

## ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.1



**ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH  
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ  
MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ  
Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO SPLENEKTOMII**



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 grudnia 2018

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak OT.4331.17.2019.KP.2 22 maja 2019.

Uzupełnienia dokonano w rozdziale 2.5.1.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

metodyka, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, obliczenia

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Novartis Oncology**

ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy .....	11
1.2. Problem zdrowotny .....	11
1.3. Stan aktualny .....	12
1.4. Interwencja oceniana .....	15
1.5. Założenia analizy .....	16
1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	17
1.7. Umowa podziału ryzyka .....	17
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>18</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	18
2.2. Forma analizy .....	18
2.3. Perspektywa analizy .....	19
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	19
2.5. Populacja .....	19
2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	19
2.5.2. Populacja docelowa .....	20
2.5.3. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego .....	22
2.6. Rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej .....	24
2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej .....	25
2.8. Dawkowanie .....	26
2.9. Koszty .....	28
2.9.1. Eltrombopag .....	28
2.9.2. Pozostałe opcje terapeutyczne .....	28
2.9.3. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii .....	29
2.10. Analiza wrażliwości .....	30
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>32</b>
3.1. Populacja docelowa .....	32
3.1.1. Scenariusz istniejący .....	32
3.1.2. Scenariusz nowy .....	32
3.2. Scenariusz istniejący .....	33

3.2.1.	Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS.....	33
3.2.2.	Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS.....	34
3.3.	Scenariusz nowy .....	34
3.3.1.	Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS.....	34
3.3.2.	Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS.....	35
3.4.	Wydatki inkrementalne.....	36
3.4.1.	Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS.....	36
3.4.2.	Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS.....	37
3.5.	Podsumowanie.....	37
<b>4.</b>	<b>ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>39</b>
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	39
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne .....	39
<b>5.</b>	<b>PODSUMOWANIE .....</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>44</b>
<b>8.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>47</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>50</b>
<b>10.</b>	<b>SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>54</b>
10.1.	Spis tabel .....	54
10.2.	Spis wykresów .....	55
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>.....</b>	<b>58</b>
A.1.	Analiza wrażliwości .....	58
A.1.1.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka .....	58
A.1.2.	Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka .....	60
A.1.3.	Podsumowanie .....	61
A.2.	Populacja docelowa .....	61
A.2.1.	Źródła danych .....	62
A.2.2.	Analiza danych.....	62
A.2.3.	Pozostałe parametry .....	66
A.2.4.	Synteza danych .....	70
A.2.5.	Strategie wyszukiwania.....	71
A.3.	Koszty leczenia .....	72

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>ELT</b>	Eltrombopag
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GPRD</b>	Brytyjska baza danych informacji medycznych pacjentów podstawowej opieki medycznej ( <i>General Practice Research Database</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>ICD-9-CM</b>	Międzynarodowa klasyfikacja chorób - Modyfikacja kliniczna – Rewizja dziewiąta ( <i>The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification</i> )
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i> )
<b>IVIg</b>	Dożylna immunoglobulina ( <i>Intravenous Immune Globulin</i> )
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PrL</b>	Program Lekowy
<b>ROM</b>	Romiplostym
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )

<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>SPL</b>	Splenektomia
<b>TPO-RA</b>	Agoniści receptora trombopoetyny ( <i>Thrombopoietin receptor agonists</i> )

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, ELT) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. 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. W analizie założono, że począwszy od 1 stycznia 2019 roku, eltrombopag (Revolade®) będzie finansowany w analizowanej populacji docelowej w ramach programu lekowego.

Wskazanie rejestracyjne eltrombopagu obejmuje leczenie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Zakres programu lekowego obejmuje wyłącznie terapię podgrupy dorosłych pacjentów z ITP opornych na dotychczasowe leczenie, u których wykazano przeciwwskazania do przeprowadzenia splenektomii, i tylko dla takiej populacji przeprowadzone zostały obliczenia.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których można ocenić, u jakiej części pacjentów z populacji docelowej zastosowany zostanie eltrombopag w przypadku jego refundacji. W konsekwencji ograniczeń dotyczących możliwości prognozowania rozpowszechnienia w oparciu o historyczne dane sprzedażowe dla eltrombopagu,

[Redacted text block]

Aktualne udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu ITP ustalono w oparciu o wyniki badania PLATE przeprowadzonego wśród hematologów. W badaniu tym analizowano sposób postępowania w terapii dorosłych pacjentów z ITP w Polsce.

Uwzględnione w analizie kategorie wydatków obejmują wydatki na leki i ich podanie oraz monitorowanie leczenia. Nie uwzględniono kosztów leczenia krwawień (w tym leczenia ratunkowego) 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.

Dane dotyczące cen jednostkowych leków i procedur medycznych uzyskano z aktualnie obowiązujących (grudzień 2018) zarządzeń Prezesa NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Niniejszą analizę wpływu na budżet przeprowadzono w sposób zgodny z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA i minimalnymi wymaganiami dla analiz składanych z wnioskiem o refundację. Dane uwzględnione w analizie zostały odnalezione w ramach przeglądu badań epidemiologicznych indeksowanych w bazie PubMed i GBL oraz niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Analiza jest próbą jak najbardziej wiarygodnego odzwierciedlenia wpływu finansowania eltrombopagu na budżet płatnika przy uwzględnieniu wszystkich odnalezionych wiarygodnych danych.

