

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wniosek refundacyjny Nplate[®]

[REDACTED]
[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 SKUTKÓW FINANSOWYCH REFUNDACJI PRODUKTU LECZNICZEGO NPLATE® W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ.....	10
4.1. Cel analizy.....	10
4.2. Metodyka i założenia	10
4.2.1. Populacja	10
4.2.1.1. Populacja docelowa.....	14
4.2.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie	16
4.2.1. Perspektywa	17
4.2.2. Horyzont czasowy	17
4.2.1. Źródła danych	17
4.2.2. Porównywane scenariusze.....	18
4.2.1. Udziały w rynku	19
4.2.1.1. Scenariusz „istniejący”	19
4.2.1.1. Scenariusz „nowy”	21
4.2.2. Koszty.....	23
4.2.2.1. Koszty jednostkowe	23
4.2.2.1. Koszty jednostkowe w kolejnych latach horyzontu czasowego	45
4.2.2.1. Zestawienie kosztów	46
4.2.1. Zużycie zasobów	48
4.2.1.1. Scenariusz „istniejący”	48
4.2.1.1. Scenariusz „nowy”	48
4.2.1. Dyskontowanie	49
4.2.1. Współczynnik <i>compliance</i>	49
4.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	49
4.4. Analiza wrażliwości.....	52
4.4.1. Założenia analizy wrażliwości	52
4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości	54
4.5. Analiza scenariuszy skrajnych.....	64
4.5.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych.....	64
4.5.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	65
4.6. Korzyści zdrowotne terapii romiplostymem	69
4.7. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	70
4.8. Aspekty społeczne i etyczne.....	71
4.9. Ograniczenia analizy	73

4.10. Wyniki i wnioski końcowe.....	73
5. ZAŁĄCZNIK	76
5.1. Wzór ankiety	76
5.2. Preparaty lecznicze stosowane najczęściej w ITP w Polsce – wyniki badania PLATE.....	78
5.3. Dawkowanie produktu Nplate®	79
5.4. Dawkowanie immunoglobulin dożylnych.....	80
5.4.1. Dawkowanie IVIg na podstawie wytycznych <i>Provan 2010</i> [25]	80
5.4.2. Dawkowanie IVIg na podstawie ChPL.....	80
6. SPIS TABEL	82
7. SPIS WYKRESÓW	85
8. SPIS RYSUNKÓW.....	86
9. PIŚMIENNICTWO	87

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

Data zakończenia analizy: 18 kwietnia 2012 r.

[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
DDD	definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GI	krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal hemorrhage</i>)
ICH	krwotok śródmożgowy (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
PLT	płytki krwi
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
ROM	romiplostym
µg	mikrogram
µl	mikrolitr

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania była analiza wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiająca wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji romiplostymu (produkt leczniczy Nplate®) w ramach programu lekowego w leczeniu ITP

Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący” (lata 2012-2013), zakładający brak refundacji romiplostymu (leku Nplate®) w ramach programu lekowego w leczeniu ITP;
- scenariusz „nowy” (lata 2012-2013), w którym romiplostym uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu ITP.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel® (plik *BIA_Nplate.xlsx*).

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie wykonano splenektomii, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby [REDACTED]

[REDACTED] w drugim roku refundacji ([REDACTED])
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione

w Polsce w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2012-2013).

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

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji romiplostymu (produktu Nplate®) stosowanego w leczeniu ITP przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń w ramach programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta, program w 100% finansowany przez płatnika publicznego).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Analizę przeprowadzono dodatkowo dla scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby się o [REDACTED] w drugim roku zmniejszyłyby się [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię oraz u których nie wykonano zabiegu usunięcia śledziony, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia [REDACTED]

[REDACTED], natomiast w drugim roku zmniejszyłyby się o [REDACTED]
[REDACTED]

z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego będą

Wnioski końcowe

Utworzenie programu lekowego romiplostymu w leczeniu ITP 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.

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

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

zauważalne w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc pod uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (ROM, LS) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z ITP.

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.

Romiplostym (Nplate[®]) należący do grupy agonistów receptora trombopoetyny z dniem 27 maja 2005 roku zakwalifikowany został przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) w ramach zarejestrowanego wskazania. Nplate[®] stanowi ostatnią linię leczenia w omawianej chorobie rzadkiej (około 20% chorych z ITP jest opornych na splenektomię i/lub leki pierwszego lub drugiego wyboru). W przypadku zastosowania romiplostymu, w tej najtrudniejszej do leczenia grupie chorych, można uchronić pacjentów przed niebezpiecznymi krwawieniami oraz zapewnić im wysoką jakość życia dzięki dobrej tolerancji i braku toksyczności ocenianej interwencji. Ponadto, nie jest też bez znaczenia fakt, że stosowanie leczenia z wykorzystaniem agonisty receptora trombopoetyny będzie stanowić lepsze wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia i ograniczy zużycie kosztownych leków krwiopochodnych – IVIg, stosowanych w terapii „rescue treatment”.

4. ANALIZA SKUTKÓW FINANSOWYCH REFUNDACJI PRODUKTU LECZNICZEGO NPLATE® W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce, wprowadzenia refundacji romiplostymu (produkt Nplate®) w ramach programu lekowego, 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.

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji leczenia romiplostymem (produkt Nplate®) chorych 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, w ramach programu lekowego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (plik *BIA_Nplate.xlsm*).

4.2.1. Populacja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, ang. *Immune Thrombocytopenic Purpura*) to choroba przebiegająca ze zmniejszeniem liczby płytek krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników indukujących chorobę i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [47]. ITP nazywana dawniej samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową lub chorobą *Werlhofa* to choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się przyspieszonym niszczeniem płytek krwi przez autoprzeciwciała przeciwplatekcyjne należące do klasy IgG skierowane przeciwko glikoproteinom występującym na powierzchni płytek krwi i skracające ich czas życia [48]. Mechanizm powstawania małopłytkowości jest złożonym procesem, w którym rolę odgrywają również limfocyty T oraz upośledzone wytwarzanie płytek krwi [47]. Biorąc pod uwagę kryterium, jakim jest czas trwania choroby, ITP klasyfikuje się jako:

- nowo rozpoznana;
- przetrwała (ang. *persistent*) - trwająca od 3 do 12 miesięcy;
- przewlekłą (ang. *chronic*) - trwająca \geq 12 miesięcy [47].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest jedną z rzadziej występujących chorób autoimmunologicznych, a dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania tej choroby są ograniczone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy publikacje dotyczące zachorowalności na ITP u osób dorosłych: *Frederiksen 1999* [11], *Neylon 2003* [22] oraz *Abrahamson 2009* [1] (Tabela 1). Dwie pozostałe publikacje *Bottiger 1972* [5] oraz *Schoonen 2009* [29] dostarczają danych o zapadalności dla łącznej populacji dorosłych i dzieci.

Pierwsza z wyżej wymienionych publikacji to retrospektywne badanie przeprowadzone w latach 1973–1995 w Danii. Roczna zachorowalność na ITP w tej populacji wynosiła 2,64/100 000 (95% CI: 2,29 to 2,98), oraz wzrastała wraz z wiekiem – u osób powyżej 60 roku życia osiągnęła wartość 4,62/100 000.

Tabela 1
Roczny współczynnik zachorowalności na ITP dla populacji pacjentów dorosłych oraz populacji łącznej, dorosłych oraz dzieci (*Frederiksen 1999, Neylon 2003, Abrahamson 2009, Bottiger 1972, Schoonen 2009*)

Badanie	Kraj	Czas trwania badania	Liczba pacjentów z ITP	Współczynnik zachorowalności na rok	Wiek pacjenta	Kryterium włączenia
<i>Frederiksen 1999</i> [11]	Dania	1973 - 1995	221	2,6/10 ⁵	>15 lat	ITP zg. z ICD 8 lub ICD 10 oraz liczba płytek <100 x 10 ⁹ /L
<i>Neylon 2003</i> [22]	Wielka Brytania	1993 - 1999	245	1,6/10 ⁵	\geq 16 lat	liczba płytek <50 x 10 ⁹ /L oraz ITP. potwierdzon a poprzez aspirację szpiku kostnego lub biopsję
<i>Abrahamson 2009</i> [1]	Wielka Brytania	1992 - 2005	840	3,9/10 ⁵	>17 lat	ITP zg. Read/OXMIS
<i>Bottiger 1972</i> [5]	Szwecja	1964 - 1968	152	2,5/10 ⁵	W każdym wieku	ITP zg. z ICD oraz liczba płytek <100 x 10 ⁹ /L
<i>Schoonen 2009</i> [29]	Wielka Brytania	1990 - 2005	1145	3,9/10 ⁵	W każdym wieku	ITP zg. Read/OXMIS

Drugie prospektywne badanie epidemiologiczne *Neylon 2003* [22] objęło 3,08 mln dorosłych osób w północnej Anglii, gdzie roczną zachorowalność, przy zastosowaniu kryterium <50 000 płytek krwi/ μ l, określono na 1,6/100 000. Wśród 245 osób, u których zdiagnozowano ITP, nie stwierdzono różnic zależnych od płci, z wyjątkiem grupy osób w wieku 45–59 lat, cechującej się większą zachorowalnością u kobiet. Zarówno w badaniu *Frederiksen 1999* jak i *Neylon 2003* średnia wieku chorych w momencie rozpoznania wynosiła 56 lat.

Publikacja *Abrahamson 2009* [1] to retrospektywna analiza wtórna przeprowadzona w oparciu o dane *UK's General Practice Research Database* (GPRD), pochodzące od ponad 370 lekarzy pierwszego kontaktu, obejmujące 5,3 milionów pacjentów. Do analizy włączono pacjentów zarejestrowanych w latach 1992–2005 w GPRD, u których zdiagnozowano zgodnie z *Read* lub *Oxford Medical Information System*: D313000, D313.12, D313012 (idiopatyczną plamicę małopłytkową), 42P2.11 (autoimmunologiczną trombocytopenię), lub 2871C (małopłytkowość idiopatyczną). W czasie 14 lat trwania badania zdiagnozowano 840 pacjentów z ITP, roczną zachorowalność określono na 3,9 na 100 000 dorosłych. Długoletnie badanie *Abrahamson 2009* zostało przeprowadzane na dużej populacji, jednak jego mniejsza wiarygodność wynika z faktu, że diagnoza ITP była oparta jedynie na kodach *Read/OXMIS* bez weryfikacji kart pacjentów. Ponadto, współczynnik zapadalności może być przeszacowany poprzez uwzględnienie tych pacjentów, którzy byli chorzy, a przez ostatnie 12 miesięcy nie byli leczeni lub byli pod opieką jednostki nie należącej do GPRD.

W badaniu *Bottiger 1972* zgłaszano częstość występowania małopłytkowości o każdej etiologii, częstość występowania małopłytkowości idiopatycznej oszacowano na 2,5 na 100 000 osób/rok. W publikacji *Schoonen 2009* oszacowana roczna zapadalność dla populacji ogólnej wyniosła 3,9/100 000 (95% CI: 3,7; 4,1), szacunkowa roczna zapadalność dzieci (w wieku <18 lat) wynosi 4,2/100 000 (95% CI: 3,7; 4,7), dorosłych 3,8/100 000 (95% CI: 3,6; 4,1). Zarówno dla populacji ogółem (3,4 mężczyźni vs 4,4 kobiety) jak i osób dorosłych (3,1 mężczyźni vs 4,4 kobiety) zapadalność na ITP jest wyższa wśród kobiet.

Częstość występowania ITP w USA u dzieci i osób dorosłych łącznie przedstawiono w publikacji *Segal 2006* [30]. Na podstawie danych ubezpieczeniowych w stanie *Maryland* częstość występowania oszacowano na 9,5/100 000, przy czym zauważono jej wzrost w zależności od wieku – w populacji w przedziale wiekowym od 55–64 lat chorowało 16 osób/100 000, więcej kobiet niż mężczyzn. W całej grupie obejmującej 454 chorych stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,9.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, lek *Nplate*[®] podawany raz na tydzień w postaci wstrzyknięć podskórnych, jest wskazany do stosowania u 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). *Nplate*[®] można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, i u których operacja ta jest przeciwwskazana [7].

Populację docelową w rozpatrywanych dwóch latach horyzontu czasowego oszacowano na podstawie projektu badawczego PLATE „Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Plamicy Małopłytkowej w Polsce”, przeprowadzanego w okresie 01.10.2007-30.09.2008 r., dostarczonego przez producenta leku – firmę *Amgen* [24]. Zachorowalność na ITP w Europie wykazuje niewielką tendencję wzrostową, zatem różnica pomiędzy rokiem 2008, w którym zakończono badanie a 2012 nie powinna być istotnie różna.

obecnie populacja chorych na ITP

kwalifikująca się do programu lekowego jest zbliżona do populacji obliczonej na podstawie ankiety PLATE.

Projekt badawczy PLATE zawiera dane obejmujące okres 12 miesięcy (01.10.2007-30.09.2008), dotyczące liczby pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową, sposobów rozpoznania i leczenia chorych objętych opieką [REDACTED] ośrodkach w Polsce prowadzących chorych z ITP. Pytania ankiety (załącznik 5.1) dotyczące dorosłych chorych prowadzonych w ośrodkach (poradnia, oddział/klinika) oraz nie biorących udziału w badaniach klinicznych zostały podzielone na dwie części. Pierwsza z nich dotyczy nowych chorych, którzy zgłosili się do ośrodka w ostatnim roku (liczba nowych pacjentów zgłaszających się do ośrodka, najczęstsze powody zgłaszania się, liczba płytek krwi, z jaką chorzy zgłaszają się do ośrodka), natomiast druga część odnosi się do wszystkich chorych, leczonych w ośrodku w ciągu ostatniego roku (łączna liczba pacjentów prowadzonych w ośrodku w ciągu ostatniego roku, podział procentowy chorych w zależności od etapu choroby, metody leczenia: terapia sterydowa, splenektomia, stosowanie niestandardowych metod leczenia).

