przewlekłą postacią ITP, u których dostępne alternatywne metody leczenia okazały się nieskuteczne. W związku z powyższym refundacja produktu leczniczego Nplate®, przyniosłaby korzyść tej grupie

pacjentów, dla których nie ma obecnie innej skutecznej opcji terapeutycznej, stanowiąc jednocześnie odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby chorych. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu Nplate[®] umożliwi chorym z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Wzór ankiety



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 94

Dane odnośnie preparatów leczniczych najczęściej stosowanych w ośrodkach leczniczych w Polsce (poradnie/ oddziały/ kliniki hematologiczne) prowadzących pacjentów z immunologiczną płamicą małopłytkową

Substancja czynna	Liczba stosujących ośrodków	% stosujących ośrodków	Liczba leczonych pacjentów
Rytuksymab	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■
Mykofenolan mofetylu	■	■	■
Danazol	■	■	■
Winkrystyna	■	■	■
IVIg (IgG dożylnie)	■	■	■
■	■	■	■

5.3. Dawkowanie produktu Nplate®

W tabeli poniżej zamieszczono dane o zużyciu produktu Nplate® pochodzące

■
■
■
■
■

Tabela 95.

Średnie tygodniowe zużycie romiplostymu przypadające na jednego pacjenta z immunologiczną płamicą małopłytkową [56, 57, 58]

Zużyte zasoby	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
■	■	■
■	■	■
■	■	■

5.4. Dawkowanie immunoglobulin dożylnych

Dawkowanie IVIg na podstawie wytycznych

Według wytycznych

Tabela 96
Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych *Provan 2010* [66]

Schemat dawkowania [dawka – liczba dni podania]	Dawka skumulowana [g/kg m. c.]	Dawka [g/pacjent]*	Koszt za g [PLN]	Koszt [PLN]

Tabela 97
Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie ChPL [17, 18]

Schemat dawkowania [dawka – liczba dni podania]	Dawka skumulowana [g/kg m. c.]	Dawka [g/pacjent]*	Koszt za g [PLN]	Koszt [PLN]

Schemat dawkowania [dawka – liczba dni podania]	Dawka skumulowana [g/kg m. c.]	Dawka [g/pacjent]*	Koszt za g [PLN]	Koszt [PLN]
██████████	██████████	██████		██████
██████████	██████████	██████		██████
██████████	██████████	██████		██████
██████████	██████████	██████		██████
			██████████	██████

* przy założeniu średniej masy ciała pacjenta na poziomie 83,7 kg

** obliczono jako średnią arytmetyczną

5.5. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

Tabela 98

Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – ██████████

Wiek	P zgonu (mężczyźni)	P zgonu (kobiety)	Wiek	P zgonu (mężczyźni)	P zgonu (kobiety)
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████
█	██████	██████	█	██████	██████