## ■ Wyniki

### *Populacja*

[Redacted content]

### *Wydatki inkrementalne*

[Redacted content]

### *Scenariusz istniejący*

[Redacted content]



### Scenariusz nowy

[Redacted text block]

### Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o wprowadzeniu refundacji eltrombopagu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie ITP w populacji docelowej. Podkreślenia wymaga fakt, że wskazanie rejestracyjne eltrombopagu dotyczy choroby rzadkiej. W przypadku chorób rzadkich nowoczesna terapia obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów ze względu na znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków, które przekładają się na niewielką populację pacjentów, u których leczenie może być zastosowane [Redacted text]

[Redacted text block]

Komentując wyniki niniejszego analizy, należy odnieść się do aktualnej sytuacji na rynku leków stosowanych w ITP w Polsce. Aktualnie eltrombopag finansowany jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. W przypadku, gdy u pacjenta zabieg splenektomii jest przeciwwskazany,

staje on przed brakiem alternatywnych, skutecznych interwencji. Obecnie u tych pacjentów lekarze zmuszeni są do opracowania indywidualnych schematów postępowania. Ograniczona skuteczność dostępnych opcji leczenia, stosowanych często poza wskazaniami (zwykle więc bez wiarygodnie udokumentowanej efektywności w analizowanym wskazaniu) dodatkowo komplikuje próby przewidzenia działania takiej terapii. 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.

# 1. Wprowadzenie do analizy

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, ELT) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

## 1.2. Problem zdrowotny

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z ITP, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) i u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii jest przeciwwskazane.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, inaczej samoistna plamica małopłytkowa lub choroba Werlhofa (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia / idiopathic thrombocytopenic purpura*, oznaczona kodem ICD-10 D69.3) jest nabytą chorobą immunologiczną, charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością (liczba płytek krwi  $<100\ 000/\mu\text{L}$ ), bez znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi (autoprzeciwciała przeciwplatekcyjne). Przeciwciała te rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV) i łączą się z nimi, powodując niszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia ich liczby (trombocytopenia). Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie: wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawień o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet) [1].

W zależności od czasu trwania choroby wyróżnia się następujące fazy ITP:

- nowo rozpoznana ITP – czas trwania do 3 mies. od diagnozy,
- przetrwała ITP – trwająca od 3 do 12 mies. u pacjentów, którzy nie osiągnęli spontanicznej remisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie,
- przewlekła ITP – trwająca powyżej 12 mies. [1].

ITP jest jednym z rzadziej występujących schorzeń autoimmunologicznych. Dane odnośnie do zachorowalności oraz częstości występowania tej choroby są ograniczone. Roczna zachorowalność na ITP w populacji dorosłych oscyluje w szerokich granicach, w zależności od badania [1]. Dane na temat epidemiologii w Polsce są ograniczone. Odnalezione dane pochodzą z badania PLATE [2], którego celem była m.in. ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania przewlekłej ITP w Polsce. Badanie przeprowadzono w 42 ośrodkach, do których w okresie od października 2007 do września 2008 roku zgłosiło się 1331 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano, że roczny wskaźnik zapadalności na ITP w Polsce wynosi 3,5/100 tys., a zatem jest zbliżony do wyników uzyskanych w populacji Wielkiej Brytanii oraz ogółem dla Europy [1].

Zgodnie z nowszymi danymi literaturowymi, roczną zachorowalność na ITP w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się również na 3,5/100 tys. osób. Wśród chorych w wieku 30–60 lat przeważają kobiety [1].

Leczenie ITP jest dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta i uzależnione jest od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. **Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.** W leczeniu przewlekłej ITP wykorzystuje się zarówno metody farmakologiczne, jak również inwazyjne (m.in. splenektomia). Ponadto w stanach nagłych, tj. w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z masywnym krwawieniem, stosowane jest leczenie ratunkowe [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

### 1.3. Stan aktualny

Zakres i rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych aktualnie w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ustalono na podstawie wyników badania PLATE [2] przeprowadzonego w okresie październik 2007 – wrzesień 2008 w 42 ośrodkach prowadzących leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Określone w tej ankiecie stosowane w Polsce metody leczenia ITP odpowiadają w ogólnym zakresie schematom postępowania wymienianym w wytycznych postępowania terapeutycznego we wskazaniu ITP u dorosłych pacjentów bez przebytej SPL [1]. Dostępność i zakres refundacji wymienionych przez specjalistów terapii ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego wykazu leków refundowanych [3] oraz odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ [4].

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

- immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg),
- dożylne immunoglobuliny anty-D (stosowane jedynie w ramach badań klinicznych),
- rytuksymab (RTX),
- danazol,
- leki immunosupresyjne: azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu,
- alkaloidy vinca: winkrystyna.