Na podstawie danych zebranych [REDACTED] ośrodkach w Polsce (jedynie 2 ośrodki nie brały udziału w badaniu) oszacowano liczbę noworozpoznanych pacjentów zgłaszających się w ciągu ostatniego roku do placówki medycznej – poradni hematologicznej lub oddziału hematologicznego. Wyniki w podziale na dwie grupy pacjentów w zależności od tego, czy pacjenci mieli przeprowadzony zabieg splenektomii, czy nie, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2
Noworozpoznani chorzy z immunologiczną plamicą małopłytkową – dane z okresu 12 miesięcy

Placówka medyczna	Liczba ośrodków w badaniu	Liczba noworozpoznanych pacjentów z ITP	Odsetek pacjentów
Poradnia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oddział/klinika	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poradnia i oddział/klinika	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ogółem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wśród [REDACTED] noworozpoznanych chorych z ITP do ośrodków specjalistycznych pacjenci kierowani są najczęściej przez lekarza pierwszego kontaktu ([REDACTED]) lub przez inny niż hematologiczny ośrodek specjalistyczny np. ginekologia, nefrologia, neurologia ([REDACTED]). Sporadycznie noworozpoznani pacjenci trafiają do ośrodków specjalistycznych w wyniku skierowania przez pediatrę – jako przedłużenie leczenia pediatrycznego. Niewielki odsetek pacjentów zgłasza się bezpośrednio lub jest kierowany przez ośrodek hematologiczny w celu potwierdzenia lub kontynuacji leczenia.

Łączna liczba pacjentów prowadzonych w ośrodkach z powodu samoistnej plamicy małopłytkowej wynosi [REDACTED]

Tabela 3
Pacjenci z ITP prowadzeni w ośrodkach w ciągu jednego roku

Placówka medyczna	Liczba ośrodków	Liczba prowadzonych pacjentów z ITP
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

4.2.1.1. Populacja docelowa

Wielkość populacji docelowej oszacowano przy uwzględnieniu liczby pacjentów prowadzonych w ośrodkach w ciągu jednego [REDACTED]

Poniżej zamieszczono rozkład procentowy pacjentów, ze względu na stopień zaawansowania choroby, prowadzonych w placówkach medycznych zajmujących się leczeniem ITP w Polsce (na podstawie ankiety PLATE) [24]. Dane dotyczące pacjentów przed zabiegiem splenektomii oraz po splenektomii z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami ([REDACTED]) wykorzystano do oszacowania wielkości populacji docelowej pacjentów z ITP.

Tabela 4
Rozkład procentowy chorych w zależności od etapu choroby

Pacjenci	Średnia [%]	Mediana [%]
Przed splenektomią dotychczas nieleczeni	■	■
Przed splenektomią leczeni kortykosteroidami	■	■
Przed splenektomią z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami	■	■
Po splenektomii nieleczeni	■	■
Po splenektomii leczeni kortykosteroidami	■	■
Po splenektomii z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami	■	■

Ze względu na brak polskich danych dotyczących liczby pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu splenektomii, do oszacowania wielkości populacji pacjentów, u których zabieg usunięcia śledziony jest przeciwwskazany, [REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie parametry wraz z źródłami danych, które posłużyły do oszacowania wielkości populacji docelowej.

Tabela 5
Parametry uwzględnione w oszacowaniu wielkości populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

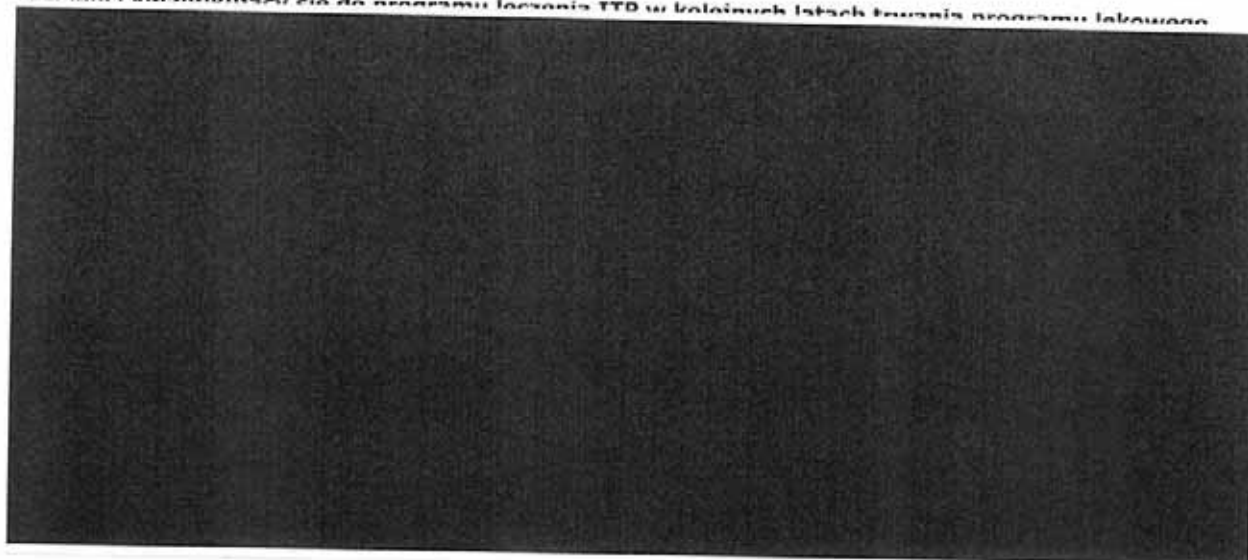
Szacowano liczbę dorosłych chorych na ITP w Polsce, którzy kwalifikują się do programu lekowego dla romiplostymu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Nplate.xlsm*).

Tabela 6
Szacowana liczba pacjentów z przewlekłą postacią ITP w ciągu dwóch pierwszych lat realizacji programu (na podstawie projektu badawczego *PLATE*)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
Pierwszy rok realizacji programu lekowego		
Liczba pacjentów z przewlekłą postacią ITP		[REDACTED]
Liczba pacjentów rozpoczynających program lekowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączna liczba pacjentów		[REDACTED]
Drugi rok realizacji programu lekowego		
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie po 1 roku	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w 2 roku	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączna liczba pacjentów leczonych w 2 roku	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączna liczba pacjentów		[REDACTED]

Wykres 1

Doceloni kwalifikujesi cie do programu leczenia ITP w kolejnych latach trwania programu lekwan



Według wytycznych AOTM [2], wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku oraz z populacją, której dotyczy wnioskowany program lekowy.

4.2.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją w tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji [28]:

- a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacja pacjentów z ITP);
- b) docelowej, wskazanej we wniosku (tj. populacja pacjentów z ITP spełniająca rygorystyczne kryteria włączenia do programu lekowego z zastosowaniem romiplostymu);
- c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[Redacted text block]

Tabela 7
Zestawienie oszacowania liczebności populacji

Parametr		Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
a) populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana			
Liczba pacjentów z przewlekłą postacią ITP		■	■
b) populacja docelowa wskazana we wniosku			
1 rok programu lekowego	Liczba pacjentów rozpoczynających program lekowy	■	■
	Łączna liczba pacjentów	■	■
2 rok programu lekowego	Liczba pacjentów kontynuujących leczenie po 1 roku	■	■
	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w 2 roku	■	■
	Łączna liczba pacjentów leczonych w 2 roku	■	■
	Łączna liczba pacjentów	■	■
c) populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Liczba pacjentów z przewlekłą postacią ITP obecnie leczona wnioskowaną technologią		■	■

4.2.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji romiplostymu (produktu Nplate®) stosowanego w leczeniu ITP przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń w ramach programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta, program w 100% finansowany przez płatnika publicznego).

4.2.2. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji romiplostymu, stosowanego w leczeniu ITP, w ramach programu lekowego, przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. Ze względu na nieznaczne tempo wzrostu zachorowalności na ITP, przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Nplate® w ramach programu lekowego.

4.2.1. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oszacowano na podstawie wyników ankiety PLATE oraz opinii eksperta medycznego [24].

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie danych o rocznej liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego.

W celu obliczenia kosztów związanych z leczeniem przy użyciu uwzględnionych schematów terapeutycznych posłużono się badaniami wykorzystanymi w modelu Markowa [47] [redacted], na których oparto analizę ekonomiczną, polskimi zaleceniami postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowanymi przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów [47] [redacted]. Ponadto wykorzystano taryfikatory opłat za świadczenia medyczne regulowane rozporządzeniami MZ oraz zarządzeniami Prezesa NFZ w oparciu o system Jednorodnych Grup Pacjentów wprowadzony przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) od 1 lipca 2008 roku. Szczegółowe źródła danych na temat kosztów jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce oraz polskim warunkom ekonomicznym przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1. Dane dotyczące kosztów leczenia romiplostymem, w szczególności cenę *ex-factory* produktu uzyskano od producenta leku (firmę Amgen Sp. z o.o.).

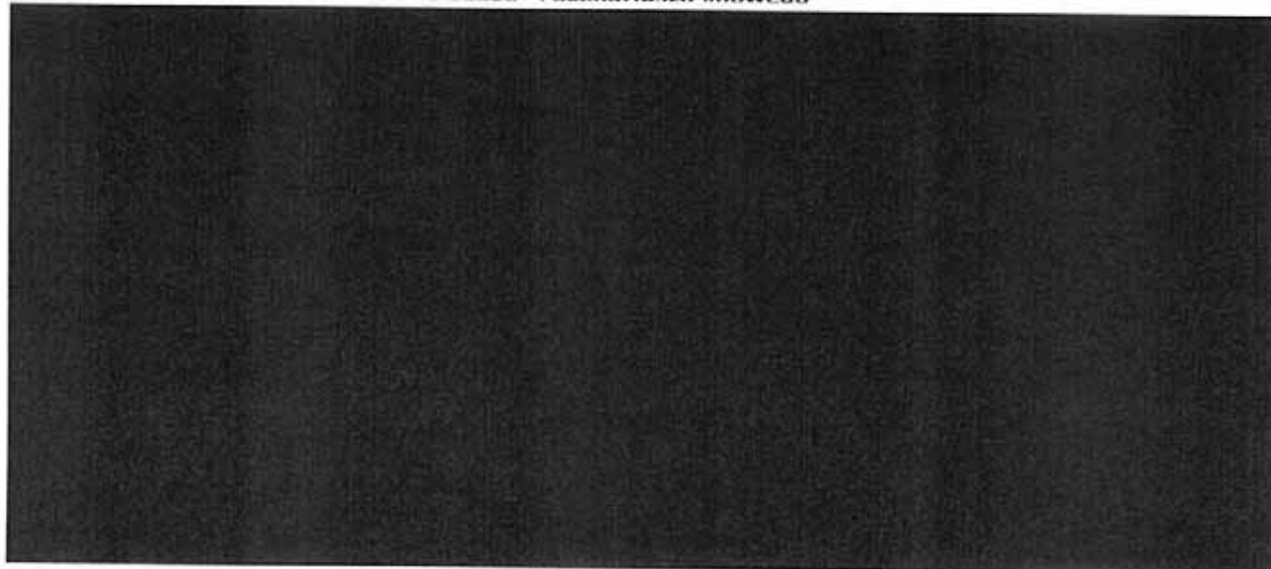
4.2.2. Porównywane scenariusze

W niniejszej analizie zbadano, jaki wpływ na budżet NFZ będzie miała refundacja romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu ITP.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący” (rok 2012), zakładający brak refundacji romiplostymu (leku Nplate®) w ramach programu lekowego w leczeniu ITP;
- scenariusz „nowy” (lata 2012-2013), w którym romiplostym uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu ITP;

Rysunek 1
Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Program lekowy jest definiowany, jako program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków

publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy [33].

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z leczenia populacji docelowej uwzględnionymi metodami w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości oraz scenariuszu minimalnym i maksymalnym opisano w rozdziale 4.4 oraz 4.5.

4.2.1. Udziały w rynku

4.2.1.1. Scenariusz „istniejący”

Zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowanymi przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów, w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP po splenektomii albo u pacjentów z przeciwwskazaniem do splenektomii stosuje się leki o różnych mechanizmach działania. O wyborze metody leczenia decyduje lekarz, kierując się m.in. obecnością innych chorób, obrazem klinicznym, preferencjami oraz oczekiwaniami pacjenta, jak również dostępnością leczenia [47]. W Polsce stosuje się następujące leki: rytuksymab, danazol, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu (patrz załącznik 5.2). Ponadto, w krwawieniach zagrażających życiu stosowane są: dożylnie immunoglobuliny, duże dawki metyloprednizolonu, przetoczenia koncentratu płytek, rekombinowany czynnik VII. W najbardziej opornych przypadkach stosowane jest skojarzone leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, winkrystyna z azatiopryną lub etopozydem, alemtuzumab) oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Natomiast opcją najskuteczniejszą, jak również rekomendowaną, jest zastosowanie leczenia z udziałem agonistów receptora trombopoetyny [47].

Romiplostim jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcia podskórne, jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt leczniczy Nplate[®] można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

U chorych, u których początkowe leczenie nie doprowadziło do trwałego zwiększenia liczby płytek krwi zapewniającego hemostazę stosuje się następującą ścieżkę terapeutyczną [27, 31, 47]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych rzutów leczenia aktywnego u pacjentów z ITP w scenariuszu „istniejącym” określono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 8
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]

Dapson oraz dożylne preparaty immunoglobuliny anti-D są również wymieniane w wytycznych postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [47], jednak ze względu na brak dostępności w Polsce, nie zostały uwzględnione w modelu. Aktualnie w leczeniu ITP nie są refundowane leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny. Jedynie w nielicznych przypadkach mogą zostać sfinansowane w ramach świadczenia „za zgodą płatnika”, po wyrażeniu indywidualnej zgody przez dyrektora odpowiedniego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia (wg opinii eksperta medycznego [REDACTED] chorych może być leczonych agonistą receptora trombopoetyny w ramach

tego świadczenia). Przyjęto założenie konserwatywne, że scenariusz „istniejący” będzie stanowiła terapia standardowa obejmująca stosowanie rytuksymabu, leków immunosupresyjnych (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosfamid), danazolu, alkaloidów *Vinca* (winkrystyna) oraz leków [REDACTED] (IVIg oraz dożylnie sterydy).

