

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY
ZDROWIA**

**ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W LECZENIU OPORNYCH
POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI
IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW PO NIEPOWODZENIU
SPLENEKTOMII**

Wersja 1.00



Projekt zakończono: czerwiec 2010

1. Aktualizacja projektu: sierpień 2011

Aktualizację wykonana została przez [REDACTED]

2. Aktualizacja projektu: maj 2012

Aktualizację wykonana została przez [REDACTED]

3. Aktualizacja projektu: styczeń 2014

Aktualizacja wykonana została przez [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, opracowanie arkusza kalkulacyjnego, opracowanie tekstu analizy

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

Zgodnie z procedurami [REDACTED] analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta merytoryczna: [REDACTED]

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

Analizę przeprowadzono na zlecenie oraz sfinansowano ze środków firmy:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa, którą reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY.....	10
1.1. Cel	11
1.2. Opis jednostki chorobowej	11
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Technologia oceniana	13
1.5. Założenia analizy	14
1.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	15
.....	
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE.....	17
2.1. Populacja docelowa	17
2.2. Interwencja oceniana – eltrombopag (Revolade®).....	17
2.3. Interwencje alternatywne	18
2.4. Perspektywa analizy	19
2.5. Horyzont czasowy analizy.....	19
2.6. Kategorie kosztowe.....	19
2.7. Charakterystyka populacji docelowej.....	19
2.8. Rozpowszechnienie terapii w ramach programu lekowego.....	20
2.9. Wpływ na zużycie alternatywnych interwencji	21
2.10. Dawkowanie leków.....	22
2.11. Uwzględnione koszty	22
2.12. Forma analizy.....	27
2.13. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	27
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	29
3.1. Scenariusz istniejący.....	29
3.2. Scenariusz nowy	31
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	37
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	41
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	41

5.2. Aspekty etyczne i społeczne	41
6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....	43
7. WNIOSKI	45
8. OGRANICZENIA.....	47
9. DYSKUSJA	50
10. BIBLIOGRAFIA	54
11. SPIS TABEL	58
12. ANEKS	60
12.1. Populacja docelowa	60
12.2. Terapie zastępowane.....	65
12.3. Koszty leczenia	69
12.4. Strategia wyszukiwania - epidemiologia	75
12.5. Projekt programu lekowego – zakres świadczenia gwarantowanego	76
12.6. Zgodność z minimalnymi wymogami	79

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EMEA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GPRD	Brytyjska baza danych informacji medycznych pacjentów podstawowej opieki medycznej (<i>General Practice Research Database</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-9-CM	Międzynarodowa klasyfikacja chorób - Modyfikacja kliniczna – Rewizja dziewiąta (<i>The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous Immune Globulin</i>)
m.c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik oraz pacjenci w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po niepowodzeniu splenektomii w ramach programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjenci (w przypadku współpłacenia za leki)) w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie założono, że począwszy od [REDAKTOWANO], eltrombopag (Revolade®) będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Wskazanie rejestracyjne eltrombopagu obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po zabiegu splenektomii, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie (terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) lub z przeciwwskazaniami do splenektomii. Zakres programu lekowego obejmuje wyłącznie terapię podgrupy pacjentów po zabiegu splenektomii i z poziomem płytek poniżej 30 tys. na mcl lub z objawami skazy krwotocznej i tylko dla takiej populacji przeprowadzone zostały obliczenia.

Brak jest danych, na podstawie których można ocenić, u jakiej części pacjentów z populacji docelowej zastosowany zostanie eltrombopag w przypadku jego refundacji. Lek jest dopiero wprowadzany na rynki w innych państwach, ponadto – zarówno zakres (kryteria refundacji), jak i forma finansowania (leczenie dostępne standardowo lub w ramach programu dedykowanego terapii małopłytkowości), nie są identyczne w poszczególnych państwach. W konsekwencji ograniczeń dotyczących możliwości prognozowania rozpowszechnienia w oparciu o historyczne dane sprzedażowe dla eltrombopagu, w analizie przyjęto własne założenie, że rozpowszechnienie eltrombopagu wynosić będzie w sytuacji jego refundacji [REDAKTOWANO] pacjentów z populacji docelowej ogółem (włączonych do programu w przyjętym horyzoncie), co przełoży się na [REDAKTOWANO] rzeczywistego rozpowszechnienia (tj. przeciętnie w dowolnym momencie roku około [REDAKTOWANO] pacjentów z populacji docelowej będzie leczonych w programie lekowym – rozpowszechnienie obliczane dla pacjento-lat). W analizie wrażliwości testowany był wariant, gdy terapia w programie lekowym dotyczyć będzie dwa razy większej grupy pacjentów z populacji docelowej (średnie rozpowszechnienie na poziomie [REDAKTOWANO], przy czym nie wszyscy pacjenci mogą uzyskać wyniki kliniczne pozwalające na utrzymanie się w programie).

Aktualne udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych aktualnie w leczeniu ITP ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów. [1] W badaniu tym analizowano sposób postępowania w terapii pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.

Uwzględnione kategorie wydatków obejmują wydatki na leki i ich podanie, diagnostykę i monitorowanie. Nie uwzględniono kosztów leczenia krwawień oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Brak jest danych o

częstości występowania krwawień i działań niepożądanych w przypadku stosowania poszczególnych dostępnych interwencji – leki te stosowane są w indywidualnych schematach, często poza wskazaniami rejestracyjnymi i każda ocena tych czynników byłaby obciążona dużym błędem. Jednocześnie ze względu na wysoką skuteczność eltrombopagu i jego korzystny profil bezpieczeństwa (np. w porównaniu do obciążonych dużym ryzykiem działań niepożądanych sterydów lub leków immunosupresyjnych) pominięcie kosztów krwawień i działań niepożądanych jest rozwiązaniem konserwatywnym.

W opracowaniu nie ujęto wydatków z perspektywy społecznej. Realizacja programu lekowego najprawdopodobniej nie spowoduje istotnych zmian w wydatkach publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Dane dotyczące cen jednostkowych leków i procedur medycznych uzyskano z aktualnie obowiązujących (styczeń 2014) zarządzeń Prezesa NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Niniejszą analizę wpływu na budżet przeprowadzono w sposób zgodny z wytycznymi przeprowadzania analiz technologii medycznych AOTM i minimalnymi wymaganiami dla analiz składanych z wnioskiem o refundację [2, 3]. Dane uwzględnione w analizie zostały odnalezione w ramach przeglądu badań epidemiologicznych indeksowanych w bazie Medline. Analiza jest próbą jak najbardziej wiarygodnego odzwierciedlenia wpływu finansowania eltrombopagu na budżet płatnika przy uwzględnieniu wszystkich odnalezionych wiarygodnych danych.

■ Wyniki

Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego leczenia eltrombopagiem oszacowano na [REDACTED] osoby. W analizie przyjęto, że terapii eltrombopagiem poddanych będzie przeciętnie [REDACTED] pacjentów ze zdefiniowanej populacji docelowej (rozpowszechnienie w odniesieniu do pacjento-lat) co odpowiadać będzie ok. [REDACTED] pacjentów z populacji docelowej ogółem. Oszacowana przy tym założeniu liczebność populacji leczonej aktywnie w ramach programu lekowego wynosi ok. [REDACTED] osoby (średnio w dowolnym momencie w roku), ze względu na włączanie nowych pacjentów i wyłączenie osób nieodpowiadających na leczenie, łączna liczba osób, u których lek stosowany będzie w danym roku kalendarzowym będzie odpowiednio wyższa.

W obliczeniach uwzględniono wydatki na leki oraz koszty dodatkowe związane z terapią ITP (koszty podania leków, koszty monitorowania terapii). Ze względu na relatywnie niewielkie dopłaty pacjentów ograniczone wyłącznie do wybranych interwencji, wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów nie różnią się (przy przyjętym poziomie dokładności) od wydatków z perspektywy NFZ, z tego powodu tylko wydatki z perspektywy NFZ zostały przedstawione poniżej.

W scenariuszu istniejącym wydatki NFZ na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie oszacowano na ok. [REDACTED] zł rocznie. Ok. [REDACTED] tej kwoty wiąże się z podaniem dożylnych preparatów immunoglobuliny (IVIG, *intravenous immunoglobulin*), które na podstawie wyników ankiety stosowane są u [REDACTED] a ok. [REDACTED] generowane jest przez podania rytuksymabu (podania poza wskazaniem, w ramach chemioterapii niestandardowej lub – w kolejnych latach – w ramach indywidualnego dostępu do leku). Finansowanie podań IVIG i rytuksymabu realizowane jest poza budżetem na refundację, dlatego w scenariuszu istniejącym prognozowane wydatki NFZ w ramach budżetu na refundację są [REDACTED] całkowite wydatki NFZ i szacowane są [REDACTED] zł rocznie.

Refundacja eltrombopagu w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nieskutecznie leczonych innymi preparatami implikuje niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego, który oszacowano na ok. [REDACTED] zł rocznie w okresie [REDACTED] w przypadku [REDACTED] i [REDACTED] zł rocznie w [REDACTED]. Łączne wydatki NFZ w scenariuszu nowym przeznaczane na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i kolejnych linii terapii oszacowano odpowiednio na ok. [REDACTED] zł rocznie [REDACTED] i [REDACTED] zł rocznie [REDACTED].

Ze względu na formę finansowania poszczególnych terapii, refundacja eltrombopagu spowoduje [REDACTED] wydatków w ramach budżetu na refundację oceniony na [REDACTED] zł rocznie w przypadku [REDACTED] i [REDACTED] zł przy braku tej umowy. Całkowite wydatki NFZ ponoszone w ramach tego budżetu oszacowano na odpowiednio na [REDACTED] zł rocznie [REDACTED] i [REDACTED] zł rocznie [REDACTED]. Dysproporcja pomiędzy wydatkami inkrementalnymi ogółem i wydatkami w ramach budżetu na refundację wynika z faktu, że znaczna część leków stosowanych w ITP rozliczana jest poza budżetem na refundację w ramach finansowania leczenia szpitalnego.

Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych ma założenie dotyczące zużycia IVIG w leczeniu ratunkowym. W wariantcie podstawowym przyjęto konserwatywnie, że [REDACTED] IVIG jest leczeniem ratunkowym. Przy założeniu z analizy wrażliwości, zgodnie z którym cykliczne podania IVIG nie są leczeniem ratunkowym, a więc mogą być zastępowane przez eltrombopag, w analizie wpływu na budżet prognozowane są oszczędności w wydatkach NFZ wynikające z refundacji eltrombopagu. Relacja ta nie dotyczy budżetu na refundację, ponieważ IVIG finansowane są poza tym budżetem (odpowiednie koszty leków oraz terapii ponoszone są z budżetu NFZ w ramach wydatków na lecznictwo szpitalne).

Znaczny wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych ma ponadto określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że przeciętnie w programie lekowym leczonych będzie [REDACTED] pacjentów z populacji docelowej, średnie roczne wydatki inkrementalne są [REDACTED] niż w wariantcie podstawowym.

[REDACTED]

Przy założeniu skrajnych wartości opisujących redukcję zużycia IVIG stosowanych ratunkowo w ramieniu eltrombopagu szacowane wydatki inkrementalne NFZ są do ok. [REDACTED].

[REDACTED]

Względne zmniejszenie wydatków inkrementalnych o ok. [REDACTED] zł w przypadku założenia [REDACTED] w związku z relatywnie niskimi wydatkami ogółem przekłada się na obniżenie wydatków inkrementalnych do ok. [REDACTED].

Pozostałe czynniki zmienności testowane w analizie nie wpływają znacząco na wyznaczony wynik inkrementalny (różnica do ok. 15% wyniku z wariantu podstawowego).

■ Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji o wprowadzeniu refundacji eltrombopagu w ramach programu lekowego spowoduje [REDACTED]. Dodatkowe wydatki związane z refundacją preparatu Revolade są w dużej

mierze bilansowane dzięki ograniczeniu zastosowania immunoglobulin dożylnych i rytuksymabu. Redukcja zużycia immunoglobulin prognozowana jest zarówno w zakresie leczenia pacjentów stosujących tę interwencję w ramach systematycznie podawanych wlewów, jak i w odniesieniu do pacjentów, u których uniknie się podań ratunkowych (przy przyjętych założeniach może to być [REDACTED] pacjentów lub [REDACTED] wlewów IVIG każdego roku). Pomimo tej zależności, ze względu na fakt, że finansowanie IVIG i rytuksymabu realizowane jest poza budżetem na refundację, realizacja programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu wiązać się będzie z [REDACTED] [REDACTED] wydatków NFZ ponoszonych w ramach budżetu na refundację.

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałyby ponieść płatnik oraz pacjenci w przypadku podjęcia decyzji o realizacji programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” zgodnie z projektem tego programu [4]. Populacja objęta terapią obejmować miałyby pacjentów po zabiegu splenektomii, u których inne terapie (np. glikokortykosteroidy lub immunoglobuliny) nie pozwoliły na uzyskanie dostatecznej odpowiedzi terapeutycznej.

1.2. Opis jednostki chorobowej

1.2.1. Definicja ITP

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna plamica małopłytkowa, immunologiczna plamica małopłytkowa, choroba Werlhofa, ITP) jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi. Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawienia o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet).[5]

1.2.2. Epidemiologia – dane podstawowe

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania i rozpowszechnienia ITP nie są jednoznaczne. Według podręcznika „Choroby wewnętrzne” (red. Prof. A. Szczeklik) [6] szacowana zapadalność na pierwotną małopłytkowość immunologiczną wśród dorosłych wynosi od 3,2 do 6,6 przypadków na 100 000 osób rocznie. W pracy Schoonen 2009 [7] zapadalność na ITP oszacowano na 3,8 pacjentów na 100 000 PY (pacjento-lata). Natomiast w opublikowanym przeglądzie systematycznym badań epidemiologicznych (Abrahamson 2009 [8]) ustalono, że zapadalność wynosi od 1,6 do 2,68 na 100 000 osób rocznie, natomiast rozpowszechnienie szacuje się w granicach od 9,5 do 23,6 chorych na 100 000 dorosłych. W jedynej odnalezionej publikacji poruszającej problem epidemiologii ITP w Polsce [9], zapadalność na ITP oszacowano na 3,5/100 000 osób (obliczenia uwzględniały zarówno dorosłych, jak i dzieci).

1.3. Stan aktualny

Zakres opcji terapeutycznych stosowanych aktualnie w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ustalono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w listopadzie/grudniu 2013 r. wśród 10 lekarzy prowadzących leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, mających pod swoją opieką pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. Określone w tej ankiecie stosowane w Polsce metody leczenia ITP odpowiadają w ogólnym zakresie schematom postępowania wymienianym w wytycznych brytyjskich i amerykańskich [10]. Dostępność i zakres refundacji wymienionych przez specjalistów terapii ustalono na podstawie odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [11] oraz Zarządzeń Prezesa NFZ [12–15].

Zgodnie z wynikami badania ankietowego w Polsce stosowanymi opcjami farmakoterapeutycznymi w terapii małopłytkowości u pacjentów po splenektomii i niepowodzeniu innych terapii są:

- danazol;
- danazol w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon)
- glikokortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon)
- leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid),
- rytuksymab,
- immunoglobuliny podawane dożylnie.

Preparaty z grupy glikokortykosteroidów, immunoglobuliny, leki immunosupresyjne i danazol są refundowane przez płatnika publicznego we wskazaniu małopłytkowość, natomiast zakres refundacji rytuksymabu nie obejmuje tego wskazania i podanie rytuksymabu pacjentom z ITP wymaga uprzedniej zgody płatnika. Ze względu na fakt, że na wykorzystanie takiej interwencji wskazywali lekarze w badaniu ankietowym [1], a także fakt, że rytuksymab określany był jako „powszechnie stosowany” w ramach leczenia pacjentów z plamicą małopłytkową w dokumentach AOTM [16–19] przyjęto, że jest on dostępny dla pacjentów z populacji docelowej. Finansowanie leku możliwe jest najprawdopodobniej w ramach chemioterapii niestandardowej (zastosowanie rytuksymabu we wtórnej małopłytkowości w ramach chemioterapii niestandardowej oczekuje na rekomendację AOTM [20]) i taką też formę założono na potrzeby analizy. Należy mieć na uwadze, że lek może być również finansowany ze środków własnych pacjenta (ze względu na wysoki koszt terapii jest to jednak mało prawdopodobne) lub ze środków szpitala (bez zwrotu z NFZ). W okresie, na jaki przeprowadzana jest prognoza, prawdopodobnie nie będzie już możliwe rozliczanie leków w ramach chemioterapii niestandardowej, ze względu jednak na brak przyjętych regulacji w tym zakresie, przyjęto, że finansowanie rytuksymabu realizowane będzie jak dla chemioterapii niestandardowej.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów ustalono częstość stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu (przewlekła ITP u pacjentów po zabiegu splenektomii) [1]. Szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawione zostały w rozdziale 12.2.

Z uwagi na względnie stałą chorobowość ITP, i przyjęte założenia o zachowaniu obecnej struktury zużycia poszczególnych leków w najbliższych latach, ocena aktualnych wydatków na leczenie populacji docelowej jest zbieżna z prognozą tych wydatków w sytuacji braku refundacji eltrombopagu. Szacowane na podstawie dostępnych danych roczne wydatki na leczenie populacji docelowej to [REDACTED] zł (ocena identyczna z oceną rocznych wydatków w scenariuszu istniejącym – rozdział 3.1.2).

1.4. Technologia oceniana

Na terenie Unii Europejskiej eltrombopag (preparat Revolade®) uzyskał rejestrację w dniu 11 marca 2010 roku (EU/1/10/612/001-006) ze wskazaniem do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Preparat Revolade® można również zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. Dnia 11 sierpnia 2009 roku eltrombopag został pozytywnie zaopiniowany przez EMEA (Europejska Agencja Leków), jako lek ze wskazaniem w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (EU/3/07/467) [21].