Leczenie przetoczeniami immunoglobulin finansowane jest w ramach leczenia szpitalnego. Leki immunosupresyjne, danazol i winkrystyna są refundowane przez płatnika publicznego we wskazaniu ITP (zgodnym z ChPL lub jako wskazanie pozarejestacyjne) w ramach katalogu C (winkrystyna) oraz katalogu A (pozostałe terapie). Zakres refundacji rytuksymabu (RTX) nie obejmuje tego wskazania – podanie rytuksymabu pacjentom z ITP wymaga uprzedniej zgody płatnika. Pomimo tego lekarze ankietowani w ramach wspomnianego badania PLATE wskazywali na wykorzystanie RTX w terapii małopłytkowości u 3% pacjentów leczonych w Polsce. Ponadto rytuksymab określany był jako „powszechnie stosowany” w ramach leczenia pacjentów z płamicą małopłytkową w dokumentach AOTM [5–8]. Został także wymieniony w Opinii Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nplate® we wskazaniu ITP [9] jako jedna z obecnie finansowanych opcji terapeutycznych w rozważanej populacji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzenia niniejszej analizy AOTMiT pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w ITP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [10]. W związku z powyższym przyjęto, że RTX jest dostępny dla pacjentów z populacji docelowej. 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 marcu 2018 eltrombopag został objęty refundacją w Polsce w ramach programów lekowych B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” oraz B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Dane sprzedażowe DGL są w sposób oczywisty bardzo ograniczone z powodu krótkiego okresu refundacji preparatu Revolade® w Polsce. Dostępne dane dotyczą jedynie sprzedaży w okresie od czerwca do sierpnia 2018 roku (Tabela 1). W sprawozdaniu z działalności NFZ za II kwartał 2018 [11] raportowano, że w PrL B.97 leczonych było 7 osób (u których rozliczono 1400,00 jednostek substancji czynnej), zaś w ramach programu B.98 leczono 8 dzieci (liczba rozliczonych jednostek: 2625,00 ELT).

**Tabela 1.**  
Dane DGL dotyczące sprzedaży ELT w ramach programów lekowych

Parametr	Opakowanie	Czerwiec 2018	Lipiec 2018	Sierpień 2018
Kwota refundacji	28 x 50 mg	31 725,40 zł	78 695,47 zł	78 695,47 zł
	28 x 25 mg	10 807,84 zł	18 079,76 zł	18 079,76 zł
Liczba opakowań	28 x 50 mg	7	17	17
	28 x 25 mg	4	7	7

Według danych prezentowanych w analizie AWA Nplate 2014 [12] leczonych romiplostymem w ramach chemioterapii niestandardowej było 2 pacjentów w roku 2012, 1 pacjent w roku 2013 oraz 2 pacjentów w roku 2014 (łącznie wartość tych świadczeń wyniosła ok. 438 tys. zł) – nie odnaleziono nowszych danych dotyczących liczby pacjentów z ITP stosujących romiplostym. W grudniu 2017 roku lek ten został pozytywnie zaopiniowany do finansowania ze środków publicznych we wskazaniu ITP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [13]. Z uwagi na pojedyncze przypadki refundacji oraz jej niestandardowy tryb romiplostym nie został uwzględniony w rozpowszechnieniu preparatów stosowanych obecnie w leczeniu ITP. Założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż ewentualne uwzględnienie romiplostymu w scenariuszu istniejącym mogłoby co najwyżej zmniejszyć wydatki inkrementalne lub pozostawić je na tym samym poziomie.

### Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2018 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.2).

**Tabela 2.**  
Liczebność populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Liczba chorych z ITP	5 428
Liczba dorosłych chorych na ITP	3 976
Pacjenci nieskutecznie leczeni farmakologicznie z zachowaną śledzioną	437
Pacjenci z przeciwwskazaniami do SPL	■

### Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2018 roku (Tabela 3). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2). Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą 2,53 mln zł rocznie.

**Tabela 3.**  
**Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku**

Parametr	Wartość
<b>Koszty leków</b>	<b>2,23 mln zł</b>
Eltrombopag	0,00 mln zł
Immunoglobuliny	1,95 mln zł
Azatiopryna	0,00 mln zł
Rytuksymab	0,28 mln zł
Danazol	0,00 mln zł
Winkrystyna	0,01 mln zł
<b>Koszty podania</b>	<b>0,14 mln zł</b>
Eltrombopag	0,00 mln zł
Pozostałe leki	0,14 mln zł
<b>Koszty monitorowania terapii</b>	<b>0,16 mln zł</b>
Eltrombopag	0,00 mln zł
Pozostałe leki	0,16 mln zł
<b>Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej</b>	<b>2,53 mln zł</b>

#### 1.4. Interwencja oceniana

Eltrombopag (Revolade®) jest stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę) [1].

Wskazania do stosowania ELT obejmują leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz ciężkiej postaci nabytej niedokrwistości aplastycznej [14].

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku [14].

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi

( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, należy wykonywać raz w miesiącu [14].

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia [14].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

## 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 niepowodzeniu dotychczasowego leczenia farmakologicznego), którzy mają przeciwwskazania do SPL – scenariusz istniejący; wydatki, które związane są z refundacją ELT w populacji docelowej analizy – scenariusz nowy, a także wyznaczono wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym i istniejącym. Powyższe koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

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. Nie odnaleziono nowszych danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia w Polsce, dlatego rozpowszechnienie aktualnie refundowanych terapii określone zostało na podstawie badania PLATE, którego wyniki zaprezentowano w publikacji Zawilska 2009 [2]. Prognoza rozpowszechnienia eltrombopagu w populacji docelowej oparta została o częściowo arbitralne założenia (element testowany w analizie wrażliwości, wariant C).

Ceny jednostkowe preparatów eltrombopagu uzyskano od Zamawiającego. Ceny jednostkowe pozostałych preparatów uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia i zarządzeń Prezesa NFZ. Zestawienie źródeł danych zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Dane źródłowe uwzględnione w analizie

Parametr	Źródło
Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych opcji leczenia	Badanie PLATE [2]
Rozpowszechnienie terapii innowacyjnych	Założenia własne
Koszty	Obwieszczenie MZ [3], Zarządzenia Prezesa NFZ [4, 15–18]



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 wskazaniami rejestracyjnymi) 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 [1], 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 [19].