Wiek	P zgonu (mężczyźni)	P zgonu (kobiety)	Wiek	P zgonu (mężczyźni)	P zgonu (kobiety)
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Średni wiek oraz rozkład płci pacjentów rozpoczynających leczenie	24
Tabela 2 Średni wzrost pacjentów rozpoczynających leczenie.....	24
Tabela 3 Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych rzutów leczenia aktywnego u pacjentów z ITP	25
Tabela 4 Odsetki pacjentów z ITP leczonych IVIg oraz dożylnymi sterydami	26
Tabela 5 Średni czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi na leczenie	26
Tabela 6 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – romiplostym oraz standardowa ścieżka terapeutyczna.....	27
Tabela 7 Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – eltrombopag	28
Tabela 8 Ekstrapolowany czas trwania odpowiedzi na romiplostym w zależności od przyjętej krzywej dopasowania.....	29
Tabela 9 Średni czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia romiplostymem oraz lekami ze standardowej ścieżki terapeutycznej	30
Tabela 10 Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie - eltrombopag.....	30
Tabela 11 Ekstrapolowany czas trwania odpowiedzi na eltrombopag w zależności od przyjętej krzywej dopasowania.....	32
Tabela 12 Epizody krwawień u pacjentów z $PLT >50\ 000/\mu l$	33
Tabela 13 Ryzyko krwawień u pacjentów z $PLT >50\ 000/\mu l$	33
Tabela 14 Epizody krwawień u pacjentów z $PLT <50\ 000/\mu l$	33
Tabela 15 Ryzyko krwawień u pacjentów z $PLT <50\ 000/\mu l$	34
Tabela 16 Rozkład typów poważnych krwawień.....	34
Tabela 17 Ryzyko zgonu z powodu poważnych krwawień.....	35
Tabela 18 Oszacowanie ceny romiplostymu	38
Tabela 19 Dostosowanie dawki romiplostymu	38
Tabela 20 Koszty preparatu Nplate® w przeliczeniu na jednego pacjenta	39
Tabela 21 Kalkulacja ceny hurtowej eltrombopagu.....	39
Tabela 22 Dostosowanie dawki eltrombopagu	40
Tabela 23 Kalkulacja średniej dawki eltrombopagu [19]	40
Tabela 24 Koszty eltrombopagu w przeliczeniu na jednego pacjenta.....	41
Tabela 25 Wycena punktowa i koszt jednostkowy rytuksymabu	42
Tabela 26 Koszt terapii rytuksymabem jednego pacjenta z ITP	42
Tabela 27 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną - azatiopryna	42
Tabela 28 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP azatiopryną.....	43
Tabela 29 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – mykofenolan mofetylu	43
Tabela 30 Preparat zawierający substancję czynną – mykofenolan mofetylu	44
Tabela 31 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP mykofenolanem mofetylu	45
Tabela 32 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną - cyklosporyna	45
Tabela 33 Koszt leczenia cyklosporyną jednego pacjenta z ITP	46
Tabela 34 Wycena punktowa i koszt jednostkowy cyklofosfamidu.....	46

Tabela 35 Koszt leczenia cyklofosfamidem jednego pacjenta z ITP	46
Tabela 36 Preparaty zawierające substancję czynną - danazol	47
Tabela 37 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP danazolem	47
Tabela 38 Wycena punktowa i koszt jednostkowy winkrystyny	47
Tabela 39 Koszt leczenia winkrystyną jednego pacjenta z ITP.....	48
Tabela 40 Ryzyko otrzymania immunoglobulin na cykl u pacjentów z liczbą płytek krwi <50 000 / μ l [79, 83]	48
Tabela 41 Rozkład pacjentów z ITP otrzymujących leki terapii <i>Watch&Rescue</i> [79]	49
Tabela 42 Wycena punktowa świadczenia – leczenie przetoczeniami immunoglobulin	49
Tabela 43 Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin	50
Tabela 44 Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych [102] .	50
Tabela 45 Koszt hospitalizacji podczas przetoczenia immunoglobulin	51
Tabela 46 Całkowity koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin jednego pacjenta z ITP	51
Tabela 47 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – metyloprednizolon	51
Tabela 48 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP metyloprednizolonem	52
Tabela 49 Jednostkowe koszty świadczeń związanych z podaniem oraz monitorowaniem terapii romiplostymem oraz eltrombopagiem	53
Tabela 50 Koszt podania leku i monitorowania leczenia romiplostymem oraz eltrombopagiem.....	53
Tabela 51 Koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią	54
Tabela 52 Koszty podania i monitorowania leczenia aktywnego jednego pacjenta z ITP rytuksymabem, cyklofosfamidem oraz winkrystyną	55
Tabela 53 Koszt porady specjalistycznej w poradni hematologicznej – wizyta monitorująca leczenie pacjentów z ITP	55
Tabela 54 Koszty monitorowania leczenia aktywnego jednego pacjenta z ITP azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną oraz danazolem	56
Tabela 55 Koszty podania metyloprednizolonu	56
Tabela 56 Koszty monitorowania leczenia aktywnego pacjentów z ITP	57
Tabela 57 Koszt leczenia pacjenta z ITP z krwotokiem śródmózgowym.....	57
Tabela 58 Koszt wizyt kontrolnych w poradni neurologicznej – krwotok śródmózgowy	58
Tabela 59 Koszt leczenia krwotoku śródmózgowego	58
Tabela 60 Koszt hospitalizacji z powodu krwawień z przewodu pokarmowego.....	59
Tabela 61 Koszt wizyt kontrolnych w poradni hematologicznej – krwawienia z przewodu pokarmowego	59
Tabela 62 Koszt leczenia krwawień z przewodu pokarmowego.....	59
Tabela 63 Koszt wizyt kontrolnych po hospitalizacji z powodu innych krwawień.....	60
Tabela 64 Koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji.....	60
Tabela 65 Koszt wizyty związanej z niewielkimi krwawieniami lub niską liczbą płytek krwi.....	60
Tabela 66 Koszt leczenia poszczególnych epizodów krwawień	61
Tabela 67 Użyteczności zależne od stanu zdrowia pacjenta z ITP – analiza podstawowa	62
Tabela 68 Użyteczności zależne od stanu zdrowia pacjenta z ITP – analiza wrażliwości.....	62
Tabela 69 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	63
Tabela 70 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs ELT (perspektywa NFZ).....	65