W Stanach Zjednoczonych eltrombopag zarejestrowany jest pod nazwą Promacta® od 20 listopada 2008 roku. [22]

Eltrombopag nie jest obecnie refundowany w Polsce i jego zastosowanie ograniczone jest wyłącznie do wyjątkowych sytuacji. Odnaleziono 3 przetargi, w których rozstrzygnięte zostały oferty dostawy eltrombopagu w roku 2013. Dane o liczbie zamówionych opakowań z tych przetargów zestawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Dane o zużyciu preparatu Revolade – rok 2013

Sprzedaż do hurtowni	Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań
Rzeszów	Opakowania 28 x 25 mg	14
	Opakowanie 28 x 50 mg	14
Gdańsk	Opakowania 28 x 25 mg	15
	Opakowanie 28 x 50 mg	15
Warszawa	Opakowania 28 x 25 mg	8,9

W związku z brakiem systemowej refundacji eltrombopagu, pacjenci leczeni w szpitalach prawdopodobnie nie mają możliwości stosowania leku w ramach długoterminowej terapii. Wydaje się, że preparat jest zatem stosowany jako doraźna interwencja w celu jednorazowego podniesienia poziomu płytek we krwi w przypadku skrajnie niskiego ich poziomu lub na przykład w ramach przygotowania do zabiegu (potencjalnie – także we wskazaniach innych niż ITP – dla porównania na

ocenę AOTM oczekuje sytuacja finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej romiplostymu w populacji osób z białaczką limfocytową [23]). Trudno jest ocenić, w jakim schemacie lek jest podawany we wskazaniach innych niż ITP. Na potrzeby oszacowania skali aktualnego rozpowszechnienia leku przyjęto, że w celu jednorazowego podniesienia poziomu płytek preparat stosowany jest przez 2 tygodnie (w badaniach klinicznych większość pacjentów po tym czasie uzyskało właściwy efekt terapeutyczny; 14 dni to ponadto mediana czasu hospitalizacji w grupie JGP, która mogłaby mieć zastosowanie dla takiej interwencji – S05: „zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni”). Przy założeniu standardowej początkowej dawki eltrombopagu (50 mg dziennie [21]), wielkość zamówień z roku 2013 wskazuje, że preparat Revolade® wystarcza na zastosowanie w ramach doraźnych interwencji w ok. 48 przypadkach (prawdopodobnie jednak u części pacjentów z nawracającym skrajnie niskim poziomem płytek zastosowano więcej niż jeden dwutygodniowy cykl podawania leku).

1.5. Założenia analizy

W analizie wpływu na budżet wyznaczono wydatki związane z aktualnie stosowanymi w Polsce lekami w terapii pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii – scenariusz istniejący, wydatki, które związane są z ewentualną realizacją programu lekowego leczenia opornych postaci ITP na podstawie projektu tego programu – scenariusz nowy, a także wyznaczono wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między odpowiednimi scenariuszami nowym a istniejącym. Powyższe koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci).

W analizie założono pełne finansowanie przez płatnika publicznego świadczeń wynikających z realizacji programu lekowego według analizowanego projektu (projekt przedstawiony w aneksie - 12.5).

Populację docelową określono na podstawie kryteriów kwalifikacji określonych w projekcie programu leczenia opornych postaci ITP. Kryteria kwalifikacji do programu są węższe niż wskazanie rejestracyjne dla eltrombopagu w zakresie małopłytkowości (w ramach programu mogą być leczeni wyłącznie pacjenci, u których przeprowadzono zabieg splenektomii, z poziomem płytek poniżej 30 tys./ μ l krwi lub skazą krwotoczną)

Prognoza wydatków płatnika publicznego i pacjentów przeprowadzona została w oparciu o oszacowania liczebności populacji zestawione z danymi o koszcie poszczególnych terapii – eltrombopagu oraz aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych. Rozpowszechnienie aktualnie refundowanych terapii określone zostało na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w roku 2013 [1]. Prognoza rozpowszechnienia eltrombopagu w ramach programu lekowego oparta została o częściowo arbitralne założenia (element analizowany w analizie wrażliwości).

Ceny jednostkowe preparatów eltrombopagu uzyskano od Zamawiającego. Cenę jednostkową opakowania Nplate (jedyne zarejestrowany w Polsce preparat romiplostymu) ustalono na podstawie danych z publikacji wyników przetargów szpitalnych [24–26] (określenie odpłatności za romiplostym wykorzystywane jest w ramach analizy wrażliwości dla założenia równoczesnej refundacji eltrombopagu i romiplostymu). Ceny jednostkowe pozostałych preparatów uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia i zarządzeń Prezesa NFZ. Zestawienie źródeł danych zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Dane źródłowe uwzględnione w analizie

Parametr	Źródło
Rzeczoznawstwo aktualnie stosowanych opcji leczenia	Badanie ankietowe
Rzeczoznawstwo terapii innowacyjnych	Założenia własne
Koszty	Zamawiający, dokumenty NFZ i MZ [11–15] oraz, przetargi szpitalne [24–26]

Koszt leczenia działań niepożądanych indukowanych zastosowaniem poszczególnych opcji leczenia jest trudny do oszacowania. Wynika to zarówno z bardzo indywidualnych reakcji pacjentów na poszczególne terapie (w tym – leczenie stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym) oraz z faktu, że wiele działań niepożądanych ujawnia się w wieloletniej perspektywie. Ze względu na fakt, że wyniki opublikowanych do tej pory badań klinicznych wskazują, że działania niepożądane eltrombopagu są w większości przypadków przejściowe i dotyczą głównie momentu inicjacji terapii, w odróżnieniu od poważnych konsekwencji wieloletniego leczenia GKS lub immunosupresji [5, 10], uproszczenie polegające na pominięciu kosztów działań niepożądanych można uznać za założenie konserwatywne. Takie podejście zaakceptowane zostało przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych – NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) w rekomendacji dla eltrombopagu [27].

1.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 11 maja 2011 roku o refundacji dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla eltrombopagu (preparat Revolade) w sytuacji, gdy nie zostają spełnione opisane w tym artykule warunki:

1. Posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania.
2. Podobna skuteczność.

Równocześnie należy wziąć pod uwagę brzmienie ustępu 3 tego samego artykułu, który daje możliwość Radzie Przejrzystości wydania opinii o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Eltrombopag jest lekiem innowacyjnym, charakteryzującym się w stosunku do obecnie refundowanych leków w opornej na leczenie małopłytkowości:

- inną nazwą międzynarodową,
- innym mechanizmem działania (inhibitor trombopoetyny),
- inną drogą podania (w odniesieniu do wybranych terapii),
- innymi wskazaniami do stosowania – obecnie refundowane interwencje mają wskazania szersze niż eltrombopag (z wyłączeniem terapii pacjentów z WZW-C, wskazanie nie jest przedmiotem analizy) lub stosowane są w populacji docelowej poza wskazaniami rejestracyjnymi,
- wyższą skutecznością w zakresie podniesienia liczby płytek krwi i zmniejszenia liczby krwawień.

Dowody naukowe zebrane i opracowane w analizie klinicznej wskazują na wysoką skuteczność terapii eltrombopagiem w leczeniu pacjentów z małopłytkowością oporną na leczenie i potwierdzają argumentację za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla eltrombopagu.

[Redacted]

[Redacted]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z opornymi postaciami pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po zabiegu splenektomii, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie (terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Dodatkowo zgodnie z projektem programu lekowego populacja zawężona została do osób, u których poziom płytek jest niższy niż 30 tys./ μ l krwi. Populacja docelowa określona została zgodnie z projektem programu lekowego dla analizowanej interwencji [28] i jest węższa niż populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym eltrombopagu, w którym uwzględniono również możliwość zastosowania terapii u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii. Preparat Revolade[®] jest też wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie. W związku z formą refundacji, jaką jest program lekowy, ryzyko stosowania leku poza populacją docelową jest ograniczone do minimum i w analizie nie przeprowadzono obliczeń, w których lek stosowany jest w populacji szerszej niż populacja docelowa.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej w programie lekowym uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

W tabeli poniżej przedstawione zostały oszacowania liczebności populacji docelowej na lata [REDAKTOWANE]. Szczegółowe obliczenia oraz analiza źródeł danych przedstawione zostały w aneksie (rozdział 12.1).

Tabela 3
Oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata [REDAKTOWANE]

Populacja	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Populacja docelowa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

2.2. Interwencja oceniana – eltrombopag (Revolade[®])

Eltrombopag jest drobnocząsteczkowym, doustnym agonistą receptora dla trombopoetyny, który oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego TPO-R i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie

identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. [5]

Produkt leczniczy Revolade został zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Produkt Revolade jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie. [5]

Leczenie eltrombopagiem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii. Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego ($>50\ 000/\mu\text{l}$). Lek podawany jest doustnie. W terapii pacjentów z małopłytkowością zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg na dobę. [5]

Bardziej szczegółowy opis badanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [10] oraz analizie efektywności klinicznej [5].

2.3. Interwencje alternatywne

Do aktualnie dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu opornych postaci małopłytkowości należą glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon), immunoglobuliny, rytuksymab (stosowany poza wskazaniem), danazol oraz leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid).

Interwencją alternatywną dla eltrombopagu jest ponadto romiplostym, którego finansowanie zostało jednak negatywnie zaopiniowane w przez Radę Przejrzystości i Prezesa AOTM [19, 29–31].

Częstość stosowania poszczególnych opcji alternatywnych określona została na podstawie wyników badania ankietowego wśród specjalistów z dziedziny hematologii [1]. Opis tych danych i przeprowadzonych oszacowań dotyczących zastosowania poszczególnych interwencji przedstawiono w aneksie (rozdział 12.2).

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Niewielkie dopłaty pacjentów ograniczone tylko do leków aptecznych implikują, że wydatki wyznaczone w obu perspektywach są prawie identyczne i przy założonej precyzji prezentacji wyników nie różnią się między sobą. Z tego powodu, przedstawione w analizie wyniki dotyczą równocześnie obu rozważanych perspektyw.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że eltrombopag będzie finansowany przez NFZ począwszy od [REDAKTOWANO]. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika oraz pacjentów przedstawiono w okresie 2 lat kalendarzowych ([REDAKTOWANO]).

2.6. Kategorie kosztowe

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (eltrombopag leki obecnie stosowane oraz – ewentualnie – romiplostym),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania skutków leczenia,

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz krwawień. Brak jest danych o częstości występowania krwawień i działań niepożądanych w przypadku stosowania poszczególnych dostępnych interwencji – leki te stosowane są w indywidualnych schematach, często poza wskazaniami rejestracyjnymi i każda ocena tych czynników byłaby obciążona dużym błędem. Jednocześnie ze względu na wysoką skuteczność eltrombopagu i jego korzystny profil bezpieczeństwa (np. w porównaniu do obciążonych dużym ryzykiem działań niepożądanych sterydów lub leków immunosupresyjnych) pominięcie kosztów krwawień i działań niepożądanych jest rozwiązaniem konserwatywnym.

2.7. Charakterystyka populacji docelowej

Masa i powierzchnia ciała

W analizie przyjęto następujące założenia odnośnie masy i powierzchni ciała pacjentów:

- średnia masa ciała pacjentów – [REDAKTOWANO] kg,
- średnia powierzchnia ciała pacjentów – [REDAKTOWANO] m².

Wartości te ustalono na poziomie powszechnie stosowanym w analizach farmakoekonomicznych. Średnia masa ciała ustalona na poziomie ■■■ kg odpowiada oszacowaniom średniej masy ciała w populacji osób dorosłych w Polsce w oparciu o dane GUS [32].

2.8. Rozpowszechnienie terapii w ramach programu lekowego

Prognozowanie rozpowszechnienia terapii innowacyjnych w leczeniu opornych postaci ITP jest obarczone znacznymi trudnościami. Dane o rozpowszechnieniu terapii na rynkach w Europie są bardzo ograniczone.

W tej sytuacji rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej ustalono częściowo arbitralnie. Czynnikiem, który sprawia, że można oczekiwać, że skala zastosowania leku w populacji docelowej będzie wysoka, jest brak alternatywnej terapii celowanej w obrębie aktualnie refundowanych interwencji w analizowanym wskazaniu. Z drugiej strony – restrykcyjna forma programu lekowego i prawdopodobnie ograniczone wysokością całkowitych kontraktów świadczeniodawców środki na terapię w ramach tego programu mogą wiązać się z ograniczaniem zastosowania terapii tylko do najbardziej potrzebujących pacjentów (populacja określona, której liczebność szacowano w ramach niniejszego opracowania, obejmuje wszystkich pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i terapii GKS, podczas gdy niepowodzenie tych linii leczenia nie musi koniecznie oznaczać poziomu płytek, który w sposób ścisły wymaga zastosowania kolejnych interwencji terapeutycznych). W związku z powyższą niepewnością dotyczącą tego parametru, w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej wynosić będzie – ok. ■■■. Realnie, ze względu na fakt, że część pacjentów będzie przerywać terapię w programie lekowym, w przypadku nieuzyskania założonego efektu klinicznego, a także ze względu na fakt, że pacjenci włączani będą prawdopodobnie stopniowo w kolejnych miesiącach terapii, przeciętna liczba pacjentów leczonych średnio w dowolnym momencie roku będzie odpowiednio niższa.

Trudno jest ocenić, jaka część pacjentów po kwalifikacji do programu i rozpoczęciu leczenia będzie mogła kontynuować terapię eltrombopagiem – kryteria odpowiedzi, jakie przyjęto w projekcie programu lekowego są mniej restrykcyjne niż kryteria w badaniach klinicznych (dla kontynuacji leczenia wystarczy podniesienie poziomu płytek o min. 10 tys./ μ cl krwi i brak objawów skazy krwotocznej). W analizie ekonomicznej, w której warunkiem kontynuacji terapii jest uzyskanie poziomu płytek ■■■ tys./mcl krwi, ok. ■■■% pacjentów inicjujących terapię może ją kontynuować po okresie dostosowania dawki. W przypadku programu lekowego odsetek ten będzie najprawdopodobniej wyższy. Przy założeniu, że wyniesie on ■■■%, rozpowszechnienie terapii szacowane na ok. ■■■% wskazuje, przeciętnie w dowolnym momencie roku ok. ■■■% osób z populacji docelowej będzie objętych w danym momencie leczeniem w ramach programu. Uwzględniając ponadto fakt stopniowego włączania pacjentów do terapii przyjęto, że średnio w programie leczonych będzie ■■■% pacjentów (średnio w dowolnym momencie roku). Tym samym – przy założeniu, że rozpowszechnienie terapii w populacji wyniesie ok. ■■■% ■■■ pacjent z populacji docelowej będzie

w pewnym momencie włączony do leczenia w programie lekowym), szacowane średnie rozpowszechnienie liczone w pacjento-latach to ok. █%.

Ze względu na znaczny poziom niepewności w zakresie oceny rozpowszechnienia eltrombopagu w populacji docelowej, w obliczeniach zdecydowano się posłużyć odsetkiem pacjento-lat dla określenia zużycia eltrombopagu. To uproszczenie wiąże się z 1 krokiem oszacowań (odsetek pacjento-lat przypadających na leczenie eltrombopagiem), podczas gdy szacowanie oparte ściśle na liczbie pacjentów wymagałoby dodatkowo wprowadzenia parametrów opisujących tempo włączania pacjentów w ciągu roku kalendarzowego oraz parametrów opisujących wyłączenie pacjentów z leczenia, które – jak zaznaczono powyżej – w kontekście kryteriów programu lekowego – trudno jest wiarygodnie ocenić.

Tabela 4.
Prognozowane rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej

Wariant	Odniesienie	█	█
Scenariusz prawdopodobny (wariant podstawowy) – rozpowszechnienie	Pacjenci	█	█
	Pacjento-lata	█	█
Scenariusz maksymalny	Pacjento-lata	█	█

2.9. Wpływ na zużycie alternatywnych interwencji

W analizie przyjęto, że wszystkie obecnie stosowane interwencje będą zastępowane proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku.

W obliczeniach przyjęto ponadto, że część zużycia immunoglobulin wiąże się ze stosowaniem ich ratunkowo (co omówione zostało w rozdziale 12.2) i ta część nie będzie zastępowana przez eltrombopag. Założono natomiast, że zużycie leczenia ratunkowego w grupie pacjentów leczonych eltrombopagiem będzie █ która nie jest aktywnie leczona agonistą tromboopoetyny.

Określenie prawdopodobnej różnicy zużycia IVIG stosowanych jako leczenie ratunkowe pomiędzy pacjentami stosującymi eltrombopag i stosującymi pozostałe interwencje jest znacznie utrudnione. W horyzoncie 2 lat w modelu dla analizy ekonomicznej [33] liczba epizodów leczenia ratunkowego w ramieniu eltrombopagu jest ok. █ w ramieniu BSC. Należy mieć jednak na uwadze, że terapia BSC w modelu (co wynika z założeń badań klinicznych, na podstawie których oceniono skuteczność leków) ograniczona jest tylko do wybranych interwencji i nie obejmuje np. cyklicznych wlewów immunoglobulin. Z drugiej strony, w obliczeniach dla eltrombopagu w niniejszym opracowaniu operuje się na pacjento-latach, tj. obejmują one faktycznie tylko pacjentów objętych aktywnym leczeniem w dowolnym momencie roku (objętych programem, a więc spełniających warunki odpowiedzi na leczenie zdefiniowane w tym programie). Z tego powodu różnica w częstości stosowania leczenia ratunkowego pomiędzy pacjentami leczonymi aktywnie eltrombopagiem i

pacjentami poza programem może być nawet wyższa niż w analizie ekonomicznej, w której określone są wyniki pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie eltrombopagiem – niekoniecznie jednak na nie odpowiedzieli. W tym kontekście, przyjęte założenie o [REDAKT] redukcji w korzystaniu z IVIG podawanego ratunkowo należy uznać za założenie konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości testowany był wariant, w którym częstość stosowania IVIG jako leczenia ratunkowego w populacji leczonej eltrombopagiem i populacji poza programem jest taka sama oraz, że u osób w programie IVIG jako leczenie ratunkowe stosowane są o [REDAKT] % rzadziej (proporcja na podstawie porównania eltrombopagu z BSC w modelu dla analizy ekonomicznej).