## 1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

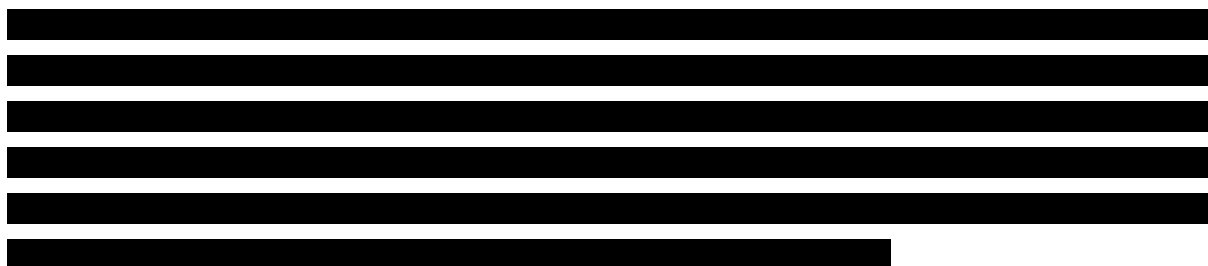
Aktualnie preparat Revolade® finansowany jest ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3),
- Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3) [3].

Substancja czynna finansowana w ramach wspomnianych programów lekowych należy do grupy limitowej: 1172.0 Eltrombopag.

W przypadku finansowania ELT w populacji docelowej analizy założono, że preparat Revolade® nadal finansowany będzie w ramach istniejącej obecnie grupy limitowej.

## 1.7. Umowa podziału ryzyka



## 2. Metodyka i dane źródłowe

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla leczenia eltrombopagiem jako dorosłych pacjentów z ITP wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne, u których przeprowadzenie SPL jest przeciwwskazane.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach horyzontu czasowego analizy, począwszy od początku 2019 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie ELT oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
4. Określono koszty terapii ELT i koszty pozostałych schematów leczenia ITP.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania ELT ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych w analizowanej populacji.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. Oszacowane dodatnie wydatki inkrementalne oznaczają dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (począwszy od A). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

### 2.2. Forma analizy

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

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [20], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. 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.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że eltrombopag będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od 1 stycznia 2019 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [21] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

ELT jest obecnie refundowany w:

- populacji dorosłych pacjentów z ITP z niepowodzeniem leczenia farmakologicznego i nieskutecznością SPL (objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l i objawami skazy krwotocznej) w ramach programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” oraz
- populacji pediatrycznej (w wieku od 1 do 18 r.ż.) z rozpoznaniem przewlekłej ITP (trwającej powyżej 12 miesięcy) z niedostateczną odpowiedzią na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów w programie lekowym B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Według danych NFZ [11] w II kwartale 2018 roku w ramach programu B.97. leczonych było 7 pacjentów, zaś w programie B.98 – 8 chorych. Dane obejmujące cały rok 2018 wskazują, że liczby te wzrosły do 62 i 40 pacjentów leczonych w PrL B.97 i B.98 ogółem w roku 2018 [22] (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

Populacja	Dane NFZ za okres	
	styczeń–czerwiec 2018*	styczeń–grudzień 2018
Dorośli leczeni w ramach PrL B.97	7	62
Dzieci leczone w ramach PrL B.98	8	40