Tabela 71 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)	67
Tabela 72 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – ROM vs ELT (perspektywa wspólna).....	69
Tabela 73 Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ) ..	72
Tabela 74 Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs ET (perspektywa NFZ).....	72
Tabela 75 Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)	73
Tabela 76 Wyniki analizy koszty-użyteczność: ROM vs ELT (perspektywa wspólna).....	73
Tabela 77 Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości - koszty.....	75
Tabela 78 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	77
Tabela 79 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs ELT (perspektywa NFZ).....	79
Tabela 80 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)	84
Tabela 81 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ROM vs ELT (perspektywa wspólna)	86
Tabela 82 Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ).....	92
Tabela 83 Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa NFZ).....	93
Tabela 84 Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)	94
Tabela 85 Analiza wartości skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa wspólna).....	95
Tabela 86 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 12.12.2011 r.)	98
Tabela 87 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> , <i>Embase</i> oraz <i>CRD</i> (data wyszukiwania 12.12.2011 r.)	98
Tabela 88 Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania romiplostymu w leczeniu pacjentów z ITP.....	100
Tabela 89 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 14.12.2011 r.).....	106
Tabela 90. Charakterystyka wykorzystanych badań do użyteczności stanów zdrowia	108
Tabela 91 Walidacja konwergencji – porównanie wyników analizy z wynikami modelu z UK oraz Irlandii	110
Tabela 92 Odniesienie do progu opłacalności.....	112
Tabela 93 Odniesienie się do kosztu romiplostymu, przy którym oceniana interwencja jest na granicy dominacji.....	113
Tabela 94 Dane odnośnie preparatów leczniczych najczęściej stosowanych w ośrodkach leczniczych w Polsce (poradnie/ oddziały/ kliniki hematologiczne) prowadzących pacjentów z immunologiczną płamicą małopłytkową	118
Tabela 95. Średnie tygodniowe zużycie romiplostymu przypadające na jednego pacjenta z immunologiczną płamicą małopłytkową [56, 57, 58]	118
Tabela 96 Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych <i>Provan 2010</i> [66].....	119
Tabela 97 Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie ChPL [17, 18].....	119

Tabela 98 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2010 r. [28].....	120
---	-----

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	65
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs ELT (perspektywa NFZ)	67
Wykres 3 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna).....	69
Wykres 4 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z ITP dla porównania ROM vs ELT (perspektywa wspólna)	70
Wykres 5 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	81
Wykres 6 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	82
Wykres 7 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs ELT (perspektywa NFZ).....	83
Wykres 8 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs ELT (perspektywa NFZ)	83
Wykres 9 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna).....	88
Wykres 10 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna).....	89
Wykres 11 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów bez splenektomii – ROM vs ELT (perspektywa wspólna)	90
Wykres 12 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po splenektomii – ROM vs ELT (perspektywa wspólna)	90
Wykres 13 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa NFZ)	92
Wykres 14 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa NFZ) .	94
Wykres 15 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs leczenie standardowe (perspektywa wspólna)	95
Wykres 16 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania ROM vs ELT (perspektywa wspólna)	96
Wykres 17 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	99
Wykres 18 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	107