2.10. Dawkowanie leków

Dawkowanie eltrombopagu oraz dawkowanie romiplostymu (dotyczy obliczeń w ramach analizy wrażliwości) ustalone zostało w oparciu o dane z [REDAKT]

Schematy dawkowania aktualnie stosowanych leków oparto o informacje uzyskane podczas rozmowy ze specjalistą z dziedziny hematologii [34], algorytmy leczenia przedstawione w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [6], charakterystyki produktów leczniczych, dawki DDD oraz w odniesieniu do wytycznych brytyjskich odnośnie postępowania w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [35]. Wykorzystano ponadto dane z badań dotyczących stosowania konkretnych opcji terapeutycznych [36–40].

2.11. Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały koszty leków i ich podania oraz koszty monitorowania choroby.

2.11.1. Aktualnie refundowane terapie

Koszty terapii poszczególnymi preparatami refundowanymi wraz z zakresem terapii, jakiego dotyczą obecnie zestawione zostały w tabeli poniżej.

Czas trwania terapii/liczba cykli leczenia określona została na podstawie badania ankietowego [1]. Przyjęto, że pacjent leczony z zastosowaniem danej interwencji w określonym roku kalendarzowym stosuje ją w takim zakresie, na jaki wskazano w tym badaniu. Jednocześnie, pacjenci z populacji docelowej mogą być leczeni więcej niż jedną terapią w danym roku. Szczegółowy opis danych kosztowych oraz analiza źródeł tych danych znajdują się w aneksie (12.3).

Tabela 5.
Roczne koszty terapii implementowane w analizie wpływ na budżet

Terapia	Koszt terapii - NFZ [zł]	Koszt terapii – NFZ + pacjenci [zł]	Zakres interwencji
Danazol	252	266	██████████
Danazol + prednizon	122	133	██████████
Danazol + deksametazon	149	164	██████████
Danazol + metyloprednizolon	156	173	██████████
Azatiopryna	162	184	██████████
Azatiopryna + sterydy	52	63	██████████
Cyklosporyna	1005	1067	██████████
Metyloprednizolon	572	572	██████
Deksametazon	1144	1144	██████████
Rytuksymab	33 310	33 310	██████████
IVIG	263 640	263 640	██████████

W analizie założono, że rytuksymab będzie finansowany w populacji docelowej w ramach chemioterapii niestandardowej. Brak jest jednoznacznych danych o refundacji rytuksymabu w ramach takiego typu finansowania, jednak fakt wskazywania przez lekarzy stosowania tego leku, informacje przedstawione w rekomendacjach AOTM dla eltrombopagu i romiplostymu o powszechnym stosowaniu takiej terapii [16, 17, 29] oraz zlecenie oceny zasadności finansowania rytuksymabu w ramach chemioterapii niestandardowej (we wskazaniu wtórna małopłytkowość [20]), które oczekuje na rekomendację Rady Przejrzystości AOTM wskazują, że taka ścieżka dla możliwości zastosowania leku jest wykorzystywana. W projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej przewiduje się zastąpienie w 2015 roku chemioterapii niestandardowej programem indywidualnego dostępu pacjenta do leku. Ponieważ jednak zasady refundacji w ramach takiego programu nie są obecnie znane, w analizie przyjęto, że finansowanie rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu pozostanie na poziomie, który przyjęto dla roku 2014.

2.11.2. Leki innowacyjne (eltrombopag, romiplostym)

2.11.2.1. Eltrombopag

Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu zostało ustalone na podstawie materiałów dostarczonych przez Zamawiającego w zakresie schematów dawkowania w badaniu RAISE (dane niepublikowane [41]). Odpowiednia wartość średniej dziennej dawki eltrombopagu wynosi ██████████.

Identyczna dawka wykorzystana została również w analizach opłacalności dla [REDAKTOWANO]. Należy zwrócić uwagę, że średnia dawka w badaniu była pochodną wykorzystania przez pacjentów różnych dawek opartych jednak na dostępnych jednostkowych dawkach leku tj. 25 mg i 50 mg. Przyjęto, że analogiczna sytuacja będzie opisywała zużycie leku w programie lekowym (średnia dla populacji [REDAKTOWANO] mg, dawki stosowane przez pacjentów – różne opcje kombinacji dawek 25 i 50 mg, nie więcej niż 75 mg na dzień).

W publikacji [44] rzeczywista dawka leku określona została na 50 mg, tj. zgodnie z dawką początkową w populacji docelowej (z wyłączeniem podgrupy pacjentów pochodzenia azjatyckiego, którzy powinni rozpoczynać leczenie od dawki 25 mg). Wariant takiej dawki testowany był w analizie wrażliwości).

Koszt terapii

Preparat Revolade® jest jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym substancję czynną eltrombopag. Dane kosztowe dotyczące preparatu Revolade uzyskano od Zamawiającego.

Parametry kosztowe eltrombopagu zestawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 6, Tabela 7). W analizie uwzględniano [REDAKTOWANO]

Tabela 6.
Revolade – charakterystyka i koszt opakowań

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Revolade [REDAKTOWANO]	28 tabletek	25 mg	[REDAKTOWANO] zł	[REDAKTOWANO] zł
Revolade [REDAKTOWANO]			[REDAKTOWANO] zł	[REDAKTOWANO] zł
Revolade [REDAKTOWANO]	28 tabletek	50 mg	[REDAKTOWANO] zł	[REDAKTOWANO] zł
Revolade [REDAKTOWANO]			[REDAKTOWANO] zł	[REDAKTOWANO] zł

Tabela 7.
Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii

Preparat	Dawka	Koszt dawki*	Liczba dawek na rok	Koszt roczny*
Revolade [REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO] mg	[REDAKTOWANO] zł	365	[REDAKTOWANO] zł
Revolade [REDAKTOWANO]		[REDAKTOWANO] zł		[REDAKTOWANO] zł

*przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%

Całkowity koszt terapii eltrombopagiem obejmuje poza kosztami leku również jego podanie i monitorowanie terapii. Na potrzeby analizy przyjęto, że diagnostyka i wydanie leku realizowane będą w ramach tych samych wizyt rozliczanych jako świadczenia w programie lekowym. Koszty tych wizyt przypisane zostały w analizie wpływu na budżet do kategorii monitorowanie (patrz rozdział 2.11.3).

2.11.2.2. Romiplostym

Dawkowanie

Średnia dawka została wyznaczona na podstawie danych z ██████████. Szczegółowa analiza dawkowania romiplostymu zamieszczona została w analizie ekonomicznej [33].

Należy zwrócić uwagę, że dawki romiplostymu mogą potencjalnie znacznie przewyższać wartości zaimplementowane w analizie. W projekcie programu terapeutycznego [28] umożliwiono dynamiczne dopasowywanie dawki do wysokości 10 mcg na kg masy ciała (w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzą na terapię proces stopniowego zwiększania dawki do poziomu 10 mcg może trwać do 14 tygodni).

Tabela 8.
Romiplostym – dawkowanie

Lek	Średnia dawka na kg masy ciała	Masa ciała	Średnia jednorazowa dawka	Liczba cykli na rok
Romiplostym	██████ mcg	██████ kg*	██████ mcg	52

*założenie wariantu podstawowego analizy

Koszt terapii

Obliczenia kosztów terapii z zastosowaniem preparatu Nplate (jedyne zarejestrowany w Polsce preparat zawierający substancję czynną romiplostym) opracowano na podstawie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o wyniki przetargów szpitalnych na substancję czynną romiplostym [24–26] opisanych w analizie ekonomicznej [33].

Tabela 9.
Nplate – charakterystyka i koszt opakowania

Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Nplate®	roztwór do iniekcji	250 mcg	2 487,50 zł	2 686,50 zł

Tabela 10.
Romiplostym – oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)

Preparat	Przyjmowana dawka	Koszt dawki	Liczba dawek na rok	Koszt roczny
Nplate	████████	██████ zł	52	██████ zł

*przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%

Analogicznie jak w przypadku eltrombopagu, koszt terapii romiplostymem obejmuje dodatkowo podanie leku i monitorowanie terapii (patrz 2.11.3).

2.11.3. Koszty diagnostyki i monitorowania skutków leczenia

Charakter i liczba świadczeń realizowanych w związku z prowadzeniem terapii w programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej określone zostały na podstawie projektu programu lekowego (rozdział 12.5).

Świadczenia związane z terapią eltrombopagiem mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym oraz w ramach hospitalizacji (w tym – hospitalizacji jednodniowej). Wydaje się, że charakter ocenianej interwencji – w szczególności sposób podania (tabletki) i stałe dawkowanie (poza momentem dostosowywania dawki) wskazują, że odpowiednim trybem dla realizacji świadczenia w rzeczywistej praktyce będzie – w większości przypadków – tryb ambulatoryjny rozliczany zgodnie z wyceną świadczeń w programie lekowym (koszt 1 pkt. = 52 zł).

Częstość wizyt w kontrolnych i związanych z podaniem leku w programie lekowym zależna jest od etapu i powodzenia leczenia. W pierwszym etapie leczenia wizyty są cotygodniowe, później pacjent kontrolowany jest raz na 2 tygodnie, a w przypadku ustabilizowania się jego odpowiedzi na właściwym poziomie (>50 tys. płytek/mcl krwi) możliwe jest zredukowanie wizyt do 1 konsultacji na miesiąc. Na potrzeby analizy przyjęto, że średnio konsultacje realizowane są co 3 tygodnie, tj. istotnie częściej niż w okresie stabilizacji dawki, który powinien stanowić zdecydowaną większość czasu pozostawiania pacjenta w programie. Ponieważ jednak zapisy programu umożliwiają kontynuację leczenia pacjentom, u których nie został osiągnięty poziom umożliwiający przejście w stan „stabilnej odpowiedzi” (dla kontynuacji leczenia wystarczający jest wzrost poziomu płytek o co najmniej 10 tys./mcl krwi i brak objawów skazy krwotocznej), w analizie założono zwiększoną częstość wizyt.

W przypadku pacjentów stosujących aktualnie dostępne opcje leczenia liczbę wizyt przypadających na miesiąc terapii ustalono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów (badanie z roku 2009 [46]) na poziomie 1 wizyty na miesiąc. Przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek we krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę).

W przypadku romiplostymu, którego refundacja rozważana jest w analizie wrażliwości, ze względu na potencjalnie wysokie koszty niezużytych części opakowań leku i założenie minimalizacji strat z nich wynikających w analizie założono, że lek nie jest stosowany przez pacjentów samodzielnie, lecz że otrzymują go w ramach cotygodniowych wizyt (wydanie leku w ośrodku umożliwia wykorzystanie niezużytych części opakowania do terapii kolejnego pacjenta). Przyjęto, że w ramach tych wizyt rozliczana jest już pełna diagnostyka chorych.

Dodatkowo, zgodnie z projektem terapeutycznego programu lekowego z roku 2011, w którym refundacja dotyczyła zarówno eltrombopagu, jak i romiplostymu [28] przyjęto, że romiplostym podawany będzie w warunkach hospitalizacji jednodniowej.

Ceny punktów ustalono na poziomie z roku 2013 – dane z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami.

Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w obliczeniach wydatków związanych ze świadczeniami programu lekowego zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt porady
5.08.06.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00 zł	104,00 zł
5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł
5.01.01.2000002	świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,00 zł	35,00 zł

Roczny koszt monitorowania terapii wypieranych został obliczony jako iloczyn liczby wizyt diagnostycznych w ciągu roku i jednostkowego kosztu porady specjalistycznej (Tabela 12).

Tabela 12.
Roczny koszt monitorowania – podsumowanie

Terapia	Roczny koszt świadczeń
Aktualnie refundowane terapie	420 zł
Eltrombopag	1 809 zł
Romiplostym	24 420 zł

2.12. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika oraz pacjentów w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia przeprowadzenie zarówno jednokierunkowej, jak również wielokierunkowej analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w programie MS Excel 2007.

2.13. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- Zdefiniowano populację docelową dla leczenia eltrombopagiem jako pacjentów po splenektomii z brakiem dostatecznej odpowiedzi na inne terapie.

- Oszacowano liczebność populacji docelowej na podstawie danych z badania [REDACTED]. Szczegółowy opis kalkulacji populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 12.1. Przyjęto upraszczająco, że liczba pacjentów w populacji docelowej jest stała w okresie analizy.
- Określono koszty terapii eltrombopagiem i koszty pozostałych schematów leczenia ITP.
- Obliczono przewidywane wydatki z perspektywy płatnika oraz poszerzonej perspektywy płatnika w latach [REDACTED] dla następujących scenariuszy:
 - istniejący – przy założeniu, że nie będzie realizowany żaden program lekowy leczenia opornych postaci ITP, a dostępność i rozpowszechnienie aktualnie stosowanych interwencji pozostanie stała w analizowanym okresie,
 - nowy – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o realizacji programu lekowego terapii opornych postaci ITP w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.
- Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika publicznego lub NFZ i pacjentów łącznie. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika publicznego lub NFZ i pacjentów łącznie.
- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością wyników.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariuszy istniejącego (brak refundacji eltrombopagu) i nowego (przy założeniu refundacji eltrombopagu [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego) przy założeniu, że eltrombopag refundowany będzie w populacji pacjentów po splenektomii z brakiem dostatecznej odpowiedzi na inne terapie. Przyjęto, że eltrombopag będzie zastępował proporcjonalnie wszystkie aktualnie stosowane przez pacjentów z tej populacji opcje terapeutyczne a także, że jego rozpowszechnienie będzie wynosić w pierwszych dwóch latach refundacji [REDAKTOWANE]% (liczone w odniesieniu do pacjento-lat, co przekłada się na ok. [REDAKTOWANE]% w odniesieniu do liczby pacjentów – patrz 2.8).

Ze względu na relatywnie niewielkie i zbliżone w obrębie poszczególnych schematów koszty stosowania aktualnie refundowanych interwencji innych niż IVIG lub rytuksymab oraz przyjętą precyzję prezentowania wyników wybrane schematy stosowania leków zostały pogrupowane w sposób następujący:

- Danazol / danazol + GKS: danazol, danazol + prednizon, danazol + metyloprednizolon, danazol + deksametazon;
- GKS: deksametazon, metyloprednizolon,
- Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, azatiopryna, azatiopryna + GKS, cyklofosfamid.

3.1. Scenariusz istniejący

3.1.1. Populacja

W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawione zostały prognozowane liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem leczonych poszczególnymi terapiami w latach [REDAKTOWANE] w przypadku niepodjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych.

Należy zwrócić uwagę, że pacjenci mogą w ciągu roku korzystać z więcej niż jednej opcji leczenia.

Tabela 13.
Populacja docelowa – terapie stosowane w scenariuszu istniejącym

Terapia		
Eltrombopag (pacjento-lata)		
Romiploctym (pacjento-lata)		
IVIG (pacjenci)		
Danazol / danazol + GKS (pacjenci)		
GKS (pacjenci)		
Leki immunosupresyjne (pacjenci)		
Rytuksymab (pacjenci)		
Łącznie (pacjenci/pacjento-lata)		

3.1.2. Wydatki

Ze względu na niewielkie dopłaty pacjentów dotyczące tylko wybranych terapii (leki dostępne w sprzedaży aptecznej) wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej perspektywy NFZ i pacjentów przy przyjętej precyzji wyników nie różnią się między sobą.

W scenariuszu istniejącym, czyli w przypadku braku realizacji programu lekowego leczenia opornych postaci ITP, wydatki na leczenie i monitorowanie w populacji docelowej oszacowano na około [redacted] zł rocznie w latach [redacted]. W tej kwocie zdecydowanie największą część stanowi finansowanie podań IVIG oszacowane na [redacted] zł rocznie (Tabela 14).

Tabela 14
Wydatki w latach [redacted] w scenariuszu istniejącym

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
Leczenie	Eltrombopag		
	IVIG		
	Danazol / Danazol + GKS		
	GKS		
	Leki immunosupresyjne		
	Rytuksymab		
	Łącznie		
	Monitorowanie terapii		
	Wydatki całkowite		

Ze względu na uwarunkowania legislacyjne włączające do budżetu na refundację tylko część świadczeń stosowanych w terapii małopłytkowości (wyłączeniu podlegają IVIG rozliczane jako

świadczenie szpitalne, rytuksymab i cyklofosfamid dostępne w ramach chemioterapii niestandardowej, GKS podawane dożylnie w ramach hospitalizacji i świadczenia podania leków), wydatki NFZ w ramach budżetu na refundację stanowią tylko niewielki procent całkowitych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie. Wydatki w tej kategorii oszacowano na mniej niż [REDACTED] zł rocznie. Szczegółowe dane dostępne są w skoroszycie obliczeniowym.

3.2. Scenariusz nowy

3.2.1. Populacja

W tabeli poniżej (Tabela 15) przedstawione zostały prognozowane liczby pacjentów z analizowanym wskazaniem (pierwotna małopłytkowość immunologiczna u osób opornych na inne terapie) leczonych poszczególnymi terapiami w latach [REDACTED] w przypadku podjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu ze środków publicznych.