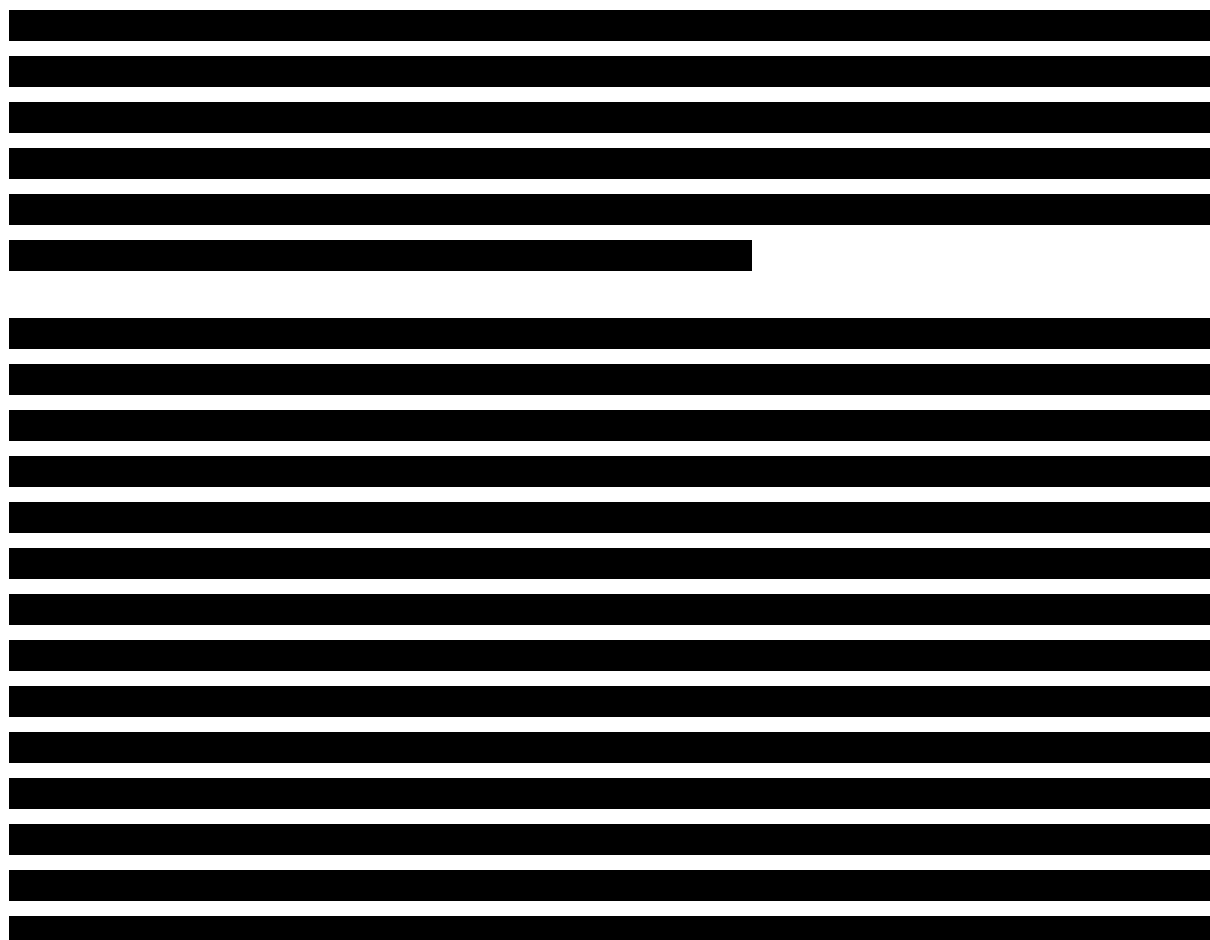
\* ELT refundowany od marca 2018

### 2.5.2. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), u których przeprowadzenie SPL jest przeciwwskazane.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek dorosłych chorych z ITP,
- odsetek pacjentów z zachowaną śledzioną, u których otrzymywane leczenie okazało się nieskuteczne,
- odsetek chorych z przeciwwskazaniami do SPL.



[Redacted text block]

W tabeli poniżej (Tabela 6) przedstawione zostały oszacowania liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020. Szczegółowe obliczenia oraz analiza źródeł danych przedstawione zostały w aneksie (rozdz. A.2).

**Tabela 6.**  
Oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020

Parametr	2019	2020	Źródło
Liczba chorych z ITP	5581	5720	Prognoza danych NFZ
Odsetek dorosłych chorych z ITP	73%		Dane NFZ
Liczba dorosłych chorych na ITP	4088	4190	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów przed splenektomią z nieskutecznym leczeniem farmakologicznym	11%		Badanie PLATE (Zawilska 2009 [2])
Pacjenci nieskutecznie leczeni farmakologicznie z zachowaną śledzioną	450	461	Obliczenia własne
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 2.5.3. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania populacja pacjentów, u których produkt leczniczy Revolade® może być zastosowany obejmuje:

- pacjentów z przewlekłą ITP, w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami),
- 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
- dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA, ang. *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych [14].

Populację pacjentów z ITP z niedostateczną odpowiedzią na leczenie oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących chorobowości ITP ogółem oraz odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie określonego na podstawie badania PLATE.

Tabela 7.  
Oszacowanie populacji – pacjenci z ITP

Populacja	Liczba pacjentów	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Drugim wskazaniem do stosowania ITP uwzględnionym w ChPL jest małopłytkowość występująca w przebiegu WZW C uniemożliwiająca rozpoczęcie lub kontynuację terapii na interferonie. W raporcie systemowym dotyczącym WZW typu C z 2014 [26] prezentowano dane dotyczące liczby chorych na WZW typu C w Polsce. Populację tę oszacowano na ok. 231 tys. osób. Autorzy publikacji Treliński 2011 [27] oraz Wrotkowska 2011 [28] wskazują, że małopłytkowość występuje u 10–45% chorych na WZW C. W poniższych oszacowaniach przyjęto upraszczająco, że małopłytkowość w stopniu powodującym uniemożliwienie leczenia interferonami występuje u 10% chorych na WZW C.

**Tabela 8.**  
**Oszacowanie populacji – pacjenci z małopłytkowością występującą w przebiegu WZW C**

Populacja	Liczba pacjentów	Źródło danych
<b>Chorobowość WZW C w Polsce</b>	231 000	Raport systemowy [26]
<b>Częstość występowania małopłytkowości u chorych na WZW C</b>	10–45%	Treliński 2011 [27], Wrotkowska 2011 [28]
<b>Liczba dorosłych pacjentów z małopłytkowością występującą w przebiegu WZW C i uniemożliwiająca leczenie interferonami</b>	23 100	-

Ostatnim wskazaniem do leczenia ELT jest nabyta ciężka postać niedokrwistości aplastycznej. Wskazanie to dotyczy pacjentów opornych na leczenie lub pacjentów, którzy nie są kwalifikują się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych w II linii leczenia. Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w opracowaniu AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ELT ze środków publicznych we wskazaniu nabyta ciężka postać niedokrwistości aplastycznej: „Biorąc pod uwagę skuteczność leczenia można szacować (brak jest dokładnych danych w piśmiennictwie), że w populacji <18 r.ż. 0,5/milion/rok może wymagać leczenia eltrombopagiem, natomiast w populacji >18 r.ż. – około 1,2/milion na rok”, co przekłada się na wielkość populacji oszacowaną na 46 osób.