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Ścieżka terapeutyczna leczenia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną	13
Rysunek 2 Schemat modelu – przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)	19
Rysunek 3 Obserwowany czas terapii romiplostymem zaczerpnięty z badań klinicznych wraz z krzywą ekstrapolującą dane.....	29
Rysunek 4 Obserwowany czas leczenia eltrombopagiem zaczerpnięty z badań klinicznych wraz z krzywą ekstrapolującą dane.....	31

9. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
 2. Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. *Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women*. *Ann Intern Med* 1989, 111(9): 723-729 (abstrakt).
 3. Altintop L, Albayrak D. *Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. *American Journal of Hematology* 1997, 56(3):191-192 (abstrakt).
 4. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. *Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Ann Intern Med* 2007, 146(1):25-33 (abstrakt).
 5. Arocho R, Northridge K, Rivera Hurtado R, Garcia Chavez J. *A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (nplate(registered trademark)) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico*. *Value Health* 2011;14 (3): A62 (abstrakt).
 6. Arocho R, Northridge K, Rivera Hurtado R, Chavez JG. *Cost of managing bleeding-related episodes (BRE) for romiplostim versus standard of care (SOC) in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in Mexico*. *Value Health* 2011;14 (7): A568-A569 (abstrakt).
 7. ATC/DDD Index 2012. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*.
-
9. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
 10. Bouroncle BA, Doan CA. *Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Jama* 1969, 207(11):2049-2052 (abstrakt).
 11. Brosa M, Arocho R, Gutierrez L, Kutikova L. *A pharmacoeconomic evaluation of romiplostim (NPLATE) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP)*. *Value Health* 2010; 13(7): A464 (abstrakt).
 12. Buelli M, Cortelazzo S, Viero P, et al. *Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Acta Haematologica* 1985, 74(2): 97-98 (abstrakt).
 13. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, et al. *IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life*. *Thrombosis & Haemostasis* 2004, 91(4):771-778 (abstrakt).
 14. Bussel JB, et al. *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*. *Blood*, 2009 volume 113, number.
 15. Charakterystyka produktu leczniczego – lek Nplate® (romiplostim):
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf
 16. Charakterystyka produktu leczniczego – lek Revolade® (eltrombopag):
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf

17. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Flebogamma DIF (immunoglobulina ludzka normalna): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf
18. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Privigen (immunoglobulina ludzka normalna): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf
19. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study*. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393-402 (RAISE).
20. Chiche L, Lefrere F, Chulikavit M, et al. *Cost-consequence analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia (ITP) in France*. Value Health 2011; 14(7): A415 (abstract).
21. Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, et al. *Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP*. Hematology Journal 2003, 4(5):358-362.
22. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. *The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura*. British Journal of Haematology 2004, 125(2): 232-239.
23. Członkowska A, Niewada M. *Udar mózgu*. W: *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 1977-1985.
24. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk, 2003.
25. ERG. (2010). *Comment on the responses from GlaxoSmithKline to the Appraisal committee decision and the ERG Response*. Evidence Review Group.
26. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. Blood 1996, 88(1):3-40.
27. Główny Urząd Statystyczny: Produkt krajowy brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009: <http://www.infor.pl/wskazniki/glowny-urzad-statystyczny/1618,Produkt-krajowy-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2007--2009.html>
28. Główny Urząd Statystyczny: Tablice trwania życia w 2010 r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm
29. Godeau B, S Lesage, M Divine, et al. *Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin*. Blood 1993, 82(5):1415-1421.
30. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. *Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura - results of a prospective multicenter phase 2 study*. Blood 2008, 112(4): 999-1004.
31. Hanley RM, Redmond S, Thompson G. *The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of chronic adult immune thrombocytopenic purpura (ITP) in Ireland*. Value Health 2010; 13(7): A466 (abstrakt).
32. Healthcare Cost and Utilization Project. (2003 - 2006). Nationwide Inpatient Sample.
33. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang M, et al. *Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura*. Eur J Haematol 2003, 70(6): 353-357 (abstrakt).