Przy założeniach zaimplementowanych w analizie, przeciętnie każdego roku w programie lekowym preparatem Revolade leczonych będzie średnio [REDACTED] pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Tabela 15.
Populacja docelowa – terapie stosowane w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym

Terapia	[REDACTED]	[REDACTED]
Eltrombopag (pacjento-lata)	[REDACTED]	[REDACTED]
Romiplostym (pacjento-lata)	[REDACTED]	[REDACTED]
IVIg (pacjenci)	[REDACTED]	[REDACTED]
Danazol / danazol + GKS (pacjenci)	[REDACTED]	[REDACTED]
GKS (pacjenci)	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki immunosupresyjne (pacjenci)	[REDACTED]	[REDACTED]
Rytuksymab (pacjenci)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie (pacjenci/pacjento-lata)	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2. Wydatki

Ze względu na niewielkie dopłaty pacjentów dotyczące tylko wybranych terapii (leki dostępne w sprzedaży aptecznej) wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej perspektywy NFZ i pacjentów przy przyjętej precyzji wyników nie różnią się między sobą.

3.2.2.1. Wyniki [REDACTED]

W scenariuszu nowym, czyli w przypadku realizacji analizowanego programu lekowego, wydatki na leczenie i monitorowanie w populacji docelowej oszacowano na około [REDACTED] rocznie w latach [REDACTED]. W tej kwocie refundacja eltrombopagu to [REDACTED] zł rocznie. Podobnie jak w scenariuszu istniejącym zdecydowanie największą część stanowi finansowanie podań IVIG oszacowane na [REDACTED] zł rocznie. (Tabela 16).

Tabela 16
Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym [REDACTED]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie	Eltrombopag	[REDACTED]	[REDACTED]
	IVIG	[REDACTED]	[REDACTED]
	Danazol / Danazol + GKS	[REDACTED]	[REDACTED]
	GKS	[REDACTED]	[REDACTED]
	Leki immunosupresyjne	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie terapii	Eltrombopag	[REDACTED]	[REDACTED]
	Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite		[REDACTED]	[REDACTED]

Wydatki w ramach budżetu na refundację zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 17). Wartość leków dostępnych w programie lekowym i w ramach refundacji aptecznej stosowanych w populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu oceniona została na [REDACTED] zł rocznie, praktycznie całość tej kwoty, tj. [REDACTED] zł dotyczy refundacji eltrombopagu (szacowane wydatki na leki dostępne w sprzedaży aptecznej są niższe niż [REDACTED] zł).

Tabela 17.
Wydatki w latach [redacted] w scenariuszu nowym – budżet na refundację [redacted]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[redacted]	[redacted]
Leczenie	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]
	Danazol / Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]
	GKS	[redacted]	[redacted]
	Leki immunosupresyjne	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]

3.2.2.2. Wyniki [redacted]

W scenariuszu nowym, czyli w przypadku realizacji analizowanego programu lekowego, wydatki na leczenie i monitorowanie w populacji docelowej oszacowano na około [redacted] zł rocznie w latach [redacted]. W tej kwocie refundacja eltrombopagu to [redacted] zł rocznie. Podobnie jak w scenariuszu istniejącym, największą część stanowi finansowanie podań IVIG oszacowane na [redacted] zł rocznie. (Tabela 18).

Tabela 18
Wydatki w latach [redacted] w scenariuszu nowym [redacted]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[redacted]	[redacted]
Leczenie	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]
	Danazol / Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]
	GKS	[redacted]	[redacted]
	Leki immunosupresyjne	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie terapii	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite		[redacted]	[redacted]

Wydatki w ramach budżetu na refundację zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 19). Wartość leków dostępnych w programie lekowym i w ramach refundacji aptecznej stosowanych w populacji

docelowej we wnioskowanym wskazaniu oceniona została na [REDACTED] zł rocznie, niemal całość tej kwoty, tj. [REDACTED] zł dotyczy refundacji eltrombopagu (wydatki na inne leki niższe niż [REDACTED] zł).

Tabela 19.
Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym – budżet na refundację [REDACTED]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie	Eltrombopag	[REDACTED]	[REDACTED]
	IVIg	[REDACTED]	[REDACTED]
	Danazol / Danazol + GKS	[REDACTED]	[REDACTED]
	GKS	[REDACTED]	[REDACTED]
	Leki immunosupresyjne	[REDACTED]	[REDACTED]
	Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.3. Wydatki inkrementalne

3.2.3.1. Wyniki [REDACTED]

Wydatki inkrementalne wynikające z podjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu w analizowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED] zł rocznie.

Dodatkowe wydatki związane z refundacją eltrombopagu są w znacznej mierze równoważone oszczędnościami w zakresie finansowania IVIG i rytuksymabu.

Tabela 20
Wydatki inkrementalne w latach [redacted] – obliczenia [redacted]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[redacted]	[redacted]
Leczenie	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]
	Danazol / Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]
	GKS	[redacted]	[redacted]
	Leki immunosupresyjne	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie terapii	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite		[redacted]	[redacted]

*oszczędności mniejsze niż [redacted] zł

Wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację są praktycznie równe wydatkom na refundację eltrombopagu i wynoszą [redacted] zł. Oszczędności na interwencjach rozliczanych w ramach budżetu na refundację są niższe niż [redacted] zł.

Tabela 21
Wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację w latach [redacted] – obliczenia [redacted]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[redacted]	[redacted]
Leczenie	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]
	Danazol / Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]
	GKS	[redacted]	[redacted]
	Leki immunosupresyjne	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]

*oszczędności mniejsze niż [redacted] zł

3.2.3.2. Wyniki [redacted]

Wydatki inkrementalne wynikające z podjęcia decyzji o refundacji eltrombopagu w analizowanym wskazaniu oszacowano na [redacted] zł rocznie.

Dodatkowe wydatki związane z refundacją eltrombopagu są w znacznej mierze równoważone oszczędnościami w zakresie finansowania IVIG i rytuksymabu.

Tabela 22
Wydatki inkrementalne w latach [redacted] – obliczenia [redacted]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[redacted]	[redacted]
Leczenie	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]
	Danazol / Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]
	GKS	[redacted]	[redacted]
	Leki immunosupresyjne	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie terapii	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite		[redacted]	[redacted]

*oszczędności mniejsze niż [redacted] zł

Wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację są praktycznie równe wydatkom na refundację eltrombopagu i wynoszą [redacted] zł (wydatki na eltrombopag: [redacted] zł). Oszczędności na interwencjach rozliczanych w ramach budżetu na refundację są niższe niż [redacted] zł.

Tabela 23
Wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację w latach [redacted] – obliczenia [redacted]

Kategoria	Terapia	NFZ / NFZ + pacjenci	
		[redacted]	[redacted]
Leczenie	Eltrombopag	[redacted]	[redacted]
	IVIG	[redacted]	[redacted]
	Danazol / Danazol + GKS	[redacted]	[redacted]
	GKS	[redacted]	[redacted]
	Leki immunosupresyjne	[redacted]	[redacted]
	Rytuksymab	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]	[redacted]

*oszczędności mniejsze niż [redacted] zł

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika oraz pacjentów (współpłacenie za leki), jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- oszacowania chorobowości (wariant A)
- odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii (wariant B),
- rozpowszechnienie eltrombopagu (wariant C),
- udziały leków innowacyjnych w części rynku przez nie zajętych (wariant D),
- dawkowanie eltrombopagu (wariant E),
- odsetek immunoglobulin stosowanych ratunkowo (wariant F),
- odsetek redukcji zużycia IVIG stosowanych jako leczenie ratunkowe wśród pacjentów stosujących eltrombopag (wariant G).

Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym analizy wpływu na budżet po ustawieniu odpowiednich opcji analizy.

W tabeli poniżej (Tabela 24) przedstawiono założenia oraz charakterystykę poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Główne wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne dla całej populacji (pacjentów po splenektomii zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Roczne inkrementalne wydatki – analiza wrażliwości

Wariant / Opcja	[REDAKOWANE]		[REDAKOWANE]	
	Całkowite wydatki	Wydatki w ramach budżetu na refundację	Całkowite wydatki	Wydatki w ramach budżetu na refundację
Wariant podstawowy	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant A1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant A2	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant B1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant B2	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant C1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant D1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant E1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant F1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant G1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wariant G2	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych ma założenie dotyczące zużycia IVIG w leczeniu ratunkowym. W wariantie podstawowym przyjęto założenie konserwatywne, że pomimo wykorzystania w obliczeniach danych o schematach IVIG stosowanych jako cykliczne wlewy immunoglobulin, [REDAKOWANE] podaż IVIG jest leczeniem ratunkowym (odsetek zużycia w leczeniu ratunkowym określony w pytaniu ogólnym ankiety dotyczącym podawania IVIG, niekoniecznie w cyklicznych wlewach). Przy założeniu z analizy wrażliwości, zgodnie z którym cykliczne podania IVIG nie są leczeniem ratunkowym, a więc mogą być zastępowane przez eltrombopag, w analizie wpływu na budżet prognozowane są [REDAKOWANE] w wydatkach NFZ wynikające z refundacji eltrombopagu. Relacja ta nie dotyczy budżetu na refundację, ponieważ IVIG finansowane są poza tym budżetem.

Znaczny wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych ma ponadto określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że przeciętnie w programie lekowym leczonych będzie [REDAKOWANE] % pacjentów z populacji docelowej, średnie roczne wydatki inkrementalne są [REDAKOWANE] niż w wariantie podstawowym.

Równoczesna refundacja romiplostymu i eltrombopagu [REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]

Przy założeniu skrajnych wartości opisujących redukcję zużycia IVIG stosowanych ratunkowo w ramieniu eltrombopagu szacowane wydatki inkrementalne NFZ są do ok. [REDAKOWANE] (redukcja zużycia IVIG ratunkowo w grupie leczonej eltrombopagiem o [REDAKOWANE] %) lub do [REDAKOWANE] % [REDAKOWANE] (brak wpływu stosowania eltrombopagu na zużycie IVIG stosowanych ratunkowo).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe czynniki zmienności testowane w analizie nie wpływają znacząco na wynik inkrementalny (różnica do ok. 15% wyniku z wariantu podstawowego).

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania eltrombopagu, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku schematów opcjonalnych i postępowania dziś wdrażanego u chorych na ITP w Polsce.

Podjęcie decyzji o realizacji programu leczenia opornych postaci ITP ze środków publicznych nie spowoduje istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ITP zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z opornymi postaciami ITP. Jest to szczególnie ważne, ponieważ aktualnie nie jest refundowana żadna terapia dla której wskazaniem jest terapia opornych postaci małopłytkowości. Dla wąskiej grupy pacjentów nie ma obecnie żadnej skutecznej opcji leczenia. [47], Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie terapii innowacyjnych w populacji pacjentów z ITP.

Tabela 26.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu eltrombopagu

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano podgrup w zakresie populacji docelowej.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup pacjentów.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Realizacja programu zgodnie z przyjętymi założeniami może wiązać się z pewną nierównością w dostępie do świadczeń. Pacjenci u których niski poziom płytek we krwi nie jest związany z ITP nie będą mogli korzystać ze świadczenia, również pacjenci z przewlekłą ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii, nie będą mogli uzyskać dostępu do terapii.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo oraz innowacyjność w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane, technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo oraz innowacyjność w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane, technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w obwieszczeniu o refundacji leków.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Umożliwienie dostępu do najnowszych i najbardziej bezpiecznych metod leczenia w kontekście praw człowieka i pacjenta należy oceniać pozytywnie.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Udowodniona wysoka efektywność eltrombopagu pozwala mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy nie odpowiadają na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne będzie mogła osiągnąć pożądany efekt terapeutyczny, co doprowadzi do zwiększenia satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii lub mniejsza ze względu na brak występowania działań niepożądanych, które mogą stygmatyzować pacjentów np. opuchlizna przy GKS.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii lub mniejsza (brak konieczności podawania czynników krwi, nieakceptowanych przez część pacjentów ze względów religijnych).
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na terapię	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu eltrombopagu	Zbliżona lub mniejsza (ze względu na doustną drogę podawania) niż dla dziś stosowanych metod
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak obecnie stosowanych terapiach
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak obecnie stosowanych terapiach

6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Populacja

Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego leczenia eltrombopagiem oszacowano na [REDACTED] osoby. W analizie przyjęto, że terapii eltrombopagiem poddanych będzie przeciętnie [REDACTED] pacjentów ze zdefiniowanej populacji docelowej (rozpowszechnienie w odniesieniu do pacjento-lat) co odpowiadać będzie ok. [REDACTED] pacjentów z populacji docelowej ogółem. Oszacowana przy tym założeniu liczebność populacji leczonej aktywnie w ramach programu lekowego wynosi ok. [REDACTED] osoby (średnio w dowolnym momencie w roku), ze względu na włączanie nowych pacjentów i wyłączenie osób nieodpowiadających na leczenie. łączna liczba osób, u których lek stosowany będzie w danym roku kalendarzowym będzie odpowiednio wyższa.

Wpływ na budżet

W obliczeniach uwzględniono wydatki na leki oraz koszty dodatkowe związane z terapią ITP (koszty podania leków, koszty monitorowania terapii). Ze względu na relatywnie niewielkie dopłaty pacjentów ograniczone wyłącznie do wybranych interwencji, wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów nie różnią się (przy przyjętym poziomie dokładności) od wydatków z perspektywy NFZ, z tego powodu tylko wydatki z perspektywy NFZ zostały przedstawione poniżej.

W scenariuszu istniejącym wydatki NFZ na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy nie odpowiadają na inne terapie oszacowano na ok. [REDACTED] rocznie. Ok. [REDACTED] tej kwoty wiąże się z podaniem dożylnych preparatów immunoglobuliny (IVIG, *intravenous immunoglobulin*), które na podstawie wyników ankiety stosowane są u blisko [REDACTED] a ok. [REDACTED] generowane jest przez podania rytuksymabu (podania poza wskazaniem, w ramach chemioterapii niestandardowej lub – w kolejnych latach – w ramach indywidualnego dostępu do leku). Finansowanie podań IVIG i rytuksymabu realizowane jest poza budżetem na refundację, dlatego w scenariuszu istniejącym prognozowane wydatki NFZ w ramach budżetu na refundację są [REDACTED] całkowite wydatki NFZ i szacowane są mniej niż [REDACTED] zł rocznie.

Refundacja eltrombopagu w populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nieskutecznie leczonych innymi preparatami implikuje niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego, który oszacowano na ok. [REDACTED] zł rocznie w okresie [REDACTED] Łączne wydatki NFZ w scenariuszu nowym przeznaczane na terapię pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i kolejnych linii terapii oszacowano odpowiednio na ok. [REDACTED]

Ze względu na formę finansowania poszczególnych terapii, refundacja eltrombopagu spowoduje wyraźny wzrost wydatków w ramach budżetu na refundację oceniony na [REDACTED] zł rocznie w

Całkowite wydatki NFZ ponoszone w ramach tego budżetu oszacowano na odpowiednio na

Dysproporcja pomiędzy wydatkami inkrementalnymi ogółem i wydatkami w ramach budżetu na refundację wynika z faktu, że znaczna część leków stosowanych w ITP rozliczana jest poza budżetem na refundację w ramach finansowania leczenia szpitalnego.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych ma założenie dotyczące zużycia IVIG w leczeniu ratunkowym. W wariantcie podstawowym przyjęto konserwatywnie, że IVIG jest leczeniem ratunkowym. Przy założeniu z analizy wrażliwości, zgodnie z którym cykliczne podania IVIG nie są leczeniem ratunkowym, a więc mogą być zastępowane przez eltrombopag, w analizie wpływu na budżet prognozowane są oszczędności w wydatkach NFZ wynikające z refundacji eltrombopagu. Relacja ta nie dotyczy budżetu na refundację, ponieważ IVIG finansowane są poza tym budżetem (odpowiednie koszty leków oraz terapii ponoszone są z budżetu NFZ w ramach wydatków na leczenie szpitalne).

Znaczny wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych ma ponadto określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że przeciętnie w programie lekowym leczonych będzie pacjentów z populacji docelowej, średnie roczne wydatki inkrementalne są w wariantcie podstawowym.

Równoczesna refundacja romiplostymu i eltrombopagu

Przy założeniu skrajnych wartości opisujących redukcję zużycia IVIG stosowanych ratunkowo w ramieniu eltrombopagu szacowane wydatki inkrementalne NFZ są do lub do (brak wpływu stosowania eltrombopagu na zużycie IVIG stosowanych ratunkowo).

Pozostałe czynniki zmienności testowane w analizie nie wpływają znacząco na wyznaczony wynik inkrementalny (różnica do ok. 15% wyniku z wariantu podstawowego).

7. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ramach programu lekowego spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika, ponieważ terapia lekiem innowacyjnym jest droższa niż większość aktualnie stosowanych terapii. Zastosowanie eltrombopagu jest jednak [REDAKTOWANE] niż terapia z wykorzystaniem dożylnych immunoglobulin, która – zgodnie z wynikami badania ankietowego [1] jest stosowana u [REDAKTOWANE] pacjentów z populacji docelowej. Pomimo zastosowania możliwe konserwatywnych założeń dotyczących takiej terapii – tj. przyjęcie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (pomimo analizy terapii, które wg. deklaracji lekarzy stanowią element schematu leczenia) to podania stosowane „ratunkowo”, których eltrombopag nie będzie zastępował, to wydatki NFZ przy zachowaniu aktualnego zakresu terapii – ze względu na wysokie koszty IVIG – są [REDAKTOWANE] niż w scenariuszu zakładającym dostępność refundowanego eltrombopagu.