**Tabela 9.**  
**Oszacowanie populacji – pacjenci z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej**

Populacja	Liczba pacjentów	Źródło danych
<b>Populacja Polski</b>	38 433 558	Opracowanie AOTMiT [29]
	ok. 1,2 / mln os. / rok	
<b>Chorzy wymagający leczenia ELT*</b>	46	

\* wariant maksymalny oszacowań AOTMiT

Populację obejmującą wszystkich pacjentów ze wskazaniami do stosowania ELT oszacowano na 23 960 osób w tym 814 chorych na ITP, 23 100 chorych na WZW C, u których wystąpiła małopłytkowość oraz 46 pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania ELT – podsumowanie**

Populacja	Liczba pacjentów
<b>ITP</b>	■
<b>Małopłytkowość w przebiegu WZW C</b>	23 100
<b>Nabyta ciężka postać niedokrwistości aplastycznej</b>	46
<b>Razem</b>	23 960

## 2.6. Rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej

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

Odnaleziono dwie publikacje, w której opisano rozpowszechnienie agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) w populacji pacjentów z ITP. W badaniu Palandri 2016 [24] badano wpływ wprowadzenia nowych leków stosowanych w ITP na odsetek pacjentów ze splenektomią. Rozpowszechnienie analizowanych interwencji przedstawiono w okresach dziesięcioletnich, co uniemożliwia przełożenie wyników badania na cele prognozowania w horyzoncie czasowym niniejszej analizy. W populacji pacjentów stosujących leczenie II linii rozpowszechnienie TPO-RA wynosiło 3% w latach 2000–2009 i nie zmieniło się w kolejnym pięcioleciu. W populacji pacjentów z leczeniem III linii rozpowszechnienie TPO-RA wynosiło 4% w latach 1990–1999, 6% w latach 2000–2009 i 32% w latach 2010–2015.

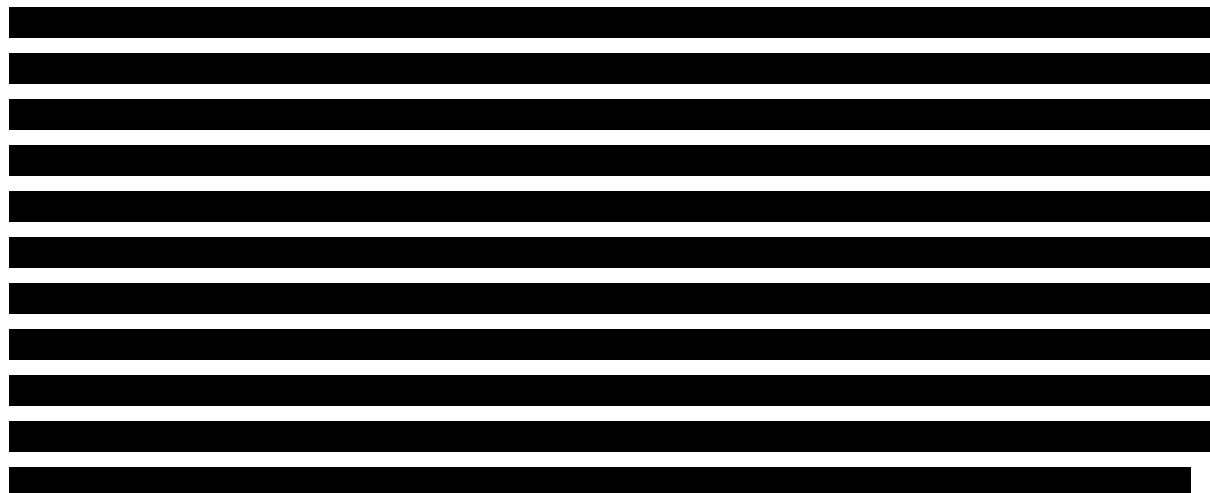
Drugim badaniem odnalezionym w analizie jest badanie Moulis 2015 [30], w którym oceniono rozpowszechnienie leków niekortykosteroidowych u pacjentów w czasie do roku od diagnozy choroby. Ze względu na odmienność definicji populacji docelowej w niniejszej analizie (pacjenci z opornością na terapię pierwszoliniową, którą w większości w Polsce stanowi terapia GKS), dane z omawianego badania przedstawiono jedynie poglądowo. Zgodnie z wynikami badania, rozpowszechnienie TPO-RA w populacji pacjentów niestosujących GKS wynosi 16,8%, zaś TPO-RA były stosowane jako terapia pierwszej linii u 6,3% pacjentów. Najprawdopodobniej rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej będzie wyższe od raportowanego w omawianym badaniu.

W tej sytuacji rozpowszechnienie ELT 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 prawdopodobnie ograniczone wysokością całkowitych kontraktów świadczeniodawców środki na terapię mogą wiązać się z ograniczaniem zastosowania terapii tylko do najbardziej potrzebujących pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] 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. Słuszność powyższego rozumowania potwierdzają dane ze sprawozdania z działalności NFZ [11], według których w II kwartale 2018 w PrL B.97 leczonych było 7 osób. Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w analizie BIA z 2014 roku [31] grupa osób leczonych obecnie (po 4 miesiącach obowiązywania programu) w ramach PrL B.97 stanowi niewielki odsetek pacjentów z populacji oszacowanej dla tego programu. Jak wcześniej wspomniano wiąże się to z tym, że



początkowa dynamika zużycia leku objętego refundacją w nowym wskazaniu zaburzana jest przez dodatkowe czynniki, przede wszystkim opóźnienia związane z zawieraniem umów przez szpitale. Wydaje się zatem, że przyjęcie dodatkowych założeń opisanych poniżej stanowi najbardziej realistyczne odzwierciedlenie rozpowszechnienia ELT w pierwszych latach po ewentualnym rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją.