35. Internetowa strona Narodowego Banku Polskiego. Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2011 roku. <http://www.nbp.pl/>
36. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2012 (stan na 12.04.2012 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
37. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. *Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial.* American Journal of Medicine 1994, 97(1):55-59 (abstrakt).
38. Julia A, et al. *Study on the efficacy and safety of IGIV3I grifols (human intravenous immunoglobulin) in patients diagnosed with chronic immune thrombocytopenic purpura.* Blood 2006, 108 (11): 66B (abstrakt).
39. Kappers-Klunne MC, Van't Veer MB. *Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy.* Br J Haematol 2001, 114(1): 121-125.
40. Karwacka M, Siemiński M, Nyka WM. *Krwotok śródmózgowy.* Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 1, 49-55.
41. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. *Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: A single center preliminary study.* European Journal of Haematology 2005, 75(1):60-64 (abstrakt).
42. Kowalska M, Zapalska A, Jarosz J. *Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną.* Kraków 2012: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
43. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial.* Lancet. 2008 Feb 2;371(9610): 395-403 (NCT 00102323, NCT 00102336).
44. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. *Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study* 53rd ASH Annual Meeting 2010 Oral and Poster Abstracts (NCT 00116688).
45. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. *Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia.* N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20):1889-99 (NCT 00415532).
46. Leibl H, et al. *Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin in adult subjects with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.* Blood 2005, 106(11): 76B (abstrakt).
47. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, et al. *Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results.* Am J Med 2004, 116(9): 590-594 (abstrakt).
48. Małecka-Panas E, Kotylina J, Mokrowiecka A. *Objawy chorób układu pokarmowego.* W: *Choroby wewnętrzne.* Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 777-796.
49. Mazzucconi MG, Francesconi M, Falcione E, et al. *Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura.* Acta Haematologica 1987, 77(1):45-47 (abstrakt).
50. McMillan R, Durette C. *Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure.* Blood 2004, 104(4):956-960.

51. McNamara RL, Lima JAC, Whelton PK, Powe NR. *Echocardiographic Identification of Cardiovascular Sources of Emboli To Guide Clinical Management of Stroke: A Cost-Effectiveness Analysis*. *Ann Intern Med*. 1997;127: 775-787.
52. Mcverry BA, Auger M, Bellingham AJ. *The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura*. *British Journal of Haematology* 1985, 61(1):145-148 (abstrakt).
53. Milligan D. *Therapy of patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): efficacy, tolerability, and safety of a new liquid intravenous immunoglobulin*. Retrieved from European Hematology Association Website 2004: <http://www.ehaweb.org>
54. Mowatt G, Boachie C, Crowther M, Fraser C, Hernández R, Jia X, Ternent L. *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal*. *Health Technol Assess*. 2009 Sep;13 Suppl 2:63-8.
55. Mylvaganam R, Ahn YS, Garcia RO, Kim CI, Harrington WJ. *Very Low Dose Danazol in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Its Role As An Immune Modulator*. *American Journal of the Medical Sciences* 1989, 298(4):215-220 (abstrakt).
56. NCT 00102323. *A randomized, placebo controlled study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of thrombocytopenic subjects with immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) refractory to splenectomy (20030105)* Amgen Inc.
57. NCT 00102336. *A randomized, placebo controlled study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of thrombocytopenic subjects with immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) prior to splenectomy*. Clinical effectiveness of romiplostim (20030212) Amgen Inc.
58. NCT 00116688 *Open Label Extension Study of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP)*.
59. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). *NICE technology appraisal guidance 221: Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*.
60. Nozaki H, Tanaka K, Yonekura S. [Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura]. [Japanese]. *Rinsho Ketsueki - Japanese Journal of Clinical Hematology* 1990, 31(10):1750-1751 (abstrakt).
61. [REDACTED]
62. Orlewska E. *Podstawy farmakoekonomiki*. UNIMED, Warszawa, 1999.
63. Peng J, Liu C, Liu D, et al. *Effects of B7-blocking agent and/or CsA on induction of platelet-specific T-cell anergy in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura*. *Blood* 2003, 101(7):2721-2726 (abstrakt).
64. Pettigrew M, Deuson R, Garces K. *Comparative net cost impact of the utilization of Nplate(registered trademark) (romiplostim) and Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for the treatment of patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) in Ontario*. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(2):e192-e193 (abstrakt).
- [REDACTED]
66. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. *Blood*. 2010 Jan 14; 115(2): 168-86.
67. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. *Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura*. *American Journal of Hematology* 2006, 81(1): 19-25.