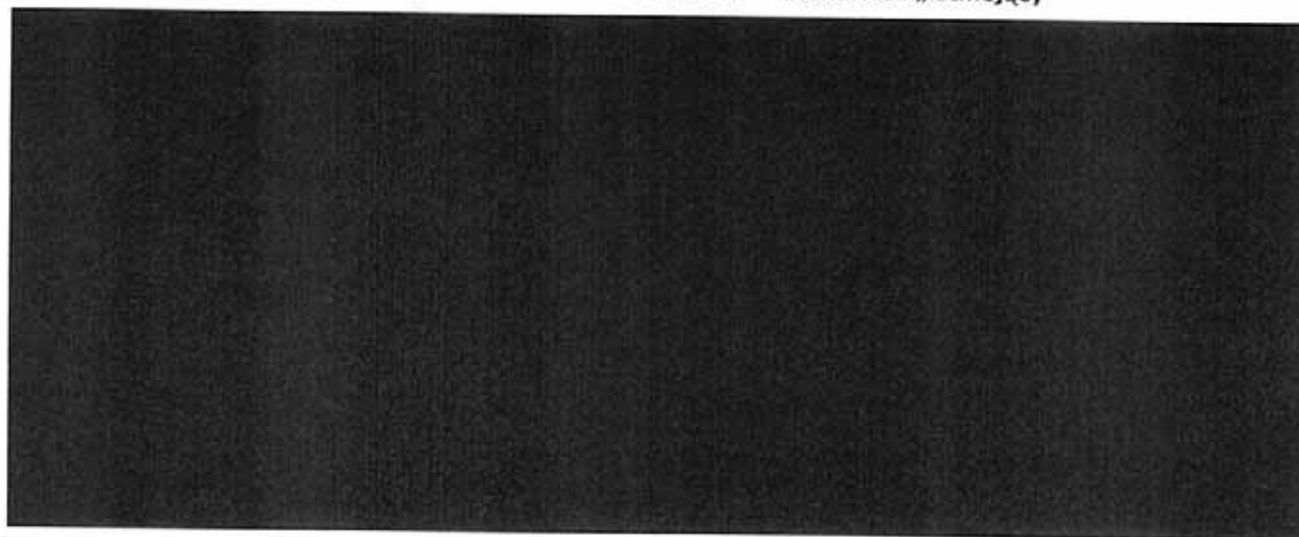
Uwzględniając opisaną powyżej praktykę kliniczną w scenariuszu „istniejącym” założono, że algorytm postępowania uwzględniony jako leczenie standardowe obejmie 100% pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną kwalifikujących się do programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych schematów leczenia ITP w populacji docelowej analizy w scenariuszu „istniejącym”.

Tabela 9
Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym” (2012 r.)

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący” – 2012 r.
ROM	[REDACTED]
Leczenie standardowe	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia ITP przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2
Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia ITP – scenariusz „istniejący”



4.2.1.1. Scenariusz „nowy”

Spodziewany odsetek populacji chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, 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, i którzy będą

otrzymywać terapię z udziałem romiplostymu podawanego raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne w okresie najbliższych dwóch lat oszacowano przy wykorzystaniu wyznaczonej wielkości populacji docelowej. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania (ponieważ wybór terapii w rzeczywistości zależy od lekarza i chorego oraz zamożności ośrodka) i siłą rzeczy opiera się na pewnych założeniach. Z tego względu w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *BIA_Nplate.xlsm*) przetestować można założenia dotyczące udziału w rynku romiplostymu (w zakresie 0-100%) oraz leczenia standardowego (w zakresie 0-100%).

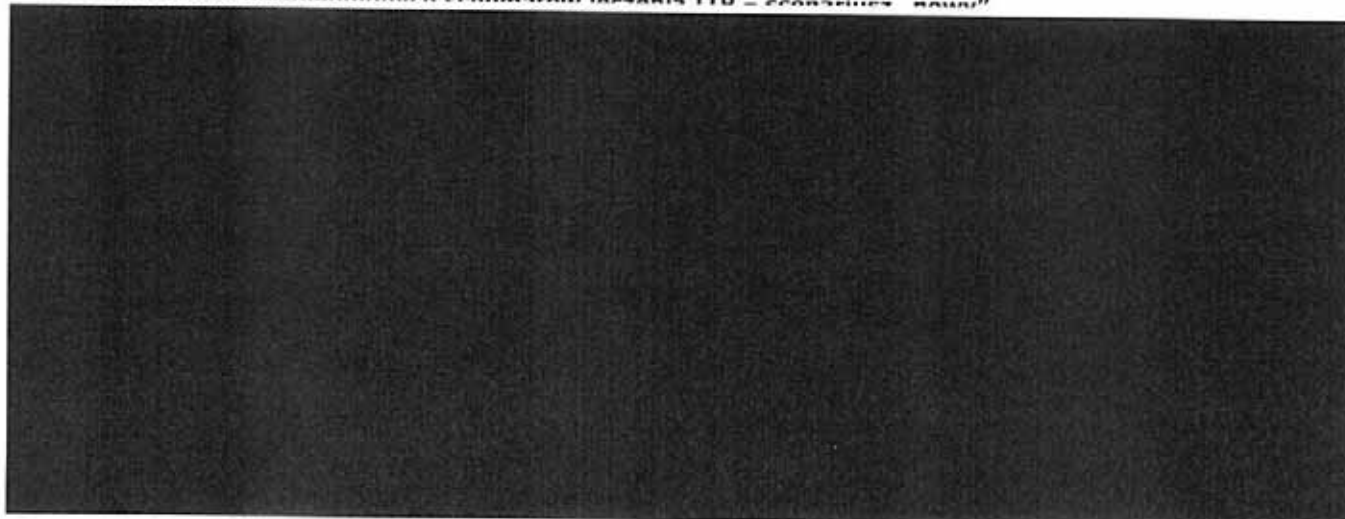
W scenariuszu „nowym” założono, że po wprowadzeniu refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnej przewlekłej małopłytkowości immunologicznej wszyscy pacjenci obecnie stosujący leczenie standardowe zakwalifikują się do programu leczenia ITP romiplostymem.

Tabela 10
Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „nowym” (2012-2013 r.)

Schemat leczenia	Scenariusz „nowy”	
	1 rok refundacji	2 rok refundacji
ROM	■	■
Leczenie standardowe	■	■
Łącznie	■	■

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3
Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia ITP – scenariusz „nowy”



4.2.2. Koszty

4.2.2.1. Koszty jednostkowe

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym);
- koszty leków ścieżki terapeutycznej (rytuksymab, leki immunosupresyjne, danazol, alkaloidy *Vinca*, leki terapii *Watch&Rescue*);
- 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 niemedyycznych (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) 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*[®]) obliczono na podstawie ceny *ex-factory* podanej przez producenta leku (■).
- Koszty leków ścieżki terapeutycznej zaczerpnięto z „Informatora o lekach refundowanych” z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 12.04.2012 r. [4]) 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” [38]). Koszt immunoglobuliny dożylniej oszacowano na podstawie załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia („Katalog świadczeń do sumowania” [43]).
- Koszt podania i monitorowania romiplostymu 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 [40] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych rozliczanych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w [REDACTED] (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [13]).

- Koszty monitorowania leczenia aktywnych pacjentów z ITP oraz terapii *Watch&Rescue* wyznaczono w oparciu o załącznik nr 7 oraz nr 5a do zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 roku [45, 46] 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 [41, 42, 43, 44]. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na [REDACTED] (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [13]).
- 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 [13].

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

- Dawkowanie romiplostymu przyjęto [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Sposób dawkowania poszczególnych preparatów oraz rodzaj terapii stosowanych w leczeniu standardowym ustalono na podstawie dostępnych [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Schemat monitorowania leczenia ITP opracowano na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [7], polskich zaleceń postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [47], materiałów dostarczonych przez firmę *Amgen* [31] oraz w drodze konsultacji z ekspertem medycznym.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta na poziomie [REDACTED]
[REDACTED]

■ Dane dotyczące rodzaju epizodów krwawień oraz częstości ich występowania w grupie pacjentów z ITP z liczbą płytek poniżej 50 000/ μ l pochodzą z badań klinicznych ■

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, które wykorzystano w dalszej części analizy.

4.2.2.1.1 Koszty leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny

Koszty substancji romiplostym

■
■
■
■

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

Tabela 11
Oszacowanie ceny romiplostymu

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

Romiplostym dostępny jest w fiolkach o zawartości 250 μ g oraz 500 μ g [7]. Zgodnie z zalecanym dawkowaniem lek ten podawany jest w cotygodniowych wstrzyknięciach podskórnych. Leczenie rozpoczyna się od dawki początkowej (ang. *initial dose*) w wysokości 1 μ g/kg masy ciała pacjenta. Kolejne dawki leku powinny być zwiększane o 1 μ g/kg m. c. tygodniowo do czasu uzyskania przez chorego liczby płytek krwi powyżej 50 000/ μ l. Maksymalna dozwolona tygodniowa dawka leku wynosi 10 μ g/kg m. c. W tabeli poniżej przedstawiono sposób dostosowania dawki romiplostymu w zależności od liczby płytek krwi (trombocytów) we krwi [7].

Tabela 12
Dostosowanie dawki romiplostymu

Liczba płytek krwi	Algorytm postępowania
< 50 000/ μ l	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 μ g/kg m. c.
> 150 000/ μ l w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 μ g/kg m. c.
> 250 000/ μ l	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 000/ μ l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 μ g/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/ μ l. 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/ μ l) lub przerywa leczenie (400 000/ μ l) [7]. W przypadku braku odpowiedzi lub braku utrzymania się odpowiedzi na leczenie romiplostymem, przy zalecanym dawkowaniu leku należy ustalić czynniki przyczynowe [7]. 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 μ g/kg m. c.) [7].

Według danych sprzedażowych dostarczonych przez producenta leku z 2010 i 2011 roku w Polsce realizowana była

[REDACTED]

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

Tabela 13
Koszty preparatu Nplate[®] w przeliczeniu na jednego pacjenta

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

4.2.2.1.2 Koszty leków ścieżki terapeutycznej

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),
- leki terapii *Watch&Rescue* (IVIg oraz dożylnie sterydy).

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 [38] 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)” [39]. Dane dotyczące ceny rytuksymabu zaczerpnięto z aktualnego „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” [38]. 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 wysokości [13].

Tabela 14
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
Rytuksymab	iniekcja					[13, 38]

Rytuksymab, w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, stosowany jako chemioterapia niestandardowa, podawany jest w dawce 375 mg/m² w postaci wlewów dożylnych 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie [47, 48].

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

Tabela 15
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
Rytuksymab	375 mg/m ² x 1 na tydzień				[13, 31, 38, 47, 48]

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 [4]. Leki te są wydawane za odpłatnością ryczałtową i dopłatą pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [4].

Tabela 16
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

Azatiopryna jest najczęściej stosowana w jednorazowej dawce [redacted] /dobę [47]. Dawkowanie azatiopryny przyjęto [redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia azatiopryną w przeliczeniu na jeden cykl modelu (4 tygodnie) z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ).

Tabela 17
Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP azatiopryną

Perspektywa	Element kosztów	DDD [g]	Cena za g [PLN/g]	Koszt dawki dziennej [PLN/dzień]	Koszt terapii/cykl [PLN]	Źródła danych
NFZ	azatiopryna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[3, 4]

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 [4].

Tabela 18
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
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 [4]. 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.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę produktu leczniczego zawierającego substancję czynną mykofenolan mofetylu [4], wybranego do obliczenia kosztów z perspektywy NFZ (najtańszy za g z punktu widzenia pacjenta).

Tabela 19
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 20
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					[4, 31, 47]

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 [4, 38]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę refundowanych preparatów zawierających cyklosporynę w postaci kapsułek (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 [4].

Tabela 21

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

Tabela 22

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					[3, 4, 47]

Koszty cyklofosfamidu

W Polsce cyklofosfamid refundowany jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia w chemioterapii nowotworów [38]. Dane dotyczące ceny cyklofosfamidu zaczerpnięto z aktualnego „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” [38]. 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 średniej ceny punktu rozliczeniowego w wysokości [13].

Tabela 23
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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	■	[REDAKTOWANE]	[13, 38]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	

Cyklofosfamid podawany jest w dawce [REDAKTOWANE]

Koszt cyklofosfamidu przypadający na pacjenta z ITP w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24
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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	■	[REDAKTOWANE]	[13, 31, 38, 47, 48]

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 [4]. Leki te są wydawane za odpłatnością ryczałtową i dopłatą pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [4]. 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 25
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

Tabela 26

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	danazol	■	■	■	■	[3, 4, 31]

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*) [36, 38]. Koszt leku oszacowano na podstawie wyceny punktowej substancji czynnych stosowanych w chemioterapii [38] przyjmując średnią cenę punktu rozliczeniowego w wysokości ■ [13]. Oszacowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27

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	■	■	■	■	■	[13, 38]

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

Tabela 28

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
Winkrystyna	■	■	■	■	[13, 31, 38, 47, 48]

Koszty terapii ■

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.

Terapia *Watch&Rescue* stosowana u pacjentów z ITP w przypadku utrzymywania się niskiej liczby płytek krwi (<50 000/ μ l) oraz w sytuacji wystąpienia poważnych epizodów krwawień (krwotok śródczaszkowy, krwotok żołądkowo-jelitowy, inne krwotoki wymagające hospitalizacji) obejmuje podanie następujących leków ratujących życie (ang. *rescue medications*) [31, 47]:

- dożylnego preparatu immunoglobulin (IVIg, ang. *intravenous immunoglobulins*),

- oraz dożylnych steroidów (metylprednizolon).