Ze względu na znaczny poziom niepewności w zakresie oceny rozpowszechnienia ELT w populacji docelowej, w obliczeniach zdecydowano się posłużyć odsetkiem pacjentolat dla określenia zużycia ELT. To uproszczenie wiąże się z 1 krokiem oszacowań (odsetek pacjentolat przypadających na leczenie ELT), podczas gdy szacowanie oparte ściśle na liczbie pacjentów wymagałoby dodatkowo wprowadzenia parametrów opisujących tempo włączania pacjentów w ciągły rok kalendarzowy oraz parametrów opisujących wyłączenie pacjentów z leczenia.

**Tabela 11.**  
**Prognozowane rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej**

Wersja obliczeń	Odniesienie	2019	2020
<b>Analiza podstawowa</b>	Pacjenci	██████	██████
	Pacjentolata	██	██
<b>Analiza wrażliwości (wariant C, maksymalne rozpowszechnienie ELT)</b>	Pacjenci	██████	██████
	Pacjentolata	██	██

## 2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania ankietowego PLATE [2] przeprowadzonego w 42 ośrodkach hematologicznych w Polsce w okresie październik 2007 – wrzesień 2008. W ramach II linii leczenia stosowano danazol, leki immunosupresyjne (azatioprynę i mykofenolan mofetylu), IVIg, alkaloidy vinca (winkrystynę), rytuksymab oraz surowicę anti-D.

**Tabela 12.**  
**Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w ramach II linii leczenia na podst. badania PLATE**

Schemat	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Immunoglobuliny	174	20,8%
Leki immunosupresyjne: azatiopryna	221	26,6%
Leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetylu*	2	-
Rytuksymab	27	3,2%
Danazol	320	38,2%
Winkrystyna	94	11,2%
Surowica anty-D	13	-
<b>Razem</b>	<b>838**</b>	<b>100,0%</b>

\* w obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci leczeni z zastosowaniem leków immunosupresyjnych otrzymują azatioprynę;  
\*\* wartość nie uwzględnia 13 pacjentów leczonych z zastosowaniem surowicy anty-D

W scenariuszu istniejącym analizie nie uwzględniono stosowania surowicy anty-D, gdyż w badaniu wskazano ich stosowanie jedynie w ramach badań klinicznych. Dodatkowo, ze względu na znikome rozpowszechnienie mykofenolanu mofetylu, w analizie jego udziały wliczono do udziałów drugiego z wymienionych leków immunosupresyjnych – azatiopryny.

W analizie przyjęto, że wszystkie obecnie stosowane interwencje będą zastępowane proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku. Brak jest przesłanek wskazujących na inny sposób zastępowania interwencji przez ELT.

Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia analizowanych interwencji przedstawiono poniżej.

**Tabela 13.**  
**Prognozowane rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych po niepowodzeniu I linii leczenia**

Schemat	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Eltrombopag	0%	30%
Immunoglobuliny	21%	15%
Leki immunosupresyjne: azatiopryna	27%	19%
Rytuksymab	3%	2%
Danazol	38%	27%
Winkrystyna	11%	8%
<b>Razem</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## 2.8. Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu zostało ustalone analogicznie, jak w poprzedniej wersji analizy na podstawie danych niepublikowanych z badania RAISE [32].

W ramach analizy wrażliwości testowano wielkość dawki dziennej ELT przyjętej na poziomie dawki DDD określonej w indeksie WHO [33] (wariant D).

Schematy dawkowania aktualnie stosowanych leków oparto algorytmy leczenia przedstawione w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [34], charakterystyk produktu leczniczego, dawki DDD, polskie i międzynarodowe wytyczne odnośnie postępowania w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [35, 36]. Wykorzystano ponadto dane prezentowane w przewodniku dla pacjentów zamieszczonym na stronach internetowych *The Scripps Research Institute* [37]. W analizie przyjęto, że pacjent leczony z zastosowaniem danej interwencji w określonym roku kalendarzowym stosuje ją w takim zakresie, na jaki wskazywały dostępne źródła danych. W analizie przyjęto konserwatywnie, że pacjenci otrzymują tylko jedną linię leczenia / rok. W rzeczywistości pacjenci z populacji docelowej mogą być leczeni więcej niż jedną terapią w danym roku. W szczególności u pacjentów leczonych z zastosowaniem IVIg odpowiedź jest zazwyczaj krótkotrwała, a parametry krwi wracają to poziomowi sprzed terapii po kilku lub kilkunastu tygodniach od zakończenia leczenia [35, 36].

Szczegółowy opis danych kosztowych oraz danych dotyczących czasu trwania terapii / liczby cykli leczenia przedstawiono w rozdz. A.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących dawkowania zastosowanych w analizie.