68. Pugina SA, Evdokimova NM, Rastorguev GG, et al. *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: efficacy of domestic intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia* [Russian]. *Terapevticheskii Arkhiv* 1999, 71(8):50-54 (abstrakt).
69. Pullarkat VA, Gernsheimer TB, Wasser JS, et al. *Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531)*. *American Journal of Hematology* 2009, 538-540.
70. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. *Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases*. *British Journal of Haematology* 1990, 74(2): 223 (abstrakt).
71. Robak T, et al. *Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin product in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura*. *Blood* 2007, 110 (11): 393A-394A (abstrakt).
72. [REDACTED]).
73. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 02.14.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
74. Saleh MN, Cheng G, Bussel J, et al. *EXTEND Study update: safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2010*. Program and abstracts of the 52nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition 2010, Abstract 67.
75. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Woloski, et al. *Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients*. *Blood* 1997, 89(8): 2689-2700.
76. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol*. *Haematologica* 1993, 78 (6 Suppl 2): 29-34 (abstrakt).
77. Splawiński Jacek, Narodowy Instytut Leków, Rekomendacja Rady Konsultacyjnej AOTM, http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/news/Jacek_Splawinski_Rekomendacje_Rady_Konsultacyjnej.ppt.
78. Szende A, Brazier J, Schaefer C, et al. *Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura*. *Current Medical Research & Opinion* 2010, Vol. 26, No. 8, 1893-1903.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
81. Unsal, et al. *Anti-D and intravenous immunoglobulin treatments in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Turkish Journal of Haematology* 2004, 21 (1): 27-32.
82. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
84. Wolf HH, Davies SV, Borte M, et al. *Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies*. Vox Sanguinis 2003, 84(1): 45-53 (abstrakt).
85. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. *Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review*. Ann Intern Med 2004, 140(2):112-120 (abstrakt).
86. Vianelli N, Valdre L, Fiacchini M, et al. *Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients*. Haematologica 2001, 86(5):504-509.
87. Vorobyev PA, Krasnova L, Borisenko O. *Clinical and economic analysis of eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in context of Russian health care system*. Value Health 2011; 14(7): A416 (abstrakt).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
89. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. *Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Haematologica 2008, 93(6): 930-933.
90. Załącznik nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego („Wykaz substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej”).
91. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
92. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów”).
93. Załącznik nr 5 do Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne („Wykaz Terapeutycznych Programów Zdrowotnych”).
94. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne – „Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne”.
95. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
96. Załącznik nr 1b do Zarządzenia nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń odrębnych”).

-
97. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń do sumowania”).
 98. Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
 99. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”.
 100. Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – „Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”.
 101. Zawilska K. *Samoistna plamica małopłytkowa – skała problemu. Chronic immune thrombocytopenic purpura: the epidemiology and implications for patients.* Acta Haematologica Polonica, 2009, 40, 4.
 102. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i inni. *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów.* Pol. Arch. Med. Wewn. tom. 120; maj 2010, suplement.
 103. Zawilska K, Windyga J, Undas A. *Zaburzenia hemostazy.* W: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 1643-1672.
 104. Zhang, J, Kai F. *What's the Relative Risk? A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes.* JAMA 1998, (Nov 19) 280(19).
 105. Zhou Z, Yang R. *Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.* Critical Reviews in Oncology-Hematology 2008, 65(1):21-31 (abstrakt).
 106. Zver S, Zupan IP, Černeck P. *Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure.* Int J Hematol 2006, 83(3):238-242 (abstrakt).