Wynika to z faktu, że [REDAKTOWANE] wydatki związane z refundacją preparatu Revolade są w dużej mierze bilansowane dzięki ograniczeniu zastosowania immunoglobulin dożylnych i rytuksymabu. Redukcja zużycia immunoglobulin prognozowana jest zarówno w zakresie leczenia pacjentów stosujących tę interwencję w ramach systematycznie podawanych wlewów, jak i w odniesieniu do pacjentów, u których uniknie się podań ratunkowych [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Powiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych o wysoce skuteczną i bezpieczną interwencję stanowi realną szansę dla osób chorych na ITP. W przypadku części pacjentów nieodpowiadających na żadną z dostępnych terapii – realizacja programu lekowego oznacza udostępnienie jedynej możliwości uzyskania bezpiecznego poziomu płytek we krwi. Podkreślenia wymaga również fakt, że wskazanie rejestracyjne eltrombopagu dotyczy choroby rzadkiej (liczebność populacji docelowej oszacowano na ok. [REDAKTOWANE] osób) i analiza zasadności finansowania ocenianej terapii nie powinna przebiegać wyłącznie w oparciu o standardowe kryteria oceny kosztów i opłacalności.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania eltrombopagu, monitorowania terapii, premedykacji oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku schematów opcjonalnych i postępowania dziś wdrażanego u chorych na ITP w Polsce.

Podjęcie decyzji o finansowaniu eltrombopagu w ITP ze środków publicznych nie spowoduje istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu realizacji programu lekowego zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z ITP opornych na inne terapie (w tym splenektomię). Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie eltrombopagu w populacji pacjentów z ITP.

8. OGRANICZENIA

Wykorzystane w analizie dane o chorobowości pochodzą z

- Wykorzystany w szacowaniu liczebności populacji docelowej odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii przyjęto na poziomie odsetka pacjentów po splenektomii nieskutecznie leczonych kortykosteroidami. Nie uwzględniono zatem (ze względu na brak odpowiednich danych) pacjentów, u których, po nieudanym zabiegu splenektomii, bez powodzenia stosowane są inne metody leczenia. Z drugiej strony, zakres populacji „nieskutecznie leczonej kortykosteroidami” może obejmować pacjentów po niepowodzeniu leczenia, którzy jednak nie będą kwalifikować się do terapii w programie, tj. z poziomem płytek wyższym niż 30 tys./ μ l krwi i bez objawów szczyki krwotocznej.
- Eltrombopag jest stosowany w niewielkiej populacji pacjentów, w związku z czym dane dotyczące tempa zastępowania terapii alternatywnych są bardzo ograniczone. Oczekiwane rozpowszechnienie ustalono w związku z powyższym w oparciu o założenia własne. Wpływ wartości rozpowszechnienia na uzyskiwane wyniki był oceniany w ramach analizy wrażliwości, w której wyznaczono wyniki przy przejęciu przez eltrombopag % populacji docelowej. Ze względu na fakt, że część pacjentów nie odpowiada na leczenie eltrombopagiem, taki poziom rozpowszechnienia oznacza, że praktycznie całość populacji docelowej została – na pewnym etapie – włączona do programu lekowego.
- W analizie przyjęto, że eltrombopag będzie proporcjonalnie zastępować dotychczas stosowane opcje terapeutyczne leczenia ITP, ze względu na brak danych wskazujących, które z dostępnych interwencji zostaną zastąpione przez eltrombopag i jak szybko będzie to następowało.
- Rozpowszechnienie obecnie stosowanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego. W związku z tym rzeczywiste udziały poszczególnych sposobów leczenia w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie (dodatkowo populację docelową stanowią pacjenci oporni na leczenie, u których terapia dopasowywana jest indywidualnie). Ze względu na bardzo niewielką populację pacjentów z populacji docelowej, jaka mogła być opisana przez każdego z lekarzy i kazuistyczny charakter wskazywanych przez nich schematów leczenia, konieczne było przyjęcie pewnych dodatkowych technicznych założeń pozwalających na oszacowanie aktualnego zużycia leków w populacji docelowej.
- W przypadku schematów leczenia opisywanych przez specjalistów, w których to schematach stosowaną interwencją jest cykliczne podawanie IVIG przy braku wskazania przez lekarza czasu stosowania takiej interwencji przyjęto, że jest to W rzeczywistości sformułowania wskazujące na stosowanie leku w ok. comiesięcznych cyklach bez wskazania

czasu trwania takiej terapii oznaczają najprawdopodobniej stosowanie takiej terapii przewlekłe, co odpowiada [REDAKTOWANE]. Konserwatywnie założono jednak, że liczba podań jest nie większa niż liczba podań wskazywanych przez tych lekarzy w badaniu, którzy określili liczbę stosowanych wlewów IVIG w danej linii leczenia.

- W ocenie rozpowszechnienia wykorzystano dane o schematach leczenia wskazywanych przez lekarzy jako możliwe do zastosowania w populacji docelowej. W schematach tych IVIG występowały jako konkretna linia leczenia. Pomimo to, przyjęto, że część pacjentów, u których leczenie to jest stosowane (na podstawie oceny „schematów leczenia”) otrzymuje IVIG w ramach leczenia ratunkowego, tj. nie jest to zaplanowany tryb terapii, a jedynie doraźna interwencja. Założenie to ma znaczenie w kontekście zastępowania aktualnie stosowanych interwencji przez eltrombopag. W analizie przyjęto, że eltrombopag nie będzie zastępował IVIG stosowanych ratunkowo (mogą być one wykorzystane doraźnie również w grupie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego) i że częstość ich stosowania nie ulegnie zmianom. W zestawieniu z wyższym kosztem IVIG niż kosztem eltrombopagu takie założenie oznacza potencjalne zawyżenie wydatków inkrementalnych.
- W analizie przyjęto, że refundacja eltrombopagu pozostanie bez wpływu na ratunkowe zużycie IVIG. W rzeczywistości, pacjenci leczeni eltrombopagiem wymagać będą najprawdopodobniej rzadszych dodatkowych interwencji doraźnych niż osoby leczone z zastosowaniem aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych.
- Nie rozróżniano pacjentów ze względu na etapy terapii, to jest na czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia terapii. W analizie przyjęto upraszczająco, że średnio stały odsetek pacjentów poddawanych jest terapii eltrombopagiem – bez szacowania przepływu pacjentów kwalifikowanych do terapii i wyłączanych z programu w kolejnych miesiącach. Ze względu na trudność oceny liczby pacjentów, którzy będą mogli kontynuować leczenie w programie – odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych i w projekcie programu lekowego jest definiowana odmiennie, a także niepewność dotyczącą możliwości ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po uprzednim wyłączeniu go z terapii eltrombopagiem, wiarygodne modelowanie przepływu pacjentów przez kolejne etapy terapii nie jest możliwe do przeprowadzenia. Z tego powodu obliczenia przy założeniu przeciętnego stałego poziomu rozpowszechnienia wydają się być najbardziej adekwatnym rozwiązaniem (uproszczenie obliczeń bez dodatkowego poziomu niepewności).
- W analizie nie uwzględniono wydatków na leczenie działań niepożądanych oraz wydatków związanych z krwawieniami. W związku z potencjalnie bardzo poważnymi powikłaniami długoterminowo stosowanych kortykosteroidów lub chemioterapeutyków i leków immunosupresyjnych i relatywnie mniej obciążającymi powikłaniami terapii innowacyjnych, oraz z wysoką skutecznością eltrombopagu pozwalającą na istotnie statystyczną redukcję krwawień [5], takie uproszczenie należy uznać za założenie konserwatywne.
- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [11] obowiązującego od stycznia 2014 roku oraz zarządzeń

Prezesa NFZ [12, 13, 15, 48]. Koszty poszczególnych preparatów mogą ulec zmianom w najbliższych latach w związku z dynamicznie określonymi limitami dla refundacji. Na obecnym etapie nie można w sposób wiarygodny prognozować tych zmian. Ze względu na fakt, że głównym czynnikiem kształtującym wydatki NFZ na terapię w populacji docelowej są koszty ocenianego programu lekowego oraz interwencji stosowanych w warunkach szpitalnych (immunoglobuliny, rytuksymab) niepewność dotycząca cen jednostkowych preparatów dostępnych w lecznictwie otwartym ma relatywnie niewielkie znaczenie.

- Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów leczenia, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego.

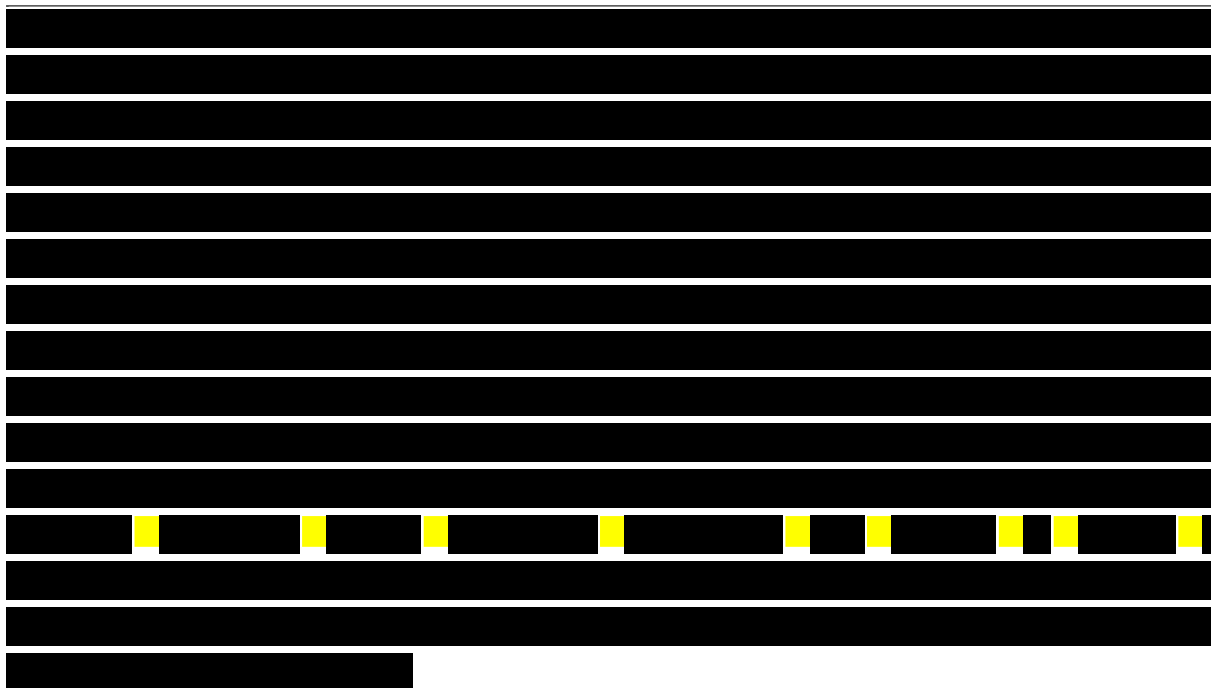
9. DYSKUSJA

Eltrombopag jest lekiem zalecanym 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). Eltrombopag można zastosować również, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których zabieg ten jest przeciwwskazany. W 2013 roku wskazanie rejestracyjne rozszerzone zostało ponadto o pacjentów z małopłytkowością uniemożliwiająca leczenie interferonami w WZW C.

Populacja docelowa dla ocenianego programu obejmuje wyłącznie podgrupę pacjentów po zabiegu splenektomii, dodatkowo podgrupę pacjentów kwalifikujących się do leczenia zawężono przez kryterium poziomu płytek niższego niż 30 tys./mcl krwi oraz występowanie objawów skazy krwotocznej. Zawężenie kryteriów włączenia do programu lekowego jest rozwiązaniem, które ogranicza zastosowanie relatywnie kosztownej interwencji do populacji pacjentów, którzy najbardziej potrzebują takiego leczenia. Ograniczenie to jest ponadto odpowiedzią na sugestie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM przedstawione w stanowiskach i rekomendacjach dla romiplostymu [19, 29–31], zgodnie z którymi populacja obejmująca zarówno pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, jak i pacjentów z przeciwwskazaniami jest zbyt szeroka i zasadnym jest uwarunkowanie włączenia do programu wcześniejszym przeprowadzeniem zabiegu usunięcia śledziony. Obawy dotyczące warunków kwalifikacji wynikają prawdopodobnie z potencjalnie szerokiego zakresu przeciwwskazań do splenektomii i możliwości interpretacji tego zapisu w sposób, który nadmiernie zwiększy liczbę pacjentów i wpłynie niekorzystnie na dyscyplinę budżetową. Ograniczenie populacji do pacjentów, u których wykonano uprzednio zabieg splenektomii eliminuje ryzyko włączenia do programu lekowego pacjentów, u których finansowanie ocenianej interwencji jest nieuzasadnione i zauważalnie zmniejsza liczebność populacji docelowej oraz wpływ refundacji eltrombopagu na budżet płatnika.

Pomimo bardzo precyzyjnych kryteriów refundacji, oszacowanie liczebności z populacji docelowej jest utrudnione. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest duży rozrzut wartości współczynników chorobowości i zapadalności w badaniach epidemiologicznych (zapadalność – 1,6-6,6/100 000 osób, chorobowość – 4,5-36,4/100 000 osób), spowodowany różnicami między poszczególnymi badaniami w zakresie przyjętych kryteriów diagnostyki ITP oraz populacji nimi objętych. Ponadto, poza publikacją Zawilka 2009 [9], brak jest dostępnych opracowań poruszających problem epidemiologii ITP w Polsce.

Liczebność populacji docelowej w niniejszej analizie oszacowano



Ze względu na brak odpowiednich danych historycznych dotyczących sprzedaży eltrombopagu (lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11 marca 2010 roku), również oszacowanie rozpowszechnia leku w populacji docelowej jest trudne. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych dla porównania eltrombopagu z placebo [50, 51] udowodniono wysoką skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu. Lek jest uznawany powszechnie za terapię innowacyjną w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane. Z tego powodu prognozowane rozpowszechnienie leku w populacji docelowej będzie relatywnie wysokie. Jednocześnie – ze względu na restrykcyjną formułę programu lekowego oraz ograniczone wysokością kontraktów na hematologię środki, które mogą być wykorzystane na finansowanie terapii eltrombopagiem – prawdopodobne zastosowanie terapii będzie ograniczone do leczenia najbardziej potrzebujących pacjentów. Odsetek rozpowszechnienia terapii eltrombopagiem w leczeniu osób z oporną postacią ITP po zabiegu splenektomii określono na poziomie ■■■% (pacjento-lata), co w horyzoncie analizy odpowiadać powinno ok. ■■■% pacjentów z populacji docelowej. Zmienność tego parametru testowano w analizie wrażliwości. Ze względu na innowacyjny charakter terapii i szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu leczenia z zastosowaniem eltrombopagu w Polsce nie było możliwe oszacowanie rozpowszechnienia terapii na podstawie historycznych danych sprzedażowych z innych państw.

Specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów. Konieczność dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów, znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków związane z imperatywem zachowania podstawowych standardów ewidencji efektywności i bezpieczeństwa analizowanych leków, przy jednoczesnych oczywistych utrudnieniach związanych z możliwościami włączenia odpowiednio licznych populacji, sprawiają, że cena leków sierocych jest zwykle bardzo wysoka. [52]



Uzasadnienie wysokich kosztów terapii wespierać można ponadto odwołaniem do pozaekonomicznych aspektów refundacji. Finansowanie terapii chorób rzadkich lub bardzo rzadkich, także pomimo ich nieopłacalności według standardowych kryteriów oceny jest realizacją postulatów równego dostępu do świadczeń medycznych i krokiem do zapewnienia porównywalnych standardów leczenia pacjentom z rzadko występującymi jednostkami chorobowymi i tym, u których występują bardziej powszechne schorzenia. Ponadto wydaje się, że akceptacja społeczna dla finansowania leków stosowanych w chorobach rzadkich również w sytuacji, gdy ich cena znacząco przewyższa standardowo akceptowalne koszty leków, jest wysoka i decyzje refundacyjne w zakresie terapii osób cierpiących na rzadkie schorzenia są w zgodzie z wartościowaniem, jakie społeczeństwo nadaje poszczególnym opcjom dystrybuowania środków finansowych w zakresie finansowania świadczeń medycznych. [52]

Bardzo ważnym wnioskiem z analizy jest wskazanie, że pomimo relatywnie wysokich kosztów leczenia, jakie wiążą się z zastosowaniem ocenianej technologii, refundacja eltrombopagu w populacji docelowej wiązać się będzie z relatywnie niskimi wydatkami inkrementalnym. Na podstawie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy hematologów w listopadzie i grudniu 2013 roku można ocenić, że w populacji pacjentów opornych na splenektomię i farmakologiczne opcje leczenia małopłytkowości, relatywnie częste jest stosowanie cyklicznie dożylnych wlewów immunoglobulin. Jest to bardzo droga forma leczenia, stosowana przede wszystkim ze względu na brak dostępności innych skutecznych opcji leczenia. W przypadku pacjentów wymagających wielokrotnego podania immunoglobulin w ciągu roku, terapia eltrombopagiem jest [REDACTED]. Koszt całego roku terapii z zastosowaniem preparatu Revolade to równoważność [REDACTED] podań immunoglobulin. Dane z badania ankietowego wskazują tymczasem na przewlekłe stosowanie takich wlewów, co oznacza nawet kilkanaście wlewów w ciągu roku. Choć wysoka skuteczność immunoglobulin wydaje się nie budzić wątpliwości, w połączeniu z relatywnie krótkotrwałym utrzymywaniem się odpowiedzi na leczenie IVIG zastąpienie takiej terapii przez eltrombopag powinno pozwolić na uzyskanie co najmniej zbliżonego efektu klinicznego przy znaczącym uproszczeniu terapii.