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących immunoglobuliny lub sterydy oszacowane na podstawie [17, 26, 31, 34]. Odsetek ten w przeliczeniu na cykl obliczono na podstawie liczby pacjentów stosujących leki ratujące życie w grupie otrzymującej placebo, biorąc pod uwagę fakt, że włączenie pacjentów otrzymujących romiplostym mogłoby zmniejszyć ich zużycie (pacjenci w stanie „liczba płytek krwi [] mogą mieć wyższą średnią liczbę płytek krwi podczas stosowania romiplostymu niż chorzy w grupie otrzymującej placebo).

Tabela 29
Ryzyko otrzymania immunoglobulin na cykl u pacjentów z liczbą płytek krwi [] / μ l [31, 34]

Parametr	Liczba przypadków wymagających podania IVIg	Liczba przypadków wymagających podania steroidów	Pacjento-tygodnie okresu obserwacji	Odsetek pacjentów/cykl		
				IVIg	sterydy	łącznie
Pacjenci bez splenektomii	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Pacjenci po splenektomii	[]	[]	[]	[]	[]	[]

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

Tabela 30
Rozkład pacjentów z ITP otrzymujących leki terapii *Watch&Rescue* [31]

Leczenie <i>Watch & Rescue</i>	Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie [%]	
	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
Dożylne immunoglobuliny (IVIg)	[]	[]
IV sterydy	[]	[]

Poniżej zamieszczono charakterystykę oraz kalkulację kosztów poszczególnych leków w ramieniu *Watch&Rescue*.

Dożylne 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 [8, 9].

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 [43]).

Tabela 31
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 [13].

Tabela 32
Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt [PLN/g]	Źródła danych
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	[13]	[13]	[13, 43]

Według polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, najczęściej stosuje się dwa schematy podawania immunoglobulin: 1 [47]. 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) [47]. Dawkowanie IVIg oszacowane na podstawie międzynarodowych wytycznych [47].

Tabela 33
Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych [47]

Schemat dawkowania [dawka – liczba dni podania]	Dawka skumulowana [g/kg m. c.]	Dawka [g/pacjent]*	Koszt za g [PLN]	Koszt [PLN]
[13]	[13]	[13]	[13]	[13]
[13]	[13]	[13]	[13]	[13]

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

Średni koszt immunoglobuliny dożylniej oszacowany na podstawie powyższych schematów dawkowania wynosi [redacted]. 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 [42]).

Tabela 34
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	[redacted]	[redacted]	[13, 42]

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

Tabela 35
Całkowity koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin jednego pacjenta z ITP

Perspektywa	Element kosztów	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
NFZ	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	[redacted]	[redacted]	[8, 9, 13, 42, 43, 47]
	Hospitalizacja związana z przetoczeniem immunoglobulin	[redacted]		

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 [redacted]
[redacted]
[redacted] [4]. [redacted]® nie ma wskazania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, płatnik publiczny za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) nie ponosi kosztów leczenia tym lekiem.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę produktu leczniczego Depo-Medrol® zawierającego substancję czynną metyloprednizolon [4], wybranego do obliczenia kosztów z perspektywy NFZ.

Tabela 36
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 30 mg/kg/dobę przez kolejne 2-3 dni, dożylnie w ciągu 20-30 minut (maksymalna dawka 1 g/dobę) [47]. Przyjęto, że pacjenci będą przyjmowali metyloprednizolon w dawce 1 g/dobę przez 3 dni.

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

Tabela 37
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	metyloprednizolon	████	█	█	█	[3, 4, 47]

4.2.2.1.3 Koszty podania i monitorowania leczenia

Koszty podania i monitorowania leczenia ITP u pacjentów stosujących romiplostym

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [7], 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 analizie wrażliwości przyjęto, że podanie romiplostymu będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu hematologii [42].

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [7] 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 12), 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 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego” [40].

Tabela 38
Jednostkowe koszty świadczeń związanych z podaniem oraz monitorowaniem terapii romiplostymem

Terapia	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Romiplostym	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.06.0000004	■	■	■	[13, 40]

Poniżej przedstawiono schemat kontroli pacjentów z ITP zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych [7]:

- 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.

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

Tabela 39
Koszt podania leku i monitorowania leczenia romiplostymem

Parametr	Podanie i monitorowanie terapii	
	romiplostym (Nplate®)	
Koszt świadczenia [PLN/pacjent]	■	
Liczba świadczeń	pierwszy cykl	■
	drugi cykl	■
	kolejne cykle	■
Koszt świadczenia [PLN/pacjent]	pierwszy cykl	■
	drugi cykl	■
	kolejne cykle	■

Koszty podania i monitorowania leczenia aktywnych 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 chemioterapii (załącznik 1e) [37]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w chemioterapii w [REDACTED] [13].

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

Tabela 40
Koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
5.08.05.0000001	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[13, 37]

W ramach hospitalizacji hematologicznej następuje przygotowanie świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawanie leków (wymienionych w załączniku nr 1f) oraz wykonanie badań diagnostycznych związanych z leczeniem. Biorąc pod uwagę powyższe nie doliczono dodatkowych wizyt monitorujących leczenie. Przyjęto, że podanie oraz monitorowanie stanu chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną stosujących rytuksymab, cyklofosfamid oraz winkrystynę będzie się odbywało w ramach hospitalizacji hematologicznej u dorosłych.

Liczbę podań leków stosowanych dożylnie skalkulowano na podstawie polskich zaleceń postępowania w leczeniu ITP [47] 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 41
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	rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[13, 37, 38, 47]
	cyklofosfamid		[REDACTED]	[REDACTED]	
	winkrystyna		[REDACTED]	[REDACTED]	

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 w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu [46] w poradni hematologicznej, które zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zostało wycenione na 7 punktów [45].

Przyjęto średnią cenę punktu w [REDAKTOWANO] (oczekiwana cena punktu na rok 2012 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie hematologii [13]). W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu w poradni hematologicznej.

Tabela 42

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
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[13, 45]

Schemat monitorowania stanu chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną stosujących azatioprynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę i danazol obejmujący wykonanie czterech testów laboratoryjnych w ramach dwóch wizyt specjalistycznych w poradni hematologicznej w ciągu 4 tygodni (1 cykl modelu) zaczerpnięto z modelu *Romiplostim Health Economic Model* [27].

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

Tabela 43

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	azatiopryna	[REDAKTOWANO]	1	[REDAKTOWANO]	[13, 45, 46, 47]
	mykofenolan mofetylu				
	cyklosporyna				
	danazol				

Ponieważ rytuksymab jest podawany w pierwszym cyklu leczenia założono, że dalsze monitorowanie pacjentów z ITP stosujących rytuksymab będzie się odbywało w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu [REDAKTOWANO]

Koszty podania i monitorowania leczenia *Watch&Rescue*

Metyloprednizon stosowany w terapii *Watch&Rescue* przeznaczony jest do podawania we wlewie dożylnym (*i.v.*). Przyjęto zgodnie z opinią eksperta medycznego, że podanie leku realizowane będzie w ramach wizyty specjalistycznej 1-go typu w poradni hematologicznej (patrz Tabela 44). Potwierdzenie takiego założenia można odnaleźć w modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę [27].

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

Tabela 44
Koszty podania metyloprednizolonu

Nazwa świadczenia		Liczba podań/cykl (4 tyg.)	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Koszt świadczenia/cykl [PLN]	Źródła danych
Podanie metyloprednizolonu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	■	■	[13, 45, 46, 47]

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że monitorowanie stanu chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramieniu *Watchful Waiting* obejmować będzie wykonanie czterech testów laboratoryjnych, co 4 tygodnie w ramach dwóch wizyt specjalistycznych 2-go typu w poradni hematologicznej (patrz Tabela 45).

W tabeli poniżej zestawiono koszty monitorowania w ramieniu *Watch&Rescue* przypadające na cykl modelu.

Tabela 45
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>	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	■	■	■	[13, 45, 46]

4.2.2.1.4 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* [27] 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 [14]. Krwotok śródmózgowy stanowi przyczynę ok. 15% udarów mózgu i w 75% przypadków jest spowodowany przez nadciśnienie tętnicze [10]. Jedną z przyczyn krwotoków mózgowych, obok przewlekłego nadciśnienia tętniczego, tętniaków czy kruchości naczyń, są także skazy krwotoczne w tym płamica małopłytkowa [14].

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" [41, 44]. Przyjęto, że średnia wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym wynosi [REDACTED]. Sposób kalkulacji kosztów hospitalizacji pacjentów z ITP z krwotokiem śródmózgowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46
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”	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[13, 41, 44]

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że kontrola stanu pacjenta będzie odbywać się w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni neurologicznej raz na miesiąc przez pół roku. Oszacowanie kosztów związanych z wizytami kontrolnymi po przebytych krwotoku śródmózgowym zamieszczono poniżej.

Tabela 47
Koszt wizyt kontrolnych w poradni neurologicznej – krwotok śródmózgowy

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu	Liczba wizyt kontrolnych	Łączny koszt [PLN]	Źródła danych
Wizyty kontrolne w poradni neurologicznej	W11: Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[13, 45, 46]

Łączny koszt leczenia krwotoku śródmózgowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48
Koszt leczenia krwotoku śródmózgowego

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]
Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	[REDACTED]	[REDACTED]
Wizyty kontrolne w poradni neurologicznej	[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 [18].

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 *Weiss’a*). 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 [18]. 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 rozpoznąną 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 krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni” [41, 44]). Przyjęto, że średnia wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym wynosi [REDACTED]. Sposób kalkulacji kosztów hospitalizacji z powodu krwawień z przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49
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]	[13, 41, 44]

Wydatki na kontrolę stanu zdrowia pacjenta po przebytych krwawieniach oszacowano w oparciu o opinię eksperta medycznego, który [REDACTED]

Tabela 50
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]	[13, 45, 46]

Łączny koszt leczenia krwawień z przewodu pokarmowego zamieszczono poniżej.

Tabela 51
Koszt leczenia krwawień z przewodu pokarmowego

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	■	■
Wizyty kontrolne w poradni hematologicznej	■	

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 49).

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 (■). Kalkulację kosztów wizyt kontrolnych w poradni hematologicznej (Tabela 42) pacjentów z ITP po przebytym krwotoku przedstawia poniższa tabela.

Tabela 52
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	■	■	■	[13, 45, 46]

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 53
Koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Łączny koszt [PLN]
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	■	■
Wizyty kontrolne w poradni hematologicznej	■	

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 54
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
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1	█	█	[13, 45, 46]

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 55
Koszt leczenia poszczególnych epizodów krwawień

Perspektywa	Koszty	Koszt leczenia jednego epizodu [PLN/epizod]
NFZ	Krwotok śródmózgowy	█
	Krwotok żołądkowo-jelitowy (z przewodu pokarmowego)	█
	Inne krwawienia wymagające hospitalizacji	█
	Wizyty ambulatoryjne związane z krwawieniami lub niską liczbą płytek krwi	█

4.2.2.1. Koszty jednostkowe w kolejnych latach horyzontu czasowego

Cenę hurtową romiplostymu w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy obliczono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” obowiązującej od 1 stycznia 2012 roku [33] tj. marża hurtowa w roku 2012 w wysokości 7% urzędowej ceny zbytu, w roku 2013 – 6% urzędowej ceny zbytu.

Tabela 56
Cena hurtowa agonistów receptora trombopoetyny w kolejnych latach programu

Produkt leczniczy	Cena hurtowa [PLN]	
	Pierwszy rok programu (2012)	Drugi rok programu (2013)
Nplate® (opakowanie 250 µg)	█	█

W tabeli poniżej przedstawiono ceny hurtowe dla pozostałych leków stosowanych w ramach ścieżki terapeutycznej, uwzględniając obowiązujące marże dla pierwszego i drugiego roku programu. Kalkulacji dokonano przy założeniu, że poziomy odpłatności oraz struktura sprzedaży

uwzględnionych grup leków z perspektywy NFZ nie ulegnie zmianie (tj. nie zmieniają się preparaty stanowiące obecnie podstawę limitu).

Tabela 57
Cena hurtowa leków stosowanych w ramach ścieżki terapeutycznej w kolejnych latach programu

Produkt leczniczy	Cena hurtowa [PLN]	
	Pierwszy rok programu (2012)	Drugi rok programu (2013)
Rytuksymab (1 mg)	██████	██████
Cyklofosfamid (1 mg)	██████	██████
Winkrystyna (1 mg)	██████	██████
Azatiopryna	██████	██████
Cyklosporyna	██████	██████

4.2.2.1. Zestawienie kosztów

Koszty całkowite dla uwzględnionych schematów leczenia ITP pochodzą z modelu skonstruowanego w analizie koszty-użyteczność. W obrębie każdej z rozważanych grup pacjentów, roczne koszty generowane przez jednego chorego są odmienne w pierwszym i drugim roku realizacji programu lekowego, ponieważ są zależne od tego, czy i kiedy pacjent przerwie leczenie wspomagające. Pacjenci z przewlekłą postacią ITP rozpoczynający leczenie romiplostymem (produkt leczniczy Nplate®) generują w ciągu roku koszty związane z leczeniem standardowym, podaniem leku i wizytami monitorującymi przebieg terapii oraz koszty leczenia epizodów krwawień. Koszty zostały przedstawione w podziale na rozważane podgrupy chorych: bez splenektomii i po splenektomii.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty uwzględnionych schematów leczenia przypadające na jednego pacjenta z ITP (zaczepnięte z modelu ekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę dla romiplostymu adoptowanego do warunków polskich).