Osobnego komentarza wymaga kwestia interpretacji wyników badania ankietowego. Ze względu na fakt, że populacja docelowa, o której leczenie pytano lekarzy w tym badaniu jest bardzo nieliczna i każdy z ankietowanych zajmował się tylko kilkoma pacjentami [REDACTED]. [REDACTED] oszacowanie rozpowszechnienia na podstawie tego badania obarczone jest niepewnością. Wskazywane przez lekarzy schematy leczenia, jakie stosują lub wskazują jako zasadne w stosowaniu u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nie obejmują i nie mogą obejmować – ze względu na swój kazuistyczny charakter – szczegółowych odsetków pacjentów leczonych kolejnymi liniami leczenia. W rzeczywistości wskazywanie kolejności postępowania standardowego i określanie nawet 4 linii postępowania w przypadku jednostkowych sytuacji i bardzo indywidualnie reagujących pacjentów jest już na wstępie związane z dużą niepewnością. Brak danych o osobach kwalifikowanych do kolejnych linii leczenia i arbitralnie przyjęte wartości dla tego zakresu (2/3 pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i 1. linii terapii po splenektomii otrzymuje co najmniej 1 następną linię leczenia, 1/3 pacjentów z tej grupy – co najmniej 2 kolejne linie leczenia) jeszcze tę

niepewność zwiększa. Dlatego w niniejszej analizie, w przypadku pojawiających się niepewności stosowano konserwatywne założenia.

W kontekście wyników analizy zwraca uwagę dysproporcja pomiędzy wydatkami NFZ na terapię pacjentów z populacji docelowej i wydatkami w ramach budżetu na refundację na leczenie tej grupy. Relatywnie niewielki wzrost całkowitych wydatków wynikający z refundacji eltrombopagu skojarzony jest ze znaczącym wzrostem wydatków w ramach budżetu na refundację. Ta zależność wynika z faktu, że interwencje generujące blisko [REDAKTOWANO] kosztów w scenariuszu istniejącym, tj. IVIG i rytuksymab nie są rozliczane w ramach budżetu na refundację. W odniesieniu do IVIG, których podania traktowane są jako świadczenie rozliczane w ramach leczenia szpitalnego, sytuacja ta najprawdopodobniej nie zmieni się w najbliższych latach, należy się jednak liczyć z możliwością wprowadzenia takich zmian legislacyjnych, które finansowanie rytuksymabu w populacji z ITP włączą do budżetu na refundację.

Przy szeregu nieusuwalnych ograniczeń, jakie cechują tę analizę wpływu na budżet płatnika eltrombopagu w leczeniu ITP, należy podkreślić perspektywy, jakie otwiera przed pacjentami możliwość stosowania innowacyjnej terapii. Udowodniona wysoka efektywność eltrombopagu w populacji osób opornych na poprzednio stosowane linie leczenia w tym splenektomię niesie ze sobą realną szansę dla osób chorych na ITP. Niebudząca zastrzeżeń skuteczność leku wykazana w badaniach randomizowanych i klinicznych pozwala mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy do tej pory nie odpowiadali na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne będzie mogła osiągnąć taki poziom płytek we krwi, który pozwoli im na prowadzenie względnie normalnego trybu życia, a przede wszystkim – zminimalizuje ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Terapia pacjentów z małopłytkowością, po nieskutecznej splenektomii. Raport przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o.o.
2. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (8.5.2012).
4. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” - materiały dostarczone przez Zamawiającego.
5. ██████████ Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię.
6. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne : podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Kraków 2005.
7. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, i in. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*. 2009; 145(2):235–244.
8. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, i in. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(2):83–89.
9. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
10. ██████████ Analiza Problemu Decyzyjnego - Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=033091> (2.1.2014).
12. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855> (2.1.2014).
13. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5829> (2.1.2014).
14. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - z późniejszymi zmianami. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (2.1.2014).
15. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (2.1.2014).
16. AOTM. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag) - analiza weryfikacyjna. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AWA/074_AWA_DS_433_11_REVOLADE_IT_P_2012.09.20.pdf.
17. Rekomendacja nr 74 /2012 z dnia 1 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204; we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.
18. AOTM. Wniosek o objęcie r efundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostim) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem

- substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II) - analiza weryfikacyjna. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/AWA/078_AWA_12_4351_2_Nplate.pdf.
19. Rekomendacja nr 83/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX 04) – zmodyfikowany program lekowy (II). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_83_2012_Nplate.pdf.
 20. Rytuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5, rozumiany, jako wchodzący w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych - zlecenie wydania rekomendacji. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/435-zlc-272-2013/1773-272-2013-zlc> (20.12.2013).
 21. Public summary of positive opinion for orphan designation of eltrombopag olamine for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/28794507en.pdf> (10.2.2010).
 22. Eltrombopag - charakterystyka produktu medycznego. FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_SumR.pdf.
 23. Romiplostim w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1, rozumiany, jako wchodzący w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/438-zlc-275-2013/1779-275-2013-zlc> (8.1.2014).
 24. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Zamówienie publiczne - dostawa leków - kod ZP-12-003UN. <http://www.spskm.katowice.pl/informp.html> (28.3.2012).
 25. Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, produktów biobójczych, odczynników laboratoryjnych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DZP-AB-271-19/2012). <http://www.su.krakow.pl/dostawa-produktow-leczniczych-wyrobow-medycznych-produktow-biobojczych-odczynnikow-laboratoryjnych-do-apteki-szpitala-universyteckiego-w-krakowie-dzp-ab-271-19-2012> (16.4.2012).
 26. Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk. Środki obniżające krzepliwość krwi 2012/S 183-300594 Ogłoszenie o zamówieniu. http://www.uck.gda.pl/zamowienia.php?load=3&action=2&przetarg_id=7281 (13.12.2013).
 27. NICE. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205).
 28. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Projekt programu „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej” - załącznik do pisma znak AOTM-OT-430-9(3)/ACh/2011.
 29. Rekomendacja nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate r omiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: I eczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD - 10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX 04) – zmodyfikowany program lekowy (II). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_84_2012_Nplate.pdf.
 30. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/SRP/U_27_320_121015_stanowisko_93_Nplate_250.pdf.
 31. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990767021) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/SRP/U_27_320_121015_stanowisko_94_Nplate_500.pdf.
 32. Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski. <http://www.pzh.gov.pl/page/index.php?id=13> (14.9.2010).
 33. ██████████ Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię. Analiza ekonomiczna.
 34. ██████████ Wywiad - leczenie ITP w Polsce.

35. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2003; 120(4):574–596.
36. Altintop L, Albayrak D. Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 1997; 56(3):191–192.
37. Treatment of Refractory Chronic ITP-First Line Treatment. <http://www.scripps.edu/mem/itp/rx1.html> (12.2.2010).
38. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, i in. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(10):e61–62; discussion e63.
39. Emilia G, Luppi M, Morselli M, i in. A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(7):1113–1115.
40. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 330(22):1560–1564.
41. *Raport z badania RAISE. Materiały Zamawiającego.*
42. NICE. Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Single technology appraisal.
43. Department of Health and Ageing - Eltrombopag olamine, tablets, 25 mg and 50 mg, Revolade®. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eltrombopag-olamine-nov10> (25.7.2011).
44. Nplate und Revolade als Therapieoptionen bei ITP. *Therapie info. Information für Vertragsärztinnen und -Ärzte*. 2012; 25(1):14–15.
45. Khellaf M, Michel M, Quittet P, i in. Romiplostim Safety and Efficacy for Immune Thrombocytopenia in Clinical Practice: 2-Year Results of 72 Adults in a Romiplostim Compassionate-Use Program. *Blood*. 2011; 118(16):4338–4345.
46. *Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej - badanie ankietowe*. 2009.
47. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/06/2010 dnia 15 marca 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych.
48. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
49. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2008; 6(4):711–712; author reply 713.
50. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
51. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
52. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, i in. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):36–42.
53. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood*. 1999; 94(3):909–913.
54. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, i in. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(6):966–974.
55. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):515–519.
56. Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM. Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;
57. Marc Michel. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):3–7.
58. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*. 2008; 80:3–8.
59. Panzer S. Novel approaches in management of immune thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 2009; 123 Suppl 2:S51–55.
60. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009; 66(2 Suppl 2):S4–10.

61. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(11):2377–2383.
62. Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009; 23(6):1213–1221.
63. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, i in. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology*. 2010; 85(3):174–180.
64. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, i in. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *International Journal of Hematology*. 2011; 93(3):329–335.
65. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, i in. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Advances in Therapy*. 2011; 28(12):1096–1104.
66. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, i in. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *American journal of hematology*. 2012; 87(9):848–852.
67. Galdarossa M, Vianello F, Tezza F, i in. Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in a major Italian institution. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2012; 23(4):271–277.
69. McMillan R. Therapy for Adults with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126(4):307–314.
70. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346(13):995–1008.
71. Deitz A, St. Laurent S, Kobayashi M, i in. 2006 Prevalence Estimate of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in the United States. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108:3955.
72. Terrell DR, Johnson KK, Vesely SK, i in. Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood*. 2005; 105(3):1368–1369.
73. Narodowy Fundusz Zdrowia - Informator - Ubezpieczony. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (2.3.2010).
74. Komunikat DGL - informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do września 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850> (7.1.2014).
75. Zarządzenie Nr 1/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5887> (22.1.2014).
76. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.1.2012).
77. Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=382&ml=pl&mi=382&mx=0&mt=&my=131&ma=032621> (7.1.2014).
78. Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: Samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3) Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/465-zlc-302-2013/2069-302-2013-rpt> (7.1.2014).

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Dane o zużyciu preparatu Revolade – rok 2013.....	13
Tabela 2.	Dane źródłowe uwzględnione w analizie	15
Tabela 3.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata [REDACTED]	17
Tabela 4.	Prognozowane rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej.....	21
Tabela 5.	Roczne koszty terapii implementowane w analizie wpływ na budżet	23
Tabela 6.	Revolade – charakterystyka i koszt opakowań.....	24
Tabela 7.	Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii.....	24
Tabela 8.	Romiplostym – dawkowanie	25
Tabela 9.	Nplate – charakterystyka i koszt opakowania.....	25
Tabela 10.	Romiplostym– oszacowany roczny koszt terapii (pacjent leczony cały rok)	25
Tabela 11.	Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego	27
Tabela 12.	Roczny koszt monitorowania – podsumowanie.....	27
Tabela 13.	Populacja docelowa – terapie stosowane w scenariuszu istniejącym	30
Tabela 14.	Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu istniejącym	30
Tabela 15.	Populacja docelowa – terapie stosowane w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym.....	31
Tabela 16.	Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym [REDACTED]	32
Tabela 17.	Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym – budżet na refundację [REDACTED]	33
Tabela 18.	Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym [REDACTED]	33
Tabela 19.	Wydatki w latach [REDACTED] w scenariuszu nowym – budżet na refundację [REDACTED]	34
Tabela 20.	Wydatki inkrementalne w latach [REDACTED] – obliczenia [REDACTED]	35
Tabela 21.	Wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację w latach [REDACTED] – obliczenia [REDACTED]	35
Tabela 22.	Wydatki inkrementalne w latach [REDACTED] – obliczenia [REDACTED]	36
Tabela 23.	Wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację w latach [REDACTED] – obliczenia [REDACTED]	36
Tabela 24.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	38
Tabela 25.	Roczne inkrementalne wydatki – analiza wrażliwości.....	39
Tabela 26.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu eltrombopagu	42
Tabela 27.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – współczynniki chorobowości w populacji osób dorosłych: przegląd literatury.....	61
Tabela 28.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – roczne współczynniki zapadalności w populacji osób dorosłych: przegląd literatury.....	63
Tabela 29.	Parametry wykorzystane w kalkulacji liczebności populacji docelowej.....	64
Tabela 30.	Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – wariant podstawowy opcji analizy	65
Tabela 31.	Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – warianty analizy wrażliwości.....	65
Tabela 32.	Leczenie farmakologiczne stosowane u pacjentów po nieskutecznej splenektomii – wskazania lekarzy z badania ankietowego.....	66
Tabela 33.	Leczenie farmakologiczne stosowane u pacjentów po nieskutecznej splenektomii i niepowodzeniu terapii I linii po splenektomii - oszacowania.....	68
Tabela 34.	Źródła danych kosztowych	70
Tabela 35.	Immunoglobuliny – dawkowanie.....	71
Tabela 36.	Immunoglobuliny – koszty terapii	71
Tabela 37.	Rytuksymab – dawkowanie	71
Tabela 38.	Rytuksymab – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku	72
Tabela 39.	Rytuksymab – koszty leku.....	72

Tabela 40.	Danazol/ danazol + GKS – koszty terapii	73
Tabela 41.	Cyklosporyna – koszty terapii.....	73
Tabela 42.	Azatiopryna/ azatiopryna + GKS	74
Tabela 43.	Cyklofosfamid koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku.....	74
Tabela 44.	Cyklofosfamid – koszty leku	74
Tabela 45.	Deksametazon, metyloprednizolon - koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku	75
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania dot. epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (z dn. 3.01.2014).....	75
Tabela 47.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy wpływu na budżet określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	79

12. ANEKS

12.1. Populacja docelowa

Populacją docelową dla programu lekowego są pacjenci z oporną postacią małopłytkowości po zabiegu splenektomii.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej dla eltrombopagu uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

12.1.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Badania epidemiologiczne odnalezione w ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej,
- Dane GUS – liczebność populacji Polski,

Badania epidemiologiczne

Przeszukano bazy informacji medycznych w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej (12.4). Poszukiwano głównie danych o chorobowości ITP, analizie poddano również parametry zapadalności. W wyniku przeszukania bazy MEDLINE oraz GBL odnaleziono 19 publikacji [7–9, 49, 53–67]. W przypadku jednej z wybranych publikacji [56] nie udało się uzyskać dostępu do jej pełnej treści, natomiast w abstrakcie zamieszczone zostały wyłącznie dane epidemiologiczne dla trombocytopenii ogółem (ITP jest jedną z możliwych przyczyn trombocytopenii). Pozostałe odnalezione publikacje, jak również publikacje, które stanowiły dla nich źródła danych [69, 70], poddane zostały dalszej analizie.

Przeprowadzono również wyszukiwanie innych możliwych źródeł danych, w wyniku którego zidentyfikowano jedną dodatkową publikację zawierającą dane epidemiologiczne ITP [71].

Zebrane dane dotyczące chorobowości oraz zapadalności ITP zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 27, Tabela 28). W publikacjach, które nie zostały opisane [8, 55, 57–60, 62–64] (trzy spośród wymienionych artykułów [8, 55, 63] to przeglądy systematyczne), przedstawiane dane epidemiologiczne pochodziły ze źródeł zaprezentowanych w pozostałych publikacjach (opracowania wtórne).

12.1.2. Analiza danych

12.1.2.1. Chorobowość ogólna ITP

Opracowania zagraniczne

Zebrane dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości ITP uzyskane z opracowań zagranicznych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – współczynniki chorobowości w populacji osób dorosłych: przegląd literatury

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Wymagany odstęp między diagnozami	Współczynnik chorobowości na 100 000 osób
Segal 2006 [61]	Analiza bazy danych Medical Care Maryland Health Care Commission (2002); USA	Pacjenci w wieku 1-64 lat, objęci ubezpieczeniem, u których w roku 2002 dwukrotnie zdiagnozowano ITP (kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM; wykluczeni pacjenci z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii).	>6 miesięcy	4,5
			>1 miesiąc	9,5
			>14 dni	10,5
Feudjo-Tepie 2008 [49]	Analiza bazy danych IHCIS - Integrated Healthcare Information System (2002-2006); USA	Pacjenci dorośli, objęci ubezpieczeniem, u których dwukrotnie zdiagnozowano ITP (kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM; wykluczeni pacjenci z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii) (1. diagnoza w okresie 2002-2004, 2. diagnoza w okresie 2004-2006)	>6 miesięcy	20,0
Deitz 2006 [71]	Analiza bazy danych IHCIS - Integrated Healthcare Information System (2003-2005); USA	Pacjenci objęci ubezpieczeniem, u których dwukrotnie zarejestrowano kod 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM (jedna z diagnoz w roku 2004, druga diagnoza w latach 2003-2005)	>6 miesięcy	28,4
			Dowolny	36,4
Bennett 2011 [65]	Analiza bazy danych z GPRD – General Practice Research Database (1992-2009) Wielka Brytania	Pacjenci dorośli, u których zarejestrowano w bazie GPRD co najmniej odpowiadający małopłytkowości kod systemu Read.	Brak konieczności rejestracji >1 kodu diagnozy	chorobowość w okresie 18-letnim: 58,49 rejestracja kodu w roku 2009: 4,57
Terrell 2012 [66]	Analiza danych pacjentów przyjętych na wizytę ambulatoryjną do hematologów – 1995-2004 Oklahoma USA	Pacjenci dorośli (>16 roku życia), którzy w analizowanym okresie odbyli konsultację u specjalisty hematologa (wizyta rozliczona z kodem ICD09-SM 287.3)	Brak konieczności rejestracji >1 kodu diagnozy	12,1

W 3 odnalezionych publikacjach dotyczących chorobowości ITP jednym z kryteriów warunkujących uznanie pacjenta za chorego na ITP było dwukrotne zarejestrowanie w dokumentacji pacjenta kodu diagnostycznego 287.3 w klasyfikacji ICD-9-CM. Dodatkowo wymagano, aby zachowany był określony minimalny odstęp czasu między postawionymi diagnozami (6 miesięcy, 1 miesiąc lub 14 dni). Ponieważ przewlekła postać ITP definiowana jest jako ITP utrzymująca się przez okres co najmniej 6 miesięcy [35], tylko wyniki uzyskane dla tak zdefiniowanego minimalnego odstępu czasu między diagnozami zostały uwzględnione w dalszej analizie. Z tego samego powodu z dalszej analizy

wykluczono publikacje, w których ITP. określano na podstawie tylko jednego wystąpienia w dokumentacji pacjenta kodu przypisanego małopłytkowości (Bennett 2011 [65] i Terrell 2012 [66]).

Współczynnik chorobowości w badaniu Segal 2006 [61] wynoszący 4,5/100 000 osób, oszacowany został w oparciu o dane pochodzące z jednego roku kalendarzowego (rok 2002). Ponieważ kryterium warunkującym uwzględnienie pacjenta w obliczeniach były dwie diagnozy ITP postawione w odstępie co najmniej 6 miesięcy, w obliczeniach nie zostali uwzględnieni pacjenci, u których pierwsza diagnoza ITP (pierwsza w roku 2002) miała miejsce w drugiej połowie roku (co spowodowane było brakiem danych). Ponadto uwzględnieni zostali wyłącznie pacjenci w wieku poniżej 65 lat, a u pacjentów powyżej tego wieku obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowalności na ITP [53, 54]. Dodatkowym czynnikiem zakłócającym był brak informacji na temat rasy pacjentów, który to może mieć duże znaczenie na ocenę wiarygodności uzyskanego wyniku ze względu na strukturę rasową osób zamieszkujących stan Maryland (27,9% osób rasy czarnej) oraz konkluzji zaprezentowanych w przeglądzie Terrell 2005 [72] wskazującym na wyższą wartość współczynnika chorobowości w populacji rasy białej niż czarnej. Uzyskany współczynnik chorobowości może być zatem w znacznym stopniu niedoszacowany. Potwierdzają to wyniki przeprowadzonej w analogiczny sposób (dane z jednego roku kalendarzowego, pacjenci w wieku poniżej 65 lat) analizy, które zaprezentowane zostały w publikacji Feudjo-Tepie 2008 [49].

Opisana w publikacji Feudjo-Tepie 2008 [49] metodyka zastosowana przy szacowaniu chorobowości ITP (uwzględnieni wyłącznie pacjenci dorośli, pacjenci z innym niż ITP przyczynami trombocytopenii wykluczeni) w największym stopniu odpowiada zdefiniowanej w analizie populacji docelowej (patrz rozdział 2.1).

Wiarygodność zaprezentowanego w publikacji Deitz 2006 [71] współczynnika chorobowości (28,4/100 000 osób) jest trudna do oszacowania. Uwzględnienie w obliczeniach populacji dzieci może być czynnikiem wskazującym na niedoszacowanie jego wartości ze względu na niższą wartość chorobowości wśród dzieci niż u dorosłych [49]. Z drugiej jednak strony z obliczeń nie wykluczono pacjentów z innymi niż ITP przyczynami trombocytopenii, co mogło wpłynąć na przeszacowanie wyniku.

W opracowaniach diagnoza małopłytkowości nie była ustalona w oparciu o powtarzające się wizyty i >1 wpis potwierdzający rozpoznanie małopłytkowości w dokumentacji pacjenta, z tego powodu dane z tych badań nie mogą posłużyć do wiarygodnej oceny chorobowości w przewlekłej postaci immunologicznej płamicy małopłytkowej.

Dane polskie

Jedynym odnalezionym opracowaniem dotyczącym epidemiologii w Polsce jest praca opisująca badanie PLATE [9]. Dane z tego opracowania wskazują, że w okresie przeprowadzania badania w 42 ośrodkach w Polsce zarejestrowanych było 3228 pacjentów z ITP. Kryteria definiujące pacjentów jako osoby z małopłytkością nie zostały w tej pracy przedstawione, dlatego porównywanie

współczynników chorobowości w opracowaniach zagranicznych i w analizie polskiej jest utrudnione.



12.1.2.2. Zapadalność

Zebrane dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności ITP zestawiono w Tabeli 28.

Tabela 28.
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – roczne współczynniki zapadalności w populacji osób dorosłych: przegląd literatury

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób
Galdarossa 2012 [67]	Analiza danych administracyjnych Szpitala Uniwersyteckiego w Padwie; 2004-2008	Pacjenci wypisani ze szpitala z kodami ICD-9-CM 1997 278.3 oraz ICD-9 2007 278.31	Kod ICD-9-CM 1997: 6,78 Kod ICD-9-CM 2007: 2,6
Zawilska 2009 [9]	Badanie ankietowe przeprowadzone w okresie X.2007- IX.2008 w 42 ośrodkach w Polsce	Pacjenci, u których zdiagnozowano ITP, zarówno dorośli, jak i dzieci	3,5
Abrahamson 2009 [8]	Analiza bazy danych GPRD – General Practice Research Database (1992-2005); Wielka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,9*
Schoonen 2009 [7]	Analiza bazy danych GPRD – General Practice Research Database (1990-2005); Wielka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,8*
Neylon 2003 [54]	Analiza zdiagnozowanych w okresie 1993-1999 pacjentów z ITP w północnym regionie Anglii	Pacjenci w wieku powyżej 16 lat, z poziomem płytek krwi $<50 \times 10^9/l$, z przeprowadzonym badaniem szpiku kostnego	1,6
Frederiksen 1999 [53]	Analiza danych szpitalnych (1973-1995) oraz klinik ambulatoryjnych (1978-1993) w regionie Funen, w Danii	Pacjenci w wieku 15 lat i więcej z poziomem płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ lub $<50 \times 10^9/l$, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody ICD 8 oraz ICD 10)	2,64 (liczba płytek $<100 \times 10^9/l$), 2,25 (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$)
McMillan 1997 [69]	Dane zaczerpnięte z publikacji, do której nie udało się uzyskać dostępu	Bd.	5,8-6,6

*współczynniki zapadalności na 100 000 PY

W jedynej odnalezionej publikacji opisującej epidemiologię ITP w Polsce (Zawilska 2009 [9]) oszacowany współczynnik zapadalności wyniósł 3,5/100 000 osób.



Wartości współczynnika zapadalności prezentowane w pozostałych odnalezionych publikacjach wahają się od 1,6/100 000 osób [54] do 6,78/100 000 osób [67]. Przyczyny znacznej rozbieżności wyników (w odniesieniu do wyników oszacowań przeprowadzonych w oparciu o dane pochodzące z bazy danych GPRD) można wytłumaczyć przez rozbieżności w definiowaniu ITP (różny poziom płytek) oraz rozbieżności w zakresie analizowanej populacji (np. uwzględnienie danych tylko pacjentów hospitalizowanych).

12.1.3. Pozostałe parametry

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej i zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym oprócz ogólnej chorobowości [redacted] uwzględniono:

- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów, u których splenektomia jest przeciwwskazana (w odniesieniu do pacjentów poddawanych zabiegowi splenektomii),
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

- odsetek pacjentów, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii na poziomie [redacted] spośród wszystkich chorych,
- odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii na poziomie [redacted] spośród wszystkich chorych (w analizie wrażliwości rozważono [redacted] zmienność parametru).

W tabeli poniżej (Tabela 29) zebrano informacje odnośnie parametrów wykorzystanych w szacowaniu liczebności populacji docelowej.

Tabela 29.
Parametry wykorzystane w kalkulacji liczebności populacji docelowej

Parametr	Odsetek
Pacjenci po splenektomii (w odniesieniu do populacji chorych na ITP)	[redacted]
Nieskutecznie leczeni po splenektomii (w odniesieniu do populacji chorych na ITP)	[redacted]

*w analizie wrażliwości rozważono dodatkowo wartość parametru równą [redacted] (wariant E1) oraz [redacted] (wariant E2)

12.1.4. Synteza danych

Oszacowania przeprowadzono przy założeniu, że rozkład procentowy pacjentów chorych na ITP w poszczególnych subpopulacjach (pacjenci po splenektomii, pacjenci nieskutecznie leczeni po splenektomii, pacjenci z przeciwwskazaniami do zabiegu) będzie taki sam w kolejnych latach.

W tabeli poniżej (Tabela 30) przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej kalkulacji liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem w wariancie podstawowym analizy.

Tabela 30.
Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – wariant podstawowy opcji analizy

Parametr	Liczba/parametr
Populacja leczona w ośrodkach specjalistycznych	
Dodatkowa chorobowość*	
Liczba chorych na ITP obliczona na podstawie chorobowości*	
Odsetek pacjentów po splenektomii**	
Pacjenci po splenektomii	
Odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych GKS*	
Pacjenci po splenektomii, nieskutecznie leczeni kortykosteroidami	

*w odniesieniu do całej populacji chorych na ITP

Wyniki kalkulacji liczebności populacji zgodnej ze wskazaniami i populacji docelowej dla wariantów rozważanych w analizie wrażliwości przedstawiono w Tabeli 31.

Tabela 31.
Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – warianty analizy wrażliwości

Wariant	Populacja docelowa

12.2. Terapie zastępowane

Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród hematologów przez firmę

Przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych, terapie stosowane obecnie będą zastępowane proporcjonalnie do ich aktualnego rozpowszechnienia na rynku.

Analizie poddano wskazywane przez lekarzy schematy leczenia w 2., 3. i 4. linii terapii po splenektomii. Ponieważ warunkiem kwalifikacji do terapii w programie lekowym jest brak odpowiedzi na standardowe opcje leczenia ITP, z analizy wykluczono 1. linię leczenia po splenektomii. Zestawienie danych z badanie przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 32). Każdy z ankietowanych specjalistów mógł wskazać 2 schematy postępowania z pacjentem.

Pomimo nieuwzględnienia bezpośrednio w analizie danych o terapiach stosowanych w 1. linii leczenia po splenektomii, dane te zostały przedstawione poniżej. Można zauważyć, że wskazywane przez lekarzy schematy postępowania w 1. linii terapii po splenektomii obejmują niemal wyłącznie kortykosteroidy (1 specjalista wskazał, że wszystkich pacjentów leczy w pierwszej kolejności kombinacją danazolu i innych leków immunosupresyjnych, 1 specjalista wskazał, że u 10% pacjentów terapia rozpoczyna się od systematycznych wlewów IVIG). Dane te wskazują, że uwzględniony w analizie odsetek pacjentów po niepowodzeniu splenektomii nieskutecznie leczonych kortykosteroidami jest odpowiedni do wyznaczenia liczby nieskutecznie leczonych po splenektomii ogółem (niezależnie od zastosowanego leczenia).

Tabela 32.
Leczenie farmakologiczne stosowane u pacjentów po nieskutecznej splenektomii –wskazania lekarzy z badania ankietowego

Ośrodek	N*	Wskazany odsetek stosowania schematu	Linia leczenia			
			I	II	III	IV
██████	1	████	██████	██		
██████	1	████	██████	██		
██	1	████	██████	██████	██████	██████
██████	1	████	██████	██	██████	
██████	1	████	██████	██████	██████	
██████	1	████	██████	██████	██	██████
██████	1	████	██████	██████	██████	██████
██████	1	████	██████	██████	██████	██████
██████	1	████	██████	██		
██████	1	████	██████	██████	██████	██
██████	1	████	██████	██		

Ośrodek	N*	Wskazany odsetek stosowania schematu	Linia leczenia			
			I	II	III	IV
[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]

*liczba pacjentów z ITP po niepowodzeniu splenektomii wymagająca leczenia pozostająca pod opieką lekarza

Kazuistyczny charakter informacji zebranych w badaniu ankietowym nie pozwolił na określenie odsetków pacjentów, którzy przechodzą przez kolejne linie leczenia i którzy zatrzymują się na konkretnych etapach wybranych schematów.

Na potrzeby analizy zastosowano techniczne rozwiązanie, w którym schematy wymieniane przez lekarzy w II linii terapii mają wagę 1, schematy wymieniane jako leczenie w III linii – wagę 2/3 a schematy wskazywane jako leczenie w IV linii – wagę 1/3, by uwzględnić fakt, że każda kolejna linia leczenia stosowana jest u mniejszej liczby pacjentów (mogą oni uzyskać odpowiedź na danym etapie leczenia lub – w wybranych przypadkach – lekarze rezygnują z terapii pomimo braku odpowiedzi). Dzięki zastosowaniu opisanego przeskalowania, minimalizowany jest wpływ interwencji wskazywanych jako terapie III lub IV linii na rozpowszechnienie leków w populacji docelowej. Częstość stosowania poszczególnych schematów zważono ponadto liczbą pacjentów, po niepowodzeniu splenektomii wymagających farmakoterapii pozostających pod opieką lekarzy i odsetkiem pacjentów, u jakiego zgodnie z deklaracją, lekarze stosowaliby leki w danym schemacie.

W analizie pominięto zastosowanie eltrombopagu (możliwość zastosowania wyłącznie w przypadku finansowania leku przez samego pacjenta). W przypadku podania przez lekarza odpowiedzi „inne leki immunosupresyjne” przyjęto, że stosowana jest cyklosporyna. W przypadku podania 2 opcji leczenia, jako możliwych do zastosowania na danym etapie leczenia, przyjęto równą częstość stosowania każdego z nich.

Dodatkowo w obliczeniach uśredniono czas stosowania poszczególnych interwencji zgodnie z odpowiedziami lekarzy, którzy wskazali odpowiednie wartości. Ze względu na fakt, że tylko część lekarzy opisywała czas prowadzenia terapii, w obliczeniach zastosowano średnią arytmetyczną ze wszystkich wskazywanych odpowiedzi.

W przypadku IVIG, większość lekarzy wskazała, że podania mają miejsce „co miesiąc”, „co 3 tygodnie”, „co 4 tygodnie”, co oznacza, że w roku kalendarzowym u pacjenta stosuje się nawet kilkanaście wlewów. 3 lekarzy wskazało, że podawane jest odpowiednio minimum 3, 5 i 7 wlewów, przy czym zaznaczone zostało, że w przypadku nawrotu małopłytkowości, IVIG stosowane są również po przekroczeniu tej liczby podań. W przypadku braku wskazania przez lekarza liczby podań założono

konserwatywnie, że jest to 7 wlewów (przy założeniu podania co 3 tygodnie możliwe jest przeprowadzenie aż 17 podań IVIG w roku, u jednego z pacjentów opisanych przez lekarzy w roku poprzedzającym badanie zastosowano 12 podań IVIG).

W analizie pominięto zastosowanie eltrombopagu i romiplostymu, na taką możliwość terapii wskazywało 2 lekarzy.

Wyniki obliczeń w zakresie stosowania aktualnie refundowanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku, gdy więcej niż 1 lekarz wskazał dany schemat i gdy odpowiedzi specjalistów różniły się między sobą wskazano dodatkowo zakres wartości podawanych w badaniu.

Tabela 33.
Leczenie farmakologiczne stosowane u pacjentów po nieskutecznej splenektomii i niepowodzeniu terapii I linii po splenektomii - oszacowania

Interwencja	Odsetek pacjentów, u których stosuje się terapię	Charakterystyka terapii (zakres)
IVIG	█	█
Danazol + deksametazon	█	█
Danazol + Prednizon	█	█
Azatiopryna	█	█
Cyklosporyna	█	█
Deksametazon	█	█
Rytuksymab	█	█
Danazol	█	█
Cyklofosfamid	█	█
Azatiopryna + prednizon	█	█
Metylprednizolon	█	█
Danazol + metyloprednizolon	█	█

Suma odsetków pacjentów stosujących poszczególne interwencje jest większa niż 100%, co odpowiada sytuacji, w której chorzy stosują więcej niż 1 schemat leczenia w ciągu roku.

Należy zwrócić uwagę, wynik przeprowadzonych obliczeń wskazuje, że u █ pacjentów z populacji docelowej, stosowane są cykliczne wlewy IVIG. Zgodnie z wynikiem ankiety IVIG są opcją terapeutyczną, jaka była stosowana (jednorazowo bądź cyklicznie) u największej części pacjentów, jakich leczyli specjaliści w badaniu ankietowym █ pacjentów, w tym pacjenci, u których zastosowano IVIG w I linii leczenia po nawrocie małopłytkowości po splenektomii).

Ze względu na bardzo wysokie koszty IVIG oraz wynikającą z faktu, że populacja docelowa jest bardzo nieliczna, wysoką niepewność w zakresie wyników analizy (ankietowani lekarze leczyli od 1-7 pacjentów po niepowodzeniu splenektomii) w obliczeniach przyjęto dodatkowe konserwatywne

założenie wpływające na zwiększenie wydatków inkrementalnych w przypadku refundacji eltrombopagu. Pomimo, że IVIG wskazywane były przez lekarzy jako linia leczenia w ogólnym schemacie postępowania i że wskazywali oni na cykliczne stosowanie tej interwencji przyjęto, że część pacjentów, u których zastosowano IVIG zgodnie z opisanymi schematami to osoby, u których podanie leku nie wynikało z planowego leczenia, lecz było zastosowane jako leczenie ratunkowe, równoległe ze stosowaniem innej interwencji lub w okresie pozostawania pacjenta poza terapią aktywną. Tak rozumiana terapia nie jest komparatorem dla eltrombopagu, co oznacza, że analizowany lek nie będzie jej zastępował (→wyższe wydatki inkrementalne). Przyjęty w analizie odsetek IVIG stosowanych jako leczenie ratunkowe [redacted] określono na podstawie ogólnego pytania dotyczącego zastosowania tej interwencji jako odsetek stosowania IVIG z powodów innych niż leczenie systematyczne dla wszystkich zastosowań IVIG. Właściwy odsetek leczenia wskazywanego w tym pytaniu jako leczenie ratunkowe był niższy [redacted]), ale konserwatywnie powiększono go o wszystkie wskazania inne niż systematyczne cykle wlewów [redacted]

W oparciu o wyniki analizy ekonomicznej podjęto natomiast próbę oszacowania zmiany częstości korzystania z leczenia ratunkowego przy założeniu, że wskazany odsetek IVIG odpowiada właśnie za taki typ leczenia. W horyzoncie 2 lat w modelu dla analizy ekonomicznej [33] liczba epizodów leczenia ratunkowego w ramieniu eltrombopagu jest ok. [redacted] niższa niż w ramieniu BSC. Ze względu na fakt, że terapia BSC w modelu (co wynika z założeń badań klinicznych, na podstawie których oceniono skuteczność leków) ograniczona jest tylko do wybranych interwencji i nie obejmuje np. cyklicznych wlewów immunoglobulin, przyjęto konserwatywne założenie, że w podgrupie pacjentów leczonych eltrombopagiem zużycie IVIG w ramach leczenia ratunkowego jest tylko o [redacted] niższe niż w grupie pacjentów leczonych pozostałymi interwencjami. Należy zwrócić przy tym uwagę, że w obliczeniach dla eltrombopagu w niniejszym opracowaniu operuje się na pacjento-łatach, tj. dotyczą one faktycznie tylko pacjentów objętych aktywnym leczeniem w dowolnym momencie roku (objętych programem, a więc spełniających warunki odpowiedzi na leczenie zdefiniowane w tym programie). Z tego powodu różnica w częstości stosowania leczenia ratunkowego pomiędzy pacjentami leczonymi aktywnie eltrombopagiem i pacjentami poza programem może być nawet wyższa niż w analizie ekonomicznej, w której określane są wyniki pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie eltrombopagiem – niekoniecznie jednak na nie odpowiedzieli. Tym bardziej świadczy to o tym, że przyjęte założenie o [redacted] redukcji zużycia IVIG należy uznać za konserwatywne.