Tabela 58
Koszty uwzględnionych schematów leczenia ITP przypadające na 1 pacjenta

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	LS*	ROM	LS*
Pierwszy rok programu [PLN]				
Romiplostym:	██████	██████	██████	██████
koszty leku	██████	██████	██████	██████
koszty podania i monitorowania	██████	██████	██████	██████
Rytuksymab	██████	██████	██████	██████

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	LS*	ROM	LS*
Azatiopryna	████	██████	████	██████
MMF	██	██	██	██
Cyklosporyna	████	████	████	████
Danazol	██	████	████	████
Cyklofosfamid	████	████	████	████
Winkrystyna	██	████	████	████
<i>Watchful waiting</i>	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia krwawień	████	████	████	████
Suma kosztów	██████	██████	██████	██████
Drugi rok programu [PLN]				
Romiplostym:	██████	██	██████	██
koszty leku	██████	██	██████	██
koszty podania i monitorowania	████	██	████	██
Rytuksymab	████	████	████	████
Azatiopryna	████	████	████	████
MMF	██	██	██	██
Cyklosporyna	████	████	████	████
Danazol	████	████	████	████
Cyklofosfamid	████	████	████	████
Winkrystyna	████	████	████	████
<i>Watchful waiting</i>	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia krwawień	████	████	████	████
Suma kosztów	██████	██████	██████	██████

4.2.1. Zużycie zasobów

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia uwzględnionymi schematami leczenia ITP w kolejnych latach horyzontu czasowego posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego.

4.2.1.1. Scenariusz „istniejący”

Szacowaną liczbę pacjentów dla scenariusza „istniejącego” przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59
Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr		Scenariusz „istniejący”			
		Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
		ROM	LS	ROM	LS
1 rok	pacjenci rozpoczynający terapię	■	■	■	■
2 rok	pacjenci kontynuujący terapię	■	■	■	■
	pacjenci rozpoczynający terapię	■	■	■	■

4.2.1.1. Scenariusz „nowy”

Szacowaną liczbę pacjentów dla scenariusza „nowego” przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60
Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „nowym” w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr		Scenariusz „nowy”			
		Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
		ROM	LS	ROM	LS
1 rok	pacjenci rozpoczynający terapię	■	■	■	■
2 rok	pacjenci kontynuujący terapię	■	■	■	■
	pacjenci rozpoczynający terapię	■	■	■	■

4.2.1. Dyskontowanie

W analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [2].

4.2.1. Współczynnik *compliance*

W analizie podstawowej uwzględniono *compliance* na poziomie 100% dla porównywanych opcji terapeutycznych. W analizie wrażliwości rozważono wartość współczynnika *compliance* dla ramienia romiplostymu [redacted]

4.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane w rozdziale 4.2 oszacowano koszt całkowity leczenia ITP w Polsce w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie *MS Excel* (plik *BIA_Nplate.xlsm*).

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla założeń przyjętych w scenariuszu „nowym”, wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych, w podziale na subpopulacje pacjentów bez oraz po splenektomii, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – scenariusz „nowy”

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	2012	2013	1 rok programu	2 rok programu
Pacjenci bez splenektomii				
Romiplostym [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
składowa wydatków stanowiąca refundację ceny Nplate®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
składowa wydatków stanowiąca koszty podania i monitorowania Nplate®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
składowa wydatków stanowiąca koszty finansowania leczenia standardowej ścieżki terapeutycznej stosowanej po terapii Nplate®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie standardowe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite wydatki [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	2012	2013	1 rok programu	2 rok programu
Inkrementalne wydatki (+) /oszczędności (-) [PLN]	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	█	█	█	█
Pacjenci po splenektomii				
Romiplostym [PLN]	█	█	█	█
składowa wydatków stanowiąca refundację ceny Nplate®	█	█	█	█
składowa wydatków stanowiąca koszty podania i monitorowania Nplate®	█	█	█	█
składowa wydatków stanowiąca koszty finansowania leczenia standardowej ścieżki terapeutycznej stosowanej po terapii Nplate®	█	█	█	█
Leczenie standardowe [PLN]	█	█	█	█
Całkowite wydatki [PLN]	█	█	█	█
Inkrementalne wydatki (+) /oszczędności (-) [PLN]	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	█	█	█	█
Pacjenci bez i po splenektomii				
Romiplostym [PLN]	█	█	█	█
składowa wydatków stanowiąca refundację ceny Nplate®	█	█	█	█
składowa wydatków stanowiąca koszty podania i monitorowania Nplate®	█	█	█	█
składowa wydatków stanowiąca koszty finansowania leczenia standardowej ścieżki terapeutycznej stosowanej po terapii Nplate®	█	█	█	█
Leczenie standardowe [PLN]	█	█	█	█
Całkowite wydatki [PLN]	█	█	█	█
Inkrementalne wydatki (+) /oszczędności (-) [PLN]	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	█	█	█	█

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie wykonano splenektomii, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby █

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na [REDACTED] zwiększyłyby się o [REDACTED] zmniejszyłyby się [REDACTED]

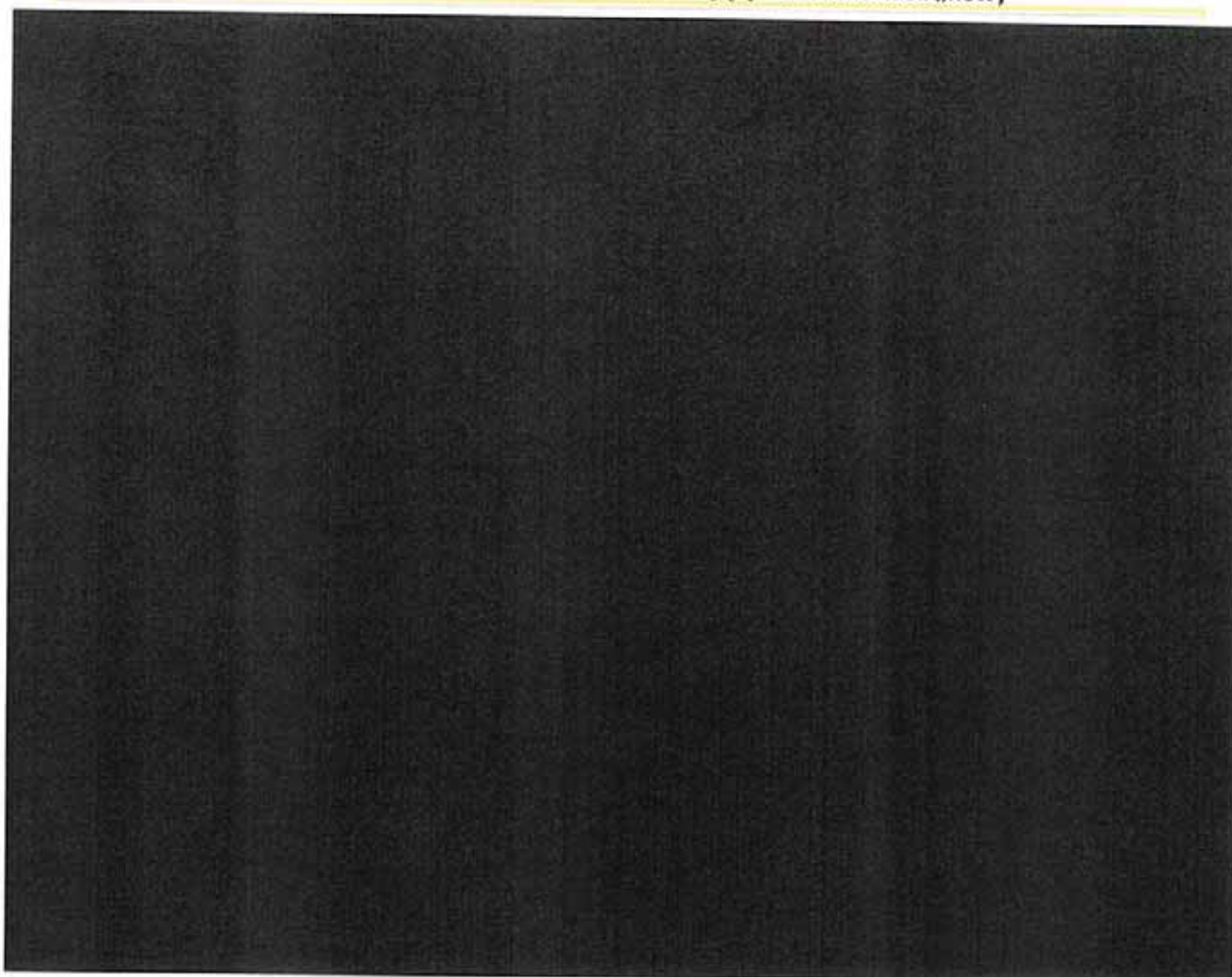
W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię oraz u których nie wykonano zabiegu usunięcia śledziony, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby się [REDACTED], natomiast w drugim roku zmniejszyłyby się o [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego będą zauważalne w rzeczywistej praktyce (szczególnie w pierwszym roku refundacji), jednak biorąc pod uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (ROM, LS) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z ITP (rozdział 4.6).

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na budżet systemu ochrony zdrowia (inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) - zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”) dla scenariusza „nowego” w dwuletnim horyzoncie czasowym pokazano na poniższym wykresie.

Wykres 4

Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”



4.4. Analiza wrażliwości

4.4.1. Założenia analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Badano zmiany następujących parametrów:

■ współczynnik *compliance* dla grupy otrzymującej romiplostym na poziomie 90,5% – dane odnośnie dawkowania pochodzą z badań klinicznych [19, 20], ■

■ tygodniowe zużycie romiplostymu (■

- podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu hematologii [40] (maksymalny koszt podania i monitorowania leczenia z zastosowaniem romiplostymu);
- brak finansowania rytuksymabu w leczeniu ITP;
- odsetek stosowania dożylnych immunoglobulin oraz glikokortykosteroidów w ramach terapii *Watch & Rescue* wyznaczony na podstawie opinii eksperta medycznego;
- dawkowanie immunoglobulin na podstawie wytycznych [redacted] (szczegółowe kalkulacje przedstawione zostały w załączniku - Tabela 70);
- dawkowanie immunoglobulin na podstawie dostępnych charakterystyk produktów leczniczych immunoglobuliny ludzkiej [redacted]
- przyjęcie alternatywnego odsetka pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii [redacted]

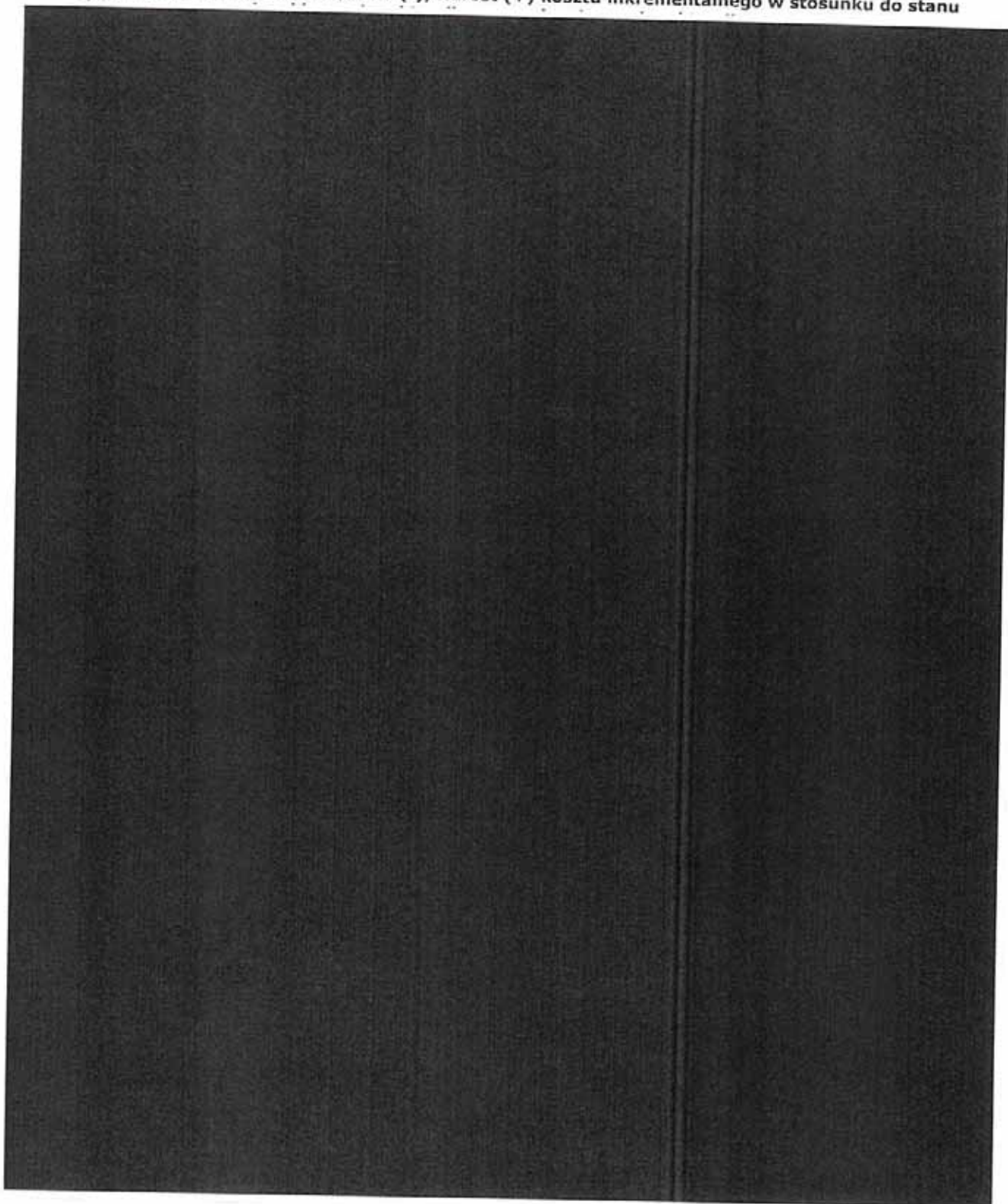
W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 62
Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		minimalna	maksymalna
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnie tygodniowe zużycie romiplostymu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rytuksymabu z perspektywy NFZ [PLN/mg]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie dożylnych immunoglobulin	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykres 5

Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu



Ponizej zestawiono wyniki analizy wrażliwości przedstawiające koszty całkowite oraz inkrementalne związane z leczeniem populacji docelowej romiplostydem oraz leczeniem standardowym w przypadku zmiany jednego z uwzględnionych w analizie parametrów, a także

zmianę kosztów inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej w podziale na rozważane populacje chorych.

Tabela 63
Wyniki analizy wrażliwości dla scenariusza „nowego”

Zmienny parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po zabiegu splenektomii		Spadek (-)/wzrost (+) inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego
	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	
1 rok programu - scenariusz „nowy”					
Stan podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>Compliance</i> dla grupy otrzymującej romiplostym - 90,5%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zużycie romiplostymu na poziomie 0,93/1,38 fiołki zawierającej 250 µg na tydzień u pacjentów bez splenektomii/po splenektomii	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Brak finansowania rytuksymabu w leczeniu ITP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Terapia <i>Watch & Rescue</i> (IV immunoglobuliny - 40% IV sterydy - 60%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie IVIg z wytycznych	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Zmienny parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po zabiegu splenektomii		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego
	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	
Dawkowanie IVIg	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii -	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się	█	█	█	█	█
2 rok programu - scenariusz „nowy”					
Stan podstawowy	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█

Zmienny parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po zabiegu splenektomii		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego
	Wydutki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]		Wydutki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]		
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostim					
Zużycie romiplostimu na					
Podanie i monitorowanie leczenia romiplostimem realizowane w trybie hospitalizacji - jednodniowej					
Brak finansowania rytuksymabu w leczeniu ITP					
Terapia Watch & Rescue (IV immunoglobuliny - 40% IV sterydy - 60%)					
Dawkowanie IVIg z wytycznych					
Dawkowanie IVIg z ChPL					
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii -					

Zmienny parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po zabiegu splenektomii		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego
	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii					
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii					
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii					

Poniżej zestawiono wyniki analizy wrażliwości przedstawiające koszty całkowite oraz inkrementalne związane z leczeniem populacji docelowej romiplostymem oraz leczeniem standardowym w przypadku zmiany jednego z uwzględnionych w analizie parametrów, a także zmianę kosztów inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej łącznie dla rozważanych populacji chorych.

Tabela 64
Wyniki analizy wrażliwości dla scenariusza „nowego” – łącznie populacja bez i po zabiegu splenektomii

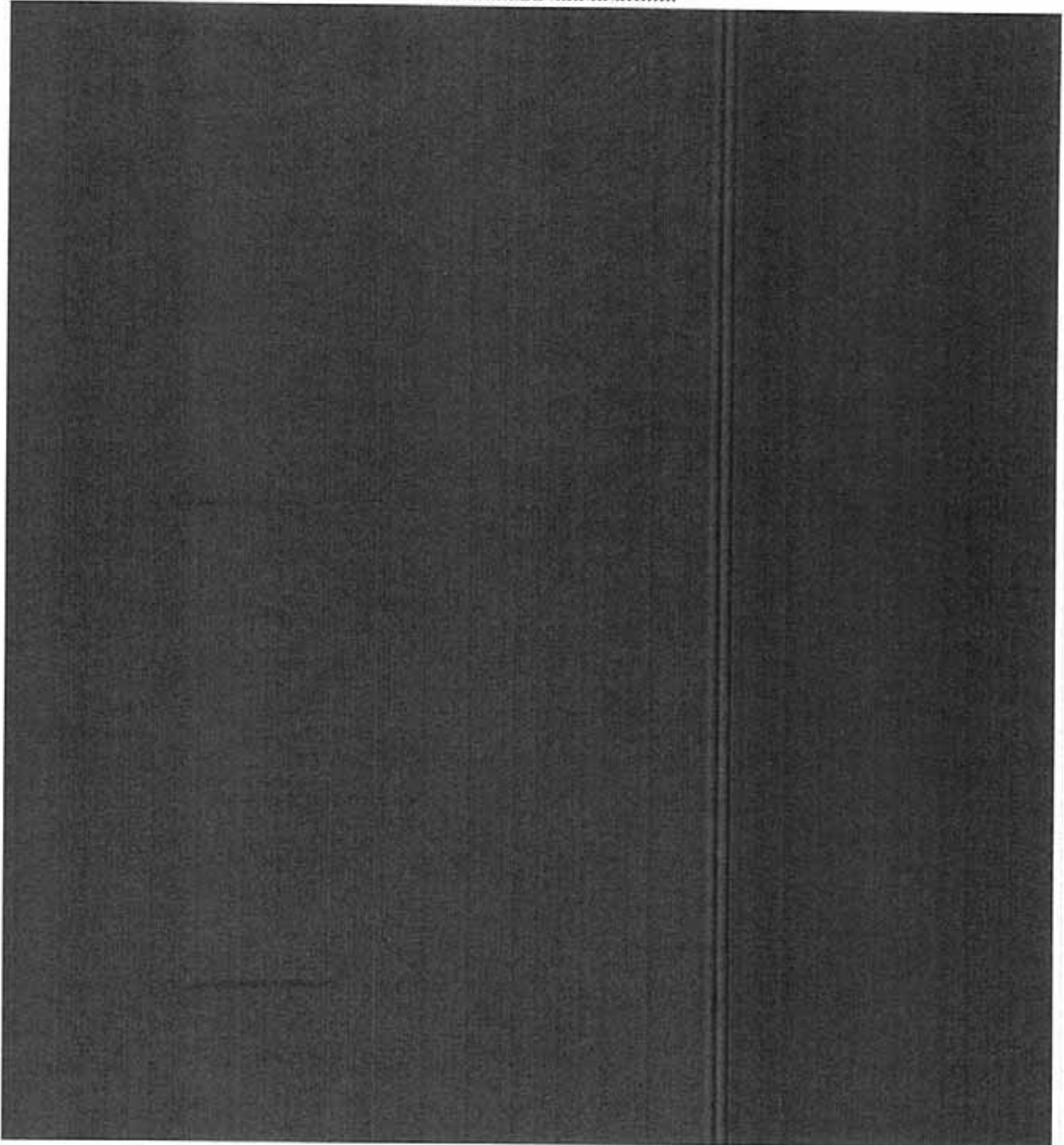
Zmienny parametr	Pacjenci bez i po splenektomii		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego
	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]		
1 rok programu - scenariusz „nowy”			
Stan podstawowy	████████	████████	█
<i>Compliance</i> dla grupy otrzymującej romiplostym ██████████	████████	████████	████████
Zużycie romiplostymu na poziomie ██████████	████████	████████	████████
Podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej	████████	████████	████████
Brak finansowania rytuksymabu w leczeniu ITP	████████	████████	████████
Terapia <i>Watch & Rescue</i> (IV immunoglobuliny – 40% IV sterydy – 60%)	████████	████████	████████
Dawkowanie IVIg z wytycznych ██████████	████████	████████	████████
Dawkowanie IVIg ██████████	████████	████████	████████
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii ██████████	████████	████████	████████
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii ██████████	████████	████████	████████
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu	████████	████████	████████

Zmienny parametr	Pacjenci bez i po splenektomii		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego
	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]		
splenektomii - [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym - [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Zużycie romiplostymu na poziomie [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Brak finansowania rytuksymabu w leczeniu ITP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Terapia <i>Watch & Rescue</i> (IV immunoglobuliny - 40% IV sterydy - 60%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Dawkowanie IVIg z wytycznych [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Dawkowanie IVIg z [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	

Graficzne przedstawienie wyników analizy wrażliwości (procentowa zmiana inkrementalnych wydatków w stosunku do analizy podstawowej) dla scenariusza „nowego” w dwuletnim horyzoncie czasowym pokazano na poniższym wykresie.

Wykres 6

Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego – łącznie populacja bez i po zabiegu solenektomii



4.5. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny wzrost (scenariusz maksymalny) lub spadek (scenariusz minimalny) wydatków z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

4.5.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Do konstrukcji scenariuszy skrajnych wykorzystano parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. W scenariuszach skrajnych modyfikowano jednocześnie kilka założeń znacząco wpływających na wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Poniżej przedstawiono założenia scenariuszy skrajnych:

➤ pacjenci bez splenektomii:

✓ scenariusz minimalny:

- współczynnik *compliance* dla grupy otrzymującej romiplostym na poziomie 90,5%;

tygodniowe zużycie romiplostymu

przyjęcie alternatywnego odsetka pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii na

✓ scenariusz maksymalny:

- przyjęcie alternatywnego odsetka pacjentów z ITP, nie kwalifikujących się do zabiegu splenektomii na poziomie

- podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu hematologii;

dawkowanie immunoglobulin na podstawie dostępnych charakterystyk produktów leczniczych immunoglobuliny ludzkiej

➤ pacjenci po splenektomii:

✓ scenariusz minimalny:

współczynnik *compliance* dla grupy otrzymującej romiplostym na

✓ scenariusz maksymalny:

tygodniowe zużycie romiplostymu (

- podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu hematologii;

4.5.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Całkowite i dodatkowe koszty płatnika publicznego (NFZ) związane z refundacją romiplostymu w rozważanym wskazaniu w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych, a także zmianę kosztów dodatkowych w stosunku do analizy podstawowej dla porównania scenariusz "istniejący" vs scenariusz "nowy" dla rozważanych populacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65
Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Zmienny parametr	Pacjenci bez splenektomii			Pacjenci po splenektomii	
	Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podst.		Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podst.
Pierwszy rok refundacji					
Stan podstawowy					
Scenariusz minimalny					
Scenariusz maksymalny					
Drugi rok refundacji					
Stan podstawowy					
Scenariusz minimalny					
Scenariusz maksymalny					

Populacja bez splenektomii:

- Refundacja romiplostymu przy założeniu realizacji scenariusza „minimalnego” przyniesie budżetowi NFZ w pierwszym roku po wprowadzeniu programu lekowego, dodatkowe wydatki w wysokości [REDACTED].

W przypadku realizacji scenariusza „maksymalnego”, w pierwszym roku programu lekowego leczenia ITP romiplostymem budżet NFZ wyda [REDACTED].

Populacja po splenektomii:

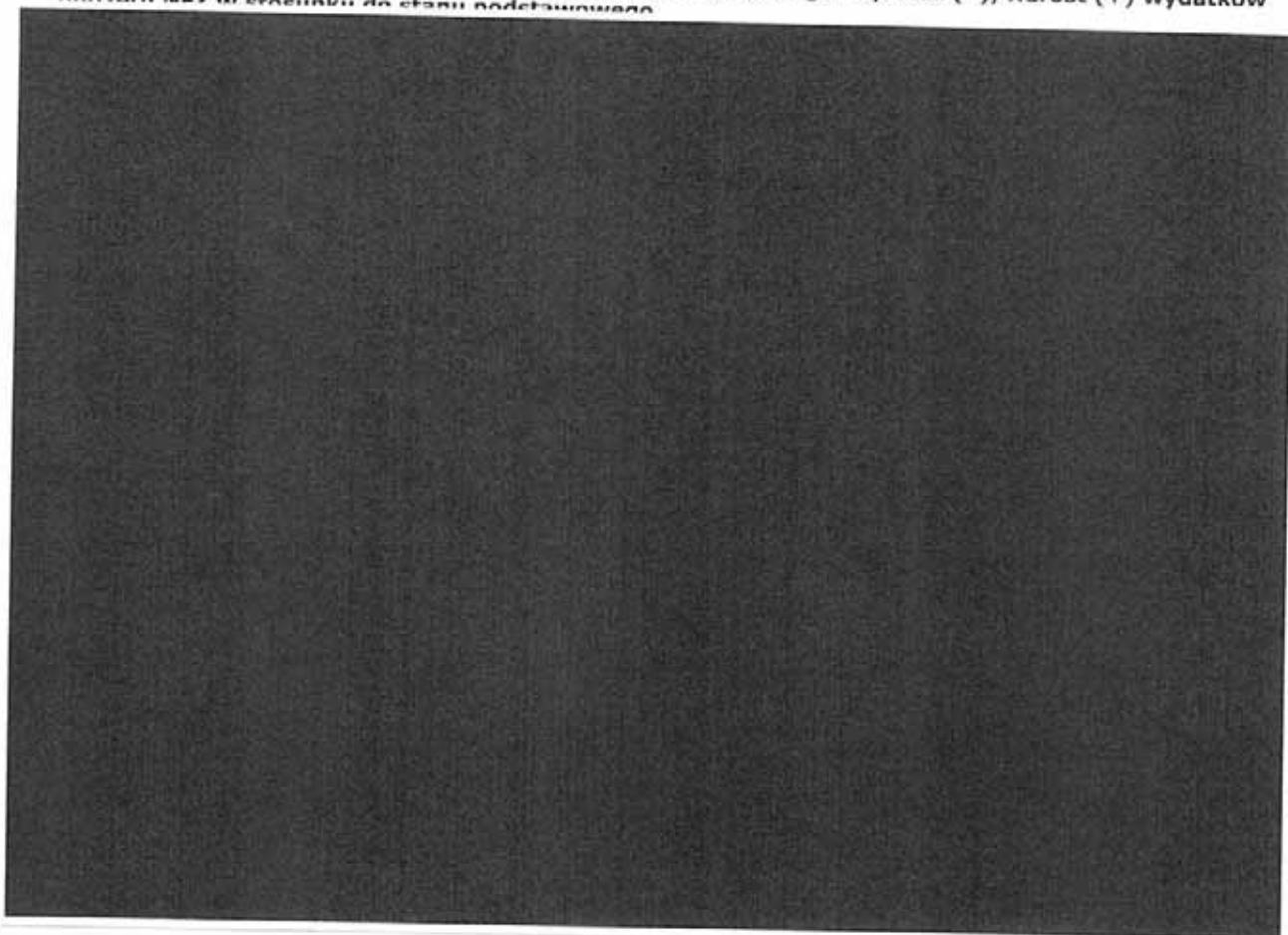
- Refundacja romiplostymu przy założeniu realizacji scenariusza „minimalnego” przyniesie budżetowi NFZ w pierwszym roku po wprowadzeniu programu lekowego, dodatkowe wydatki [REDACTED].

W przypadku realizacji scenariusza „maksymalnego”, w pierwszym roku programu lekowego leczenia ITP romiplostymem budżet NFZ wyda dodatkowo [REDACTED].