12.3. Koszty leczenia

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z uwzględnionymi terapiami (ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ [12]). Ceny leków refundowanych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2013 roku [11].

Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych świadczeń i leków zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 34).

Przyjęto, że cena punktu dla świadczeń szpitalnych to 52 zł, natomiast dla świadczeń ambulatoryjnych: 10 zł. Brak jest obecnie danych o kontraktach NFZ na poszczególne świadczenia na rok 2014, dlatego w obliczeniach przyjęto standardową wycenę punktów z lat ubiegłych. [73]

Dla wszystkich substancji dostępnych w aptece na receptę koszt dziennej dawki oszacowano jako średnią ważoną kosztów tej dawki właściwych dla poszczególnych opakowań zawierających tę substancję. Dane o zużyciu poszczególnych opakowań uzyskano z komunikatu NFZ dotyczącego refundacji w okresie od stycznia do września 2013 r. [74]

Tabela 34.
Źródła danych kosztowych

Kategoria kosztowa	Źródło danych
Leczenie szpitalne	
Hospitalizacja	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami.[12, 75]
Świadczenia w ramach programu lekowego	Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [13] Projekty programów leczenia eltrombopagiem uzyskane od Zamawiającego ([28], rozdział 12.5)
Leczenie ambulatoryjne	
Wizyty ambulatoryjne	Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [15]
Leczenie farmakologiczne	
Leki refundowane	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2013 roku w sprawie wykazu leków refundowanych, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. [11]
Eltrombopag	Zamawiający
Romiplostym	Dane z przetargów szpitalnych [24–26]

12.3.1. Opcje leczenia

IVIG

Na podstawie brytyjskich wytycznych leczenia ITP [35], rozmowy ze specjalistą z dziedziny hematologii [34] i informacji zawarte w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [6] przyjęto, że dawka immunoglobulin podawana pacjentom z ITP to [REDAKOWANE] na kg m.c. pacjenta. Dawka ta podawana jest w trakcie jednego lub kilku wlewów dożylnych podczas jednorazowego pobytu w szpitalu.

Tabela 35.
Immunoglobuliny – dawkowanie

Substancja	Dawka dzienna na kg m.c.	Masa ciała pacjenta	Średnia dawka
Immunoglobuliny	█	█ kg*	█ g

*założenie analizy

Immunoglobuliny refundowane są wyłącznie w ramach hospitalizacji. Odpowiednie świadczenia związane z podaniem preparatu zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 36). Pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy poszerzonej.

Tabela 36.
Immunoglobuliny – koszty terapii

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Wartość punktowa /świadczenie	Koszt całkowity świadczenia – NFZ	Łączny koszt – NFZ***
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6*	52	█**	█ zł**	
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52	5	260 zł	43 940 zł

*za 1 g immunoglobulin

**przy założeniu średniej masy pacjenta = █ kg

***koszt z perspektywy poszerzonej identyczny

Finansowanie leczenia z zastosowaniem immunoglobulin nie wchodzi w zakres budżetu na refundację w rozumieniu ustawy refundacyjnej [76], w związku z czym koszt terapii w ramach budżetu na refundację wynosi 0 zł.

Rytuksymab

Dawkowanie rytuksymabu zostało ustalone zgodnie z najczęstszym schematem występującym w badaniach w analizie klinicznej [5]. Szczegóły dotyczące dawkowania leku zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Rytuksymab – dawkowanie

Substancja czynna	Średnia dawka na m ² powierzchni ciała [mg]	Powierzchnia ciała pacjenta	Średnia dawka – jednorazowe podanie leku	Liczba podań na cykl terapii	Średnia dawka leku – cykl terapii
Rytuksymab	█	█ m ² *	█	█	█ mg

*założenie analizy

Na koszt podania rytuksymabu składa się, poza kosztem preparatu, również koszt hospitalizacji, w trakcie której pacjent przyjmuje lek we wlewie dożylnym. Rytuksymab nie jest refundowany we wskazaniu samoistna plamica małopłytkową w ramach podstawowych trybów finansowania. Jedyną opcją dla finansowania leku przez płatnika publicznego jest uzyskanie zgody na chemioterapię

niestandardową z zastosowaniem rytuksymabu. Nie ma pewności co do zachowania możliwości rozliczania w ten sposób leku w najbliższych latach (po nowelizacji ustawy refundacyjnej chemioterapia niestandardowa ma być zastąpiona przez program indywidualnego dostępu do leku), ponadto prawdopodobne są różnice w zakresie uzyskiwania zgód na leczenie w różnych województwach, pomimo to założono, że w kolejnych latach finansowanie rytuksymabu w analizowanym wskazaniu zostanie utrzymane. Przyjęto, że koszt jednostkowy leku odpowiada wycenie, jaka obowiązuje w programie lekowym leczenia rytuksymabem (we wskazaniu leczenie chłoniaków złośliwych i RZS). Wycena substancji zaczerpnięta została z właściwego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [11], natomiast wycena świadczenia podania leku – z odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ [13].

Chemioterapia niestandardowa finansowana jest poza zakresem budżetu na refundację, dlatego przyjęto, że wydatki NFZ na rytuksymab ponoszone w ramach budżetu na refundację to 0 zł. W przypadku nowelizacji ustawy refundacyjnej w kształcie z projektu tej nowelizacji [77] program indywidualnego dostępu do leków onkologicznych, jaki zastąpić ma chemioterapię niestandardową wpisany zostanie do budżetu na refundację, na obecnym etapie nie można jednak przewidzieć faktycznego kształtu zmian. Z tego powodu przyjęto, że w horyzoncie analizy wydatki w ramach budżetu na refundację związane z finansowaniem rytuksymabu wynosić będą 0 zł.

Zestawienie danych w zakresie kosztów hospitalizacji związanej z podaniem leku zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 38), obliczenia kosztu preparatu przedstawia Tabela 39

Tabela 38.
Rytuksymab – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń na cykl terapii	Koszt świadczeń na cykl terapii
5.08.05.0000001	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	52	676,00 zł	4	2 704,00 zł

Tabela 39.
Rytuksymab – koszty leku

Substancja	Dawka na cykl	Koszt na cykl– NFZ	Koszt cyklu – NFZ + pacjent
Rytuksymab	██████████	██████████	██████████

Danazol, Danazol + GSK

Przeciętna dzienna dawka leku została obliczona na podstawie ██████████ (██████ mg) dla danazolu. Dawka ta jest zbliżona do dawkowania opisanego w przewodniku dla pacjentów zamieszczonym na stronach internetowych The Scripps Research Institute – McMillan 2007 [37] oraz do przeciętnego zużycia wynikającego z algorytmu dawkowania z podręcznika pod redakcją prof. Szczeklika [6].

Dla terapii skojarzonej danazolem i kortykosteroidami przyjęto, że pacjenci stosują kortykosteroidy w niskiej dawce na poziomie ok. [redacted] (w zakresie dostępnych na rynku dawek) tj. [redacted] mg prednizonu, [redacted] mg metyloprednizolonu i [redacted] mg deksametazonu.

Koszt dobowej dawki leku określony został jako średnia ważona zużyciem z kosztów odpowiednich dawek w dostępnych opakowaniach. Łączny roczny terapii danazolem w monoterapii lub terapii skojarzonej przy założeniu czasu trwania terapii określonego na podstawie badania ankietowego [1] przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Danazol/ danazol + GKS – koszty terapii

Schemat	Substancja	Dawka dobową	Koszt dawki dobowej NFZ	Koszt dawki dobowej NFZ + Pacjent	Dni terapii	Koszt terapii – NFZ	Koszt terapii– NFZ + pacjent
Danazol	Danzol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Danazol + prednizon	Danzol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Prednizon	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Danazol + deksametazon	Danzol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Deksametazon	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Danazol + metyloprednizolon	Danzol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Metyloprednizolon	[redacted]	[redacted]	[redacted]			

Cyklosporyna

Założono, że przeciętna dzienna dawka cyklosporyny wynosi [redacted] mg, co stanowi wartość możliwie zbliżona do przeciętnego dawkowania opisanego w badaniach [redacted] i [redacted] [redacted] mg na kg masy ciała, co odpowiada [redacted] mg dziennie dla pacjenta o masie ciała [redacted] kg) i jednocześnie dostępne na rynku preparaty umożliwiają podanie takiej właśnie ilości substancji czynnej (tabletki a 25 mg, 50 mg, 100 mg). Jest to jednocześnie dawka [redacted] [redacted] niż zużycie wynikające z wartości [redacted]

Koszty terapii cyklosporyną przy założeniu czasu trwania terapii określonego w oparciu o wyniki badania ankietowego zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Cyklosporyna – koszty terapii

Substancja	Dawka dobową	Koszt dawki dobowej NFZ	Koszt dawki dobowej NFZ + Pacjent	Dni terapii	Koszt terapii – NFZ	Koszt terapii– NFZ + pacjent
Cyklosporyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Azatiopryna, azatiopryna + GKS

Dawkowanie azatiopryny ustalone zostało na poziomie [REDAKTOWANO] mg dziennie. Wyznaczona w ten sposób dawka jest zbliżona do wartości wynikających z algorytmów przedstawionych w [REDAKTOWANO] i jednocześnie dostępne w sprzedaży opakowania azatiopryny pozwalają na podanie pacjentowi założonej masy substancji czynnej (dostępne są tabletki a 25 mg i 50 mg).

W przypadku prowadzenia terapii skojarzonej azatiopryna + GKS przyjęto, że pacjenci stosują prednizon w niskiej dawce [REDAKTOWANO] dziennie). Zestawienie kosztów terapii dla pacjentów stosujących azatioprynę przy założeniu czasu podawania leku określonego na podstawie badania ankietowego zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Azatiopryna/ azatiopryna + GKS

Schemat	Substancja	Dawka dobowa	Koszt dawki dobowej NFZ	Koszt dawki dobowej NFZ + Pacjent	Dni terapii	Koszt terapii – NFZ	Koszt terapii– NFZ + pacjent
Azatiopryna	Azatiopryna	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Azatiopryna + prednizon	Azatiopryna	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	Prednizon	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]			

Cyklofosfamid

Koszt terapii z zastosowaniem cyklofosfamidu określono na podstawie [REDAKTOWANO] dotyczącego finansowania cyklofosfamidu w terapii małopłytkowości [REDAKTOWANO]. Przyjęto, że dla podania leku wykorzystane będzie świadczenie hospitalizacji hematologicznej u dorosłych.

Ze względu na fakt, że lek stosowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej, podobnie jak w przypadku rytuksymabu (patrz powyżej) przyjęto, że wydatki NFZ związane z podaniem leku ponoszone w ramach budżetu na refundację wynoszą 0 zł.

Tabela 43.
Cyklofosfamid koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt jednostkowy świadczenia
5.08.05.0000001	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	52	676,00 zł

Tabela 44.
Cyklofosfamid – koszty leku

Substancja	Koszt – NFZ	Koszt – NFZ + pacjent
Cyklofosfamid	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Metylprednizolon, deksametazon

Podanie metyloprednizolonu i deksametazonu określone było w badaniu ankietowym jako leczenie realizowane w cyklach, w związku z czym przyjęto, że terapia pacjentów leczonych z zastosowaniem tych substancji w monoterapii realizowana jest w warunkach szpitalnych. Nie odnaleziono informacji, które pozwoliłyby na sprecyzowanie czasu trwania takiego leczenia, w analizie przyjęto, że świadczeniem właściwym dla rozliczenia cyklu podania glikokortykosteroidów jest grupa JGP S06 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia. Zgodnie z wynikiem badania ankietowego przyjęto, że terapia metyloprednizolonem obejmuje 2 cykle podania leku, natomiast terapia z zastosowaniem deksametazonu – 1 cykl.

Tabela 45.
Deksametazon, metyloprednizolon - koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku

Kod grupy	Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt jednostkowy świadczenia
S06	5.08.05.0000001	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	52	572,00 zł

12.4. Strategia wyszukiwania - epidemiologia

Tabela 46.
Strategia wyszukiwania dot. epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (z dn. 3.01.2014)

LP.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#1	Werlhof's disease	7 259
#2	Werlhofs Disease	7 054
#3	Disease, Werlhof's	7 259
#4	Thrombocytopenias, Autoimmune	7 106
#5	Thrombocytopenia, Autoimmune	9 282
#6	Immune thrombocytopenic purpura	8 160
#7	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	7 054
#8	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	7 054
#9	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	7 054
#10	Autoimmune thrombocytopenic purpura	8 031
#11	ITP	9 499
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	12 896
#13	descriptive epidemiology	17 005
#14	incidence	1 941 087
#15	prevalence	1 794 671

LP.	Szukane słowo (wyrażenie)	Liczba wyników
#16	epidemiology	1 624 181
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2 099 068
#18	#12 AND #17	1 262

12.5. Projekt programu lekowego – zakres świadczenia gwarantowanego

Świadczeniobiorcy

3. Kryteria kwalifikacji

- wiek: ≥ 18 lat,
- rozpoznanie: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP),
- niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny,
- nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 G/l i objawami skazy krwotocznej

4. Określenie czasu leczenia w programie

- Czas trwania leczenia eltrombopagiem jest zależny od odpowiedzi na leczenie.
- Chorzy, którzy zareagowali na leczenie, pozostają na stałe w programie.
- Chorzy, którzy nie zareagowali na dawkę 75 mg podawaną przez 4 tygodnie (brak zwiększenia liczby płytek o więcej niż 10 G/l lub utrzymywanie się objawów skazy).

5. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu:

- nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 ;
- zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy [ULN]) w przypadkach gdy przekroczenie normy:
 - będzie narastaćalbo
 - będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni,albo
 - będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,albo
 - będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby;
- ciąża i karmienie piersią;
- brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 tygodnie.

6. Dodatkowe środki ostrożności

- Należy zachować ostrożność stosując eltrombopag u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym u pacjentów z nabytą lub wrodzoną trombofilią,

w zaawansowanym wieku, długotrwanie unieruchomionych, stosujących środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, u pacjentów po zabiegach operacyjnych lub urazach, u pacjentów otyłych, palących tytoń oraz u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

- b. Należy zachować ostrożność podczas odstawiania leczenia eltrombopagiem. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.

Schemat dawkowania leków w programie

1. Dawkowanie

1.1 Dawkowanie i dostosowywanie dawki

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę.

(W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę).

Dawkę ustala się indywidualnie, w związku z tym leczenie składa się z okresu dostosowania dawki i okresu kontynuowania leczenia. Standardowa zmiana dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę.

Po każdej zmianie dawki należy przez co najmniej 2 tygodnie obserwować wpływ tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta.

U niewielkiej liczby pacjentów może być konieczne stosowanie tabletek powlekanych o różnej zawartości substancji czynnej w różne dni.

Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą utrzymać odpowiednią liczbę płytek krwi.

Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, wówczas leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

Eltrombopag nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

1.2 Dostosowanie dawki w zależności od aktualnej liczby płytek

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
< 50 000/ μ l po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
\geq 50 000/ μ l do \leq 150 000/ μ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej plamicy małopłytkowej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
> 150 000/ μ l do \leq 250 000/ μ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
> 250 000/ μ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość \leq 100 000/ μ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

1.3 Sposób podawania

Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu ITP.

Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem.

Eltrombopag należy przyjmować doustnie przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywnościowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk).

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

1. Badania przy kwalifikacji do leczenia w ramach programu:

- a. morfologia krwi z rozmazem;
- b. parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita);
- c. wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością;
- d. u chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji;
- e. rutynowe badanie okulistyczne.

2. Monitorowanie leczenia

- a. Badanie przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (\geq 50 000/ μ l przez co najmniej 4 tygodnie) – wykonywane co 1 tydzień:
 - morfologia krwi z rozmazem.
- b. Badanie przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (\geq 50 000/ μ l przez co najmniej 4 tygodnie) – wykonywane co 2 tygodnie:
 - parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita).
- c. Badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek – wykonywane co 1 miesiąc:
 - morfologia krwi z rozmazem;
 - parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita).
- d. Badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii:
 - biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie.
- e. Okresowa kontrola okulistyczna – wykonywana co 3 miesiące.

3. Sposób przekazywania informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych:

Informacje przekazuje się w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

12.6. Zgodność z minimalnymi wymogami

Tabela 47.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w styczniu 2014 roku (rozdział 1.5)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:	-
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 2.1 (formuła programu lekowego umożliwia zastosowanie terapii wyłącznie w populacji docelowej)
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.1
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Rozdział 1.3
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.2.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.1.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.2.2
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdział 3.2.3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdział 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdziały 2.11; 2.3; 2.8

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdział 1.5
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 2.5
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozdział 2.1), nie zaprezentowano dodatkowych wariantów w tym zakresie.
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 1.6
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	