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono również w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 7

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego



Całkowite i dodatkowe koszty płatnika publicznego (NFZ) związane z refundacją romiplostymu w rozważanym wskazaniu w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych, a także zmianę kosztów dodatkowych w stosunku do analizy podstawowej dla porównania scenariusz "istniejący" vs scenariusz "nowy" dla łącznej populacji pacjentów bez i po zabiegu splenektomii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66

Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych – łączna populacja pacjentów bez i po zabiegu splenektomii

Zmienny parametr	Pacjenci bez i po splenektomii	
	Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podst.
	Pierwszy rok refundacji	
Stan podstawowy	██████████	██████████
	██████████	

Zmienny parametr		Pacjenci bez i po splenektomii	
		Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podst.
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Drugi rok refundacji			
Stan podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Łączna populacja pacjentów bez i po zabiegu splenektomii:

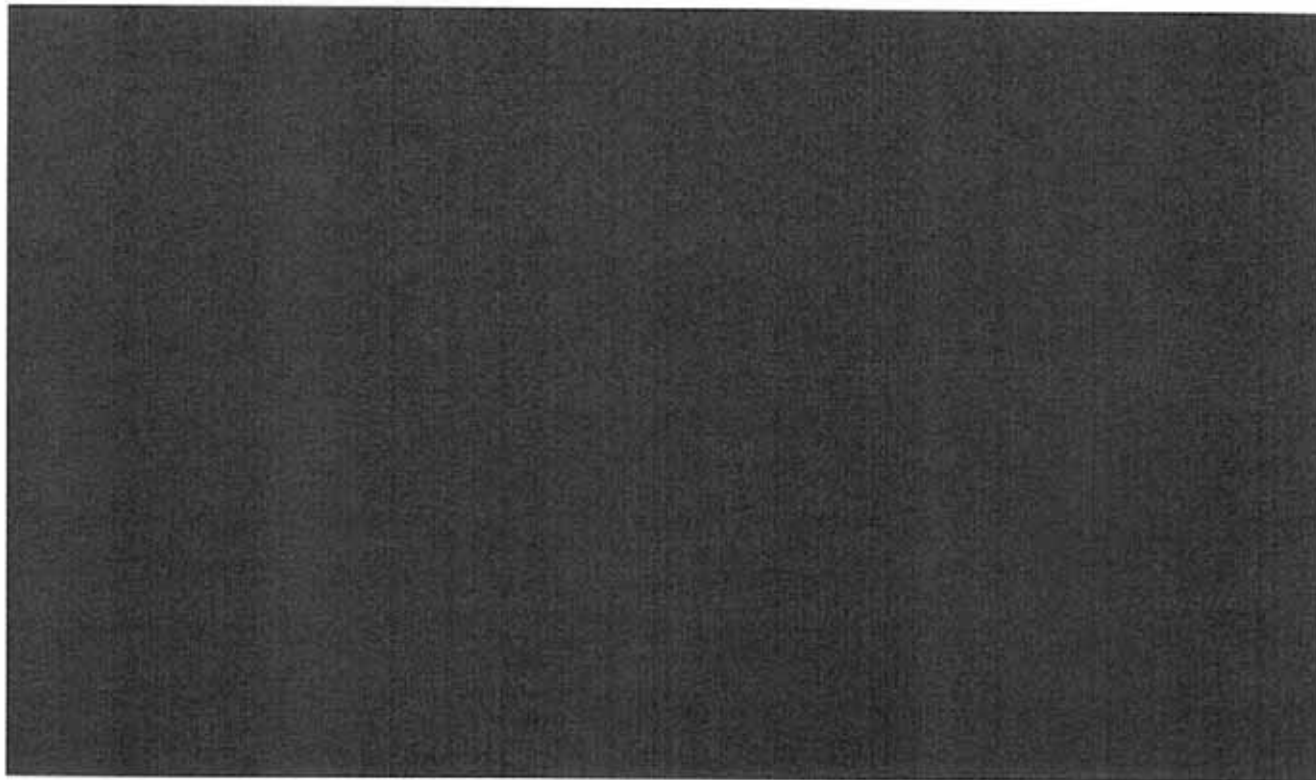
[REDACTED] Refundacja romiplostymu przy założeniu realizacji scenariusza „minimalnego” przyniesie budżetowi [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku realizacji scenariusza „maksymalnego”, w pierwszym roku programu lekowego leczenia ITP romiplostymem budżet [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla łącznej populacji pacjentów bez i po zabiegu splenektomii przedstawiono również w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 8

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego – łączna populacja pacjentów bez i po zabiegu



4.6. Korzyści zdrowotne terapii romiplostymem

Korzyść zdrowotną leczenia romiplostymem, wyrażoną liczbą dodatkowych zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej obliczono jako iloczyn prognozowanej liczby pacjentów populacji docelowej (patrz Tabela 59, Tabela 60) oraz efektu zdrowotnego (QALY) wyznaczonego jako średnia efektów uzyskanych w porównaniu ROM *versus* leczenie standardowe (na podstawie uprzednio wykonanej analizy ekonomicznej romiplostymu), ważonej udziałami poszczególnych schematów w prognozowanej populacji docelowej pacjentów (patrz rozdział 4.2.1). Efekty zdrowotne dla każdej z interwencji przyjęto na podstawie modelowania przeprowadzonego w analizie użyteczności kosztów. W populacji docelowej uzyskaną korzyść zdrowotną przedstawiono w horyzoncie dożywnym.

Przewidywany zysk zdrowotny w postaci dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), wynikający z zastosowania romiplostymu w leczeniu ITP w populacji docelowej w podziale na pacjentów bez splenektomii oraz chorych po zabiegu splenektomii przedstawia poniższa tabela.

utworzenia nowych wytycznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów. Efektywność leczenia romiplostymem, będzie zależeć głównie od stopnia, w jakim osoba podająca lek (lekarz) zastosuje się do zaleceń dawkowania. Fakt ten nie ma jednak wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

4.8. Aspekty społeczne i etyczne

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest chorobą o niskim współczynniku zachorowalności. W związku z tym, że u dzieci choroba ta występuje rzadziej niż u dorosłych, a jej przebieg jest zróżnicowany w różnych badaniach (między innymi w badaniach nad lekami), w literaturze i opracowaniach przyjęło się rozróżniać właśnie te dwie grupy wiekowe. W Polsce roczna zachorowalność na ITP oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000 [47].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna to choroba przebiegająca ze zmniejszeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości $<100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby oraz brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków doprowadziły do zmiany terminologii [47]. Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje.

Oprócz zagrożeń wynikających z ryzyka wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu krwawień, chorym z ITP grożą także liczne powikłania związane z leczeniem glikokortykosteroidami, dożylnymi immunoglobulinami, danazolem, innymi lekami immunosupresyjnymi lub rytuksymabem, czy też powikłania związane z zabiegiem usunięcia śledziony. Nie bez znaczenia u chorych z ITP jest również negatywny wpływ małopłytkowości i działań niepożądanych stosowanych leków na jakość życia [47].

Romiplostym (Nplate[®]) należy do grupy agonistów receptora TPO, który z dniem 27 maja 2005 roku oznaczony został przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*). Lek ten przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Nplate[®] można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Romiplostym (rINN, USAN) jest białkiem fuzyjnym, analogiem trombopoetyny, hormonem regulującym produkcję trombocytów. Działa on na układ krwiotwórczy, zwiększając wytwarzanie płytek do poziomu przewyższającego ich niszczenie. Według *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System* kod substancji terapeutycznej to B02BX04. Wykazano, że romiplostym stymuluje produkcję płytek krwi zarówno u zdrowych dorosłych jak i u chorych z ITP [6].

██████████
██████████
██████████ 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. [7].

Lek ten przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zarówno po zabiegu usunięcia śledziony, w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie zachowawcze (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), jak i u pacjentów przed zabiegiem splenektomii, gdy istnieją przeciwwskazania do takiego zabiegu. Powyższa subpopulacja chorych jest grupą docelową, która skorzysta z leczenia romiplostymem (produkt Nplate®), jeżeli zostanie utworzony program lekowy.

Fakt zaistnienia choroby niesie za sobą na pewno istotne konsekwencje dla chorej jednostki i jej rodziny oraz najbliższych, i właśnie w tym aspekcie należałoby rozpatrywać tą szczególną chorobę. Stosowanie romiplostymu znajduje uzasadnienie w szczególnych podgrupach chorych z ITP, głównie chorych wysokiego ryzyka, u których nie powiodły się inne schematy i próby leczenia, chorych, dla których zastosowanie romiplostymu może być jedyną dostępną i skuteczną formą leczenia. Nie sposób nie wspomnieć tutaj, że skuteczność romiplostymu w różnych badaniach była dość wysoka w przywróceniu prawidłowej płytkowości (kryteria odpowiedzi na leczenie spełniło 88% chorych z ITP bez splenektomii i 79% po splenektomii, a długotrwała odpowiedź dotyczyła odpowiednio 61% i 38% chorych [47]). Romiplostym zmniejszał częstość krwawień i okazał się być lekiem dobrze tolerowanym (objawy niepożądane nie różniły się istotnie w grupie romiplostymu i placebo).

Z uwagi na przebieg kliniczny choroby i obserwowane rezultaty terapii (wyleczenia oraz długotrwałej remisji) romiplostymem wydaje się uzasadnione dać pacjentowi możliwość alternatywnego leczenia.

Terapia chorych z ITP polega na stałej kontroli lekarskiej w większości przypadków w leczeniu ambulatoryjnym i podlega pewnym samoograniczeniom, niemniej jednak nie upośledza trwale funkcjonowania jednostki w społeczeństwie w większości przypadków choroby. Dlatego na pewno istotne jest wsparcie, jakie chorzy mogą otrzymać od bliskich i rodziny. Mimo, że liczba takich chorych w społeczeństwie jest niewielka (w Europie na tę chorobę cierpi ok. 50 tys. ludzi) to jednak z pewnością ich zdrowie i możliwość zdrowego funkcjonowania ma największe dla nich znaczenie.

Omawiana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych; dorosłych chorych po zabiegu usunięcia śledziony przy braku odpowiedzi na wcześniejsze sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) albo przed zabiegiem splenektomii, gdy istnieją przeciwwskazania do zabiegu, czyli, dla których nie ma obecnie innej skutecznej opcji terapeutycznej. W przypadku wprowadzenia programu lekowego dla romiplostymu, nie powinno dojść do faworyzowania jednej lub kilku grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie, czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Produkt leczniczy Nplate® powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do leczenia romiplostymem i spełniają kryteria określone w charakterystyce produktu leczniczego Nplate®.

Uwzględnienie tego produktu w programie lekowym nie wpłynie na koszty i wyniki osób innych niż stosujących tę technologię. Ponadto nie powinna ona powodować ewentualnych problemów społecznych, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stwarza konieczności dokonywania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje również negatywnie na prawa pacjenta, czy też na prawa człowieka.

Wprowadzenie omawianej technologii nakłada pewne wymogi. U pacjenta przed każdym podaniem produktu Nplate® powinno zostać wykonane badanie liczby płytek krwi w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku [7]. Tak, więc ze względu na częstość dawkowania romiplostymu, pacjent powinien raz w tygodniu odbyć wizytę w celu monitorowania i podania leku.

4.9. Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń analizy wpływu na system ochrony zdrowia, należy zaliczyć:

- 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 ██████████. 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);
- Z powodu trudności, jakie sprawia dokładne oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia, w przypadku wprowadzenia refundacji programu lekowego z zastosowaniem romiplostymu w leczeniu ITP przyjęto założenie konserwatywne, że romiplostym przejmie dotychczasowe udziały terapii ██████████. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania, ponieważ wybór terapii w praktyce zależy od lekarza i chorego oraz zamożności ośrodka i siłą rzeczy opiera się na pewnych założeniach. Z tego względu w kalkulatorze sporządzonym w programie *MS Excel* przetestować można założenia dotyczące udziału w rynku romiplostymu (w zakresie 0-100%).
- Brak danych o średniej liczbie podań immunoglobulin na jednego pacjenta w Polsce, co może wpływać na nieprecyzyjne oszacowanie (zawyżenie) kosztów leczenia epizodów krwawień.

4.10. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji romiplostymu (leku Nplate®) w ramach programu lekowego w leczeniu ITP, „nowy”, w którym romiplostym uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu ITP.

Wyniki analizy:

Scenariusz „istniejący” versus scenariusz „nowy”

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie wykonano splenektomii, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby się [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach [REDACTED], natomiast w drugim roku zmniejszyłyby się o [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię oraz u których nie wykonano zabiegu usunięcia śledziony, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby [REDACTED] natomiast w drugim roku zmniejszyłyby się o [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego będą zauważalne w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc pod uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (ROM, LS) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z ITP.

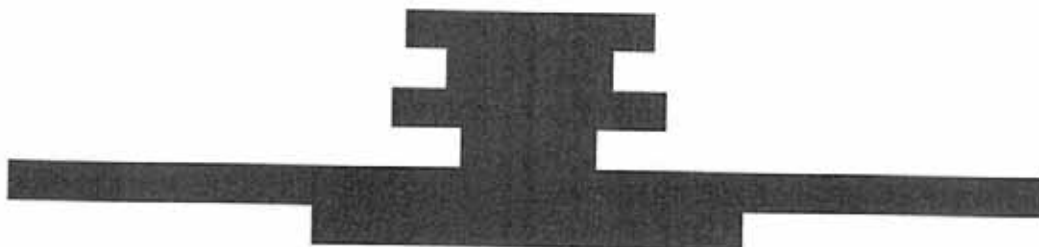
Wnioski końcowe:

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

Romiplostym (Nplate®) należący do grupy agonistów receptora trombopoetyny z dniem 27 maja 2005 roku zakwalifikowany został przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) w ramach zarejestrowanego wskazania. Nplate® stanowi ostatnią linię leczenia w omawianej chorobie rzadkiej (około 20% chorych z ITP jest opornych na splenektomię i/lub leki pierwszego lub drugiego wyboru). W przypadku zastosowania romiplostymu, w tej najtrudniejszej do leczenia grupie chorych, można uchronić pacjentów przed niebezpiecznymi krwawieniami oraz zapewnić im wysoką jakość życia dzięki dobrej tolerancji i braku toksyczności ocenianej interwencji. Ponadto, nie jest też bez znaczenia fakt, że stosowanie leczenia z wykorzystaniem agonisty receptora trombopoetyny będzie stanowić lepsze wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia i ograniczy zużycie kosztownych leków krwiopochodnych – IVIg, stosowanych w terapii „*rescue treatment*”.

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Wzór ankiety



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

5.2. Preparaty lecznicze stosowane najczęściej w ITP w Polsce – wyniki badania PLATE

Projekt badawczy *PLATE*, zawiera dane z okresu 12 miesięcy (01.10.2007-30.09.2008), obejmujące liczbę pacjentów z immunologiczną plamicyą małopłytkową, sposoby rozpoznania i leczenia chorych objętych opieką [REDACTED] ośrodkach w Polsce prowadzących chorych z ITP. Pytania ankiety (patrz rozdział 5.1) dotyczące dorosłych chorych prowadzonych w ośrodkach (poradnia, oddział/klinika) oraz nie biorących udziału w badaniach klinicznych zostały podzielone na dwie części. Pierwsza z nich dotyczy nowych chorych, którzy zgłosili się do ośrodka w ostatnim roku (liczba nowych pacjentów zgłaszających się do ośrodka, najczęstsze powody zgłaszania się, liczba płytek krwi, z jaką chorzy zgłaszają się do ośrodka), natomiast druga część odnosi się do

wszystkich chorych, leczonych w ośrodku w ciągu ostatniego roku (łącznie liczba pacjentów prowadzonych w ośrodku w ciągu ostatniego roku, podział procentowy chorych w zależności od etapu choroby, metody leczenia: terapia sterydowa, splenektomia, stosowanie niestandardowych metod leczenia).

Tabela 68

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)	■	■	■
Surowica anti-D*	■	■	■

* wg polskich zaleceń postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej do tej pory w Polsce nie są dostępne preparaty i.v. anti-D [47]

5.3. Dawkowanie produktu Nplate®

W tabeli poniżej zamieszczono dane o zużyciu produktu Nplate® pochodzące z randomizowanych badań klinicznych [15, 16, 19, 20, 21], przedstawiające średnie tygodniowe zużycie dawek romiplostymu na jednego pacjenta, w podziale na chorych bez i po zabiegu splenektomii, w oparciu o model wykonany w programie *Microsoft Excel* z wykorzystaniem r. Kalkulacji wielkości zastosowanej dawki dokonano w oparciu o aktualne dane z poziomu pacjenta rozpoczynającego terapię preparatem Nplate®.

Tabela 69.

Średnie tygodniowe zużycie romiplostymu przypadające na jednego pacjenta z immunologiczną płamicą małopłytkową [19, 20, 21]

Zużyte zasoby	Pacjenci bez splenektomii	Pacjenci po splenektomii
Tygodniowe zużycie 100 µg fiolek na pacjenta	■	■
Tygodniowe zużycie 250 µg fiolek na pacjenta	■	■
Średnia dawka tygodniowa [µg/pacjent]	■	■

5.4. Dawkowanie immunoglobulin dożylnych

Dawkowanie IVIg na podstawie wytycznych

Według wytycznych [] zaleca się trzy schematy dawkowania immunoglobulin:

Tabela 70
Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych [25]

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

5.4.2. Dawkowanie IVIg na podstawie ChPL

Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych Flebogamma DIF® oraz Privigen® (immunoglobuliny ludzkie normalne dostępne w Polsce) w leczeniu ostrego przypadku, u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, schemat dawkowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej do stosowania dożylnego (IVIg), może przebiegać następująco: 0,8-1g/kg masy ciała jednego dnia; dawkę można powtórzyć w razie konieczności drugiego lub trzeciego dnia lub 0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 2 do 5 dni [8, 9]. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie możliwe schematy dawkowania (liczba dni podań, wielkość dawki), koszty przy określonym dawkowaniu, oraz oszacowany średni koszt podania immunoglobulin w oparciu o informacje zawarte w ChPL [8, 9].

Tabela 71
Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie ChPL [8, 9]

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

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Roczny współczynnik zachorowalności na ITP dla populacji pacjentów dorosłych oraz populacji łącznej, dorosłych oraz dzieci (<i>Frederiksen 1999, Neylon 2003, Abrahamson 2009, Bottiger 1972, Schoonen 2009</i>).....	11
Tabela 2 Noworozpoznani chorzy z immunologiczną plamicą małopłytkową – dane z okresu 12 miesięcy	13
Tabela 3 Pacjenci z ITP prowadzeni w ośrodkach w ciągu jednego roku.....	14
Tabela 4 Rozkład procentowy chorych w zależności od etapu choroby	14
Tabela 5 Parametry uwzględnione w oszacowaniu wielkości populacji docelowej.....	15
Tabela 6 Szacowana liczba pacjentów z przewlekłą postacią ITP w ciągu dwóch pierwszych lat realizacji programu (na podstawie projektu badawczego <i>PLATE</i>).....	15
Tabela 7 Zestawienie oszacowania liczebności populacji.....	17
Tabela 8 Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych rzutów leczenia aktywnego u pacjentów z ITP	20
Tabela 9 Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym” (2012 r.).....	21
Tabela 10 Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „nowym” (2012-2013 r.)	22
Tabela 11 Oszacowanie ceny romiplostymu	25
Tabela 12 Dostosowanie dawki romiplostymu	25
Tabela 13 Koszty preparatu <i>Nplate</i> [®] w przeliczeniu na jednego pacjenta	26
Tabela 14 Wycena punktowa i koszt jednostkowy rytuksymabu	27
Tabela 15 Koszt terapii rytuksymabem jednego pacjenta z ITP	27
Tabela 16 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną - azatiopryna	28
Tabela 17 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP azatiopryną.....	28
Tabela 18 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – mykofenolan mofetylu	29
Tabela 19 Preparat zawierający substancję czynną – mykofenolan mofetylu	30
Tabela 20 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP mykofenolanem mofetylu	30
Tabela 21 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną - cyklosporyna	31
Tabela 22 Koszt leczenia cyklosporyną jednego pacjenta z ITP	31
Tabela 23 Wycena punktowa i koszt jednostkowy cyklofosfamidu.....	32
Tabela 24 Koszt leczenia cyklofosfamidem jednego pacjenta z ITP	32
Tabela 25 Preparaty zawierające substancję czynną - danazol	32
Tabela 26 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP danazolem	33
Tabela 27 Wycena punktowa i koszt jednostkowy winkrystyny	33
Tabela 28 Koszt leczenia winkrystyną jednego pacjenta z ITP.....	33
Tabela 29 Ryzyko otrzymania immunoglobulin na cykl u pacjentów z liczbą płytek krwi <50 000 / μ l [31, 34]	34
Tabela 30 Rozkład pacjentów z ITP otrzymujących leki terapii <i>Watch&Rescue</i> [31]	34
Tabela 31 Wycena punktowa świadczenia – leczenie przetoczeniami immunoglobulin.....	35

Tabela 32 Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin	35
Tabela 33 Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych [47] ...	35
Tabela 34 Koszt hospitalizacji podczas przetoczenia immunoglobulin	36
Tabela 35 Całkowity koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin jednego pacjenta z ITP	36
Tabela 36 Refundowane preparaty zawierające substancję czynną – metyloprednizolon	37
Tabela 37 Koszt leczenia jednego pacjenta z ITP metyloprednizolonem	37
Tabela 38 Jednostkowe koszty świadczeń związanych z podaniem oraz monitorowaniem terapii romiplostymem	38
Tabela 39 Koszt podania leku i monitorowania leczenia romiplostymem	38
Tabela 40 Koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią	39
Tabela 41 Koszty podania i monitorowania leczenia aktywnego jednego pacjenta z ITP rytuksymabem, cyklofosfamidem oraz winkrystyną	39
Tabela 42 Koszt porady specjalistycznej w poradni hematologicznej – wizyta monitorująca leczenie pacjentów z ITP	40
Tabela 43 Koszty monitorowania leczenia aktywnego jednego pacjenta z ITP azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną oraz danazolem	40
Tabela 44 Koszty podania metyloprednizolonu	41
Tabela 45 Koszty monitorowania leczenia aktywnego pacjentów z ITP	41
Tabela 46 Koszt leczenia pacjenta z ITP z krwotokiem śródmózgowym	42
Tabela 47 Koszt wizyt kontrolnych w poradni neurologicznej – krwotok śródmózgowy	42
Tabela 48 Koszt leczenia krwotoku śródmózgowego	42
Tabela 49 Koszt hospitalizacji z powodu krwawień z przewodu pokarmowego	43
Tabela 50 Koszt wizyt kontrolnych w poradni hematologicznej – krwawienia z przewodu pokarmowego	43
Tabela 51 Koszt leczenia krwawień z przewodu pokarmowego	44
Tabela 52 Koszt wizyt kontrolnych po hospitalizacji z powodu innych krwawień	44
Tabela 53 Koszt leczenia innych krwawień wymagających hospitalizacji	44
Tabela 54 Koszt wizyty związanej z niewielkimi krwawieniami lub niską liczbą płytek krwi	45
Tabela 55 Koszt leczenia poszczególnych epizodów krwawień	45
Tabela 56 Cena hurtowa agonistów receptora trombopoetyny w kolejnych latach programu	45
Tabela 57 Cena hurtowa leków stosowanych w ramach ścieżki terapeutycznej w kolejnych latach programu	46
Tabela 58 Koszty uwzględnionych schematów leczenia ITP przypadające na 1 pacjenta	46
Tabela 59 Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” w kolejnych latach horyzontu czasowego	48
Tabela 60 Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „nowym” w kolejnych latach horyzontu czasowego	48
Tabela 61 Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – scenariusz „nowy”	49
Tabela 62 Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości	53
Tabela 63 Wyniki analizy wrażliwości dla scenariusza „nowego”	57
Tabela 64 Wyniki analizy wrażliwości dla scenariusza „nowego” – łącznie populacja bez i po zabiegu splenektomii	61

Tabela 65 Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych.....	65
Tabela 66 Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych – łączna populacja pacjentów bez i po zabiegu splenektomii.....	67
Tabela 67 Zysk zdrowotny programu – zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) w populacji docelowej.....	70
Tabela 68 Dane odnośnie preparatów leczniczych najczęściej stosowanych w ośrodkach leczniczych w Polsce (poradnie/ oddziały/ kliniki hematologiczne) prowadzących pacjentów z immunologiczną płamicą małopłytkową.....	79
Tabela 69. Średnie tygodniowe zużycie romiplostymu przypadające na jednego pacjenta z immunologiczną płamicą małopłytkową [19, 20, 21].....	79
Tabela 70 Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie wytycznych <i>Provan</i> 2010 [25].....	80
Tabela 71 Średni koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin na podstawie ChPL [8, 9].....	80

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Pacjenci kwalifikujący się do programu leczenia ITP w kolejnych latach trwania programu lekowego.....	16
Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia ITP – scenariusz „istniejący”	21
Wykres 3 Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia ITP – scenariusz „nowy”.....	22
Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy” ...	52
Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego – pacjenci bez splenektomii oraz pacjenci po splenektomii.....	55
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego – łącznie populacja bez i po zabiegu splenektomii	63
Wykres 7 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego	67
Wykres 8 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego – łączna populacja pacjentów bez i po zabiegu usunięcia śledziony	69

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”	18
---	----

9. PIŚMIENICTWO

1. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. *The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review.* Eur J Haematol 2009;83:83-89 (abstract).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA).* Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
3. ATC/DDD Index 2012. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.*
4. Baza Informacji o Lekach Refundowanych Ministerstwa Zdrowia (stan na 12.04.2012 r.) http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start
5. Bottiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. I. *Incidence and aetiology.* Acta Med Scand 1972;191:535-540 Cytowane za Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK et al. *The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports.* Am J Hematol. 2010 Mar;85(3):174-80.
6. Bussel JB, et al. *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP.* Blood, 2009 volume 113, number.
7. Charakterystyka produktu leczniczego – lek Nplate® (romiplostim): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf
8. 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
9. 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
10. Członkowska A, Newada M. *Udar mózgu.* W: *Choroby wewnętrzne.* Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 1977-1985.
11. Frederiksen H, Schmidt K. *The incidence of ITP in adults increases with age.* Blood 1999;94:909-913.
12. Internetowa strona Narodowego Banku Polskiego. *Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2011 roku.* <http://www.nbp.pl/>
13. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2012 (stan na 19.01.2012 r.). <http://www.nfz.gov.pl/>
14. Karwacka M, Siemiński M, Nyka WM. *Krwotok śródmózgowy.* Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 1, 49-55.
15. 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).
16. 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).

-
17. 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).
 18. Małecka-Panas E, Kotynia J, Mokrowiecka A. *Objawy chorób układu pokarmowego*. W: *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Szczekliki A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 777-796.
 19. 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.
 20. 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.
 21. NCT 00116688 *Open Label Extension Study of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP)*.
 22. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. *Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients*. Br J Haematol 2003;122:966-974.

-
24. Projekt badawczy PLATE „Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Plamicy Małopłytkowej w Polsce”. Amgen.
 25. 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.
 26. 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.

-
28. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 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 podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
 29. Schoonen MW, Kucera G, Coalsen J, et al. *Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database*. Br J Haematol 2009; 145:235-244.
 30. Segal JB, Powe NR. *Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data*. J Thromb Haemost. 2006; 4: 2377-2383.

33. 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.

35. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankieterów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf

36. 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”).

37. 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 chemioterapii („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”).

38. 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 chemioterapii („Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów”).

39. 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”).

40. 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”.

41. 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”).

42. 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”).

43. 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”).

44. 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”).

45. 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”.

-
46. 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”.
 47. 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.
 48. 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.