**Tabela 14.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Substancja	Dawka na podanie	Liczba podań	Zalecany czas trwania terapii	Średni czas trwania terapii uwzględniony w obliczeniach
Eltrombopag	██████	1 x dziennie	Do utraty odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych	365 dni
IVIg	143,76 g*	1	W zależności od zastosowanego schematu podawania 1–2 lub 5 dni	1 cykl (2 dni)
RTX	678,75 mg**	4	4 tygodnie	1 cykl (4 tygodnie)
Danazol	200 mg	3 x dziennie	Do utraty odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych	117 dni
Azatiopryna	150 mg	1 x dziennie	Do utraty odpowiedzi na leczenie (nie krócej niż 4 miesiące) lub do wystąpienia działań niepożądanych	133 dni
Winkrystyna	6 mg***	4	W zależności od zastosowanego schematu dawkowania 3–6 tygodni	1 cykl (4 tygodnie)

\* zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej średnia masa ciała pacjentów to 71,88 kg

\*\* zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej średnia powierzchnia ciała pacjentów to 1,81 m<sup>2</sup>

\*\*\* dawka ca kowita

## 2.9. Koszty

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

### 2.9.1. Eltrombopag

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 15, Tabela 16). W analizie uwzględniano umowę podziału ryzyka w zaproponowanym przez Zamawiającego kształcie (rozdział 1.7).

**Tabela 15.**  
Eltrombopag – charakterystyka i koszt opakowań

RSS	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Koszt 1 mg
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	██████████	██████████

**Tabela 16.**  
Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii

RSS	Dawka	Koszt dawki	Liczba dawek na rok	Koszt roczny
Nieuwzględniony	██████████	██████████	█	██████████
██████████	██████████	██████████	█	██████████

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 2.9.2).

### 2.9.2. Pozostałe opcje terapeutyczne

Koszty leków stosowanych podczas terapii poszczególnymi refundowanymi preparatami wraz z czasem trwania leczenia, jakiego dotyczą zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 17). Dodatkowo podanie IVIg wiąże się z rozliczeniem u pacjenta świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin*, którego koszt określono na 270,00 zł, natomiast dożylnie wlewy RTX oraz winkrystyny podawane są w ramach hospitalizacji

hematologiczna u dorosłych wycenionej na 648,96 zł. Założono, że pozostałe preparaty są wydawane pacjentom podczas wizyt związanych monitorowaniem leczenia (patrz rozdz. 2.9.3).

**Tabela 17.**  
**Roczne koszty leków implementowane w analizie wpływ na budżet**

Terapia	Koszty z RSS		Koszty bez RSS	
	NFZ	NFZ + pacjenci	NFZ	NFZ + pacjenci
<b>IVIg</b>		27 988,63 zł		
<b>Azatiopryna</b>	11,49 zł	40,98 zł	208,08 zł	237,57 zł
<b>Rytuksymab (RTX)</b>		25 829,39 zł		34 850,55 zł
<b>Danazol</b>	11,68 zł	24,18 zł	389,33 zł	401,82 zł
<b>Winkrystyna</b>		150,58 zł		159,77 zł

W analizie założono, że RTX będzie finansowany w populacji docelowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brak jest jednoznacznych danych o refundacji RTX w ramach takiego trybu finansowania, jednak w czasie przeprowadzenia niniejszej analizy AOTM pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w ITP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [10]. Koszt RTX określono na podstawie z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 [3].

### 2.9.3. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

Charakter i liczba świadczeń realizowanych w związku z prowadzeniem terapii w programie lekowym leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów z populacji docelowej określone zostały na podstawie zapisów programu lekowego finansowanego u pacjentów z ITP po nieskutecznej SPL [38].

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.

Częstość wizyt 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/ $\mu$ l krwi) możliwe jest zredukowanie wizyt do 1 konsultacji na miesiąc. W okresie czasowego przerwania leczenia badania przeprowadzane są 2 razy w tygodniu przez 4 tygodnie.

Na potrzeby analizy przyjęto, że w pierwszym cyklu leczenia pacjent odbywa 4 konsultacje, następnie realizowane są one co 4 tygodnie.

W przypadku pacjentów stosujących aktualnie dostępne opcje leczenia liczbę wizyt przypadających na miesiąc terapii ustalono na poziomie 1 wizyty na 4 tygodnie (w przybliżeniu na miesiąc) na podstawie częstości monitorowania leczenia przyjętego w analizie wpływu na system ochrony zdrowia „Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii” [31]. Za autorami ww. analizy 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).

Cenę punktu świadczenia specjalistycznego 1-go typu określono na 1,08 zł zgodnie z wyceną punktu dla świadczeń w zakresie hematologii za rok 2018 na podstawie umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami (dane z dnia 02.07.2018).

Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w obliczeniach wydatków związanych ze świadczeniami programu lekowego zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego**

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt porady
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1,08 zł	35,72 zł

Roczny koszt monitorowania zastępowanych terapii został obliczony jako iloczyn liczby wizyt diagnostycznych w ciągu roku i jednostkowego kosztu porady specjalistycznej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Roczny koszt monitorowania – podsumowanie**

Terapia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt świadczeń
<b>Aktualnie refundowane terapie</b>	13*	463,32 zł
<b>Eltrombopag</b>	16**	1 730,56 zł

\* 1 wizyta / 4 tygodnie

\*\* 4 wizyty w pierwszym cyklu leczenia, następnie 1 wizyta / cykl (przy założeniu 4-tygodniowego cyklu leczenia)

## 2.10. Analiza wrażliwości

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

- oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1 i A2),
- wzrost liczebności populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym (wariant B),
- rozpowszechnienia eltrombopagu (wariant C),
- dawkowanie eltrombopagu (wariant D),
- długość terapii z zastosowaniem IVIg (wariant E).

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. Wyniki analizy

#### 3.1. Populacja docelowa

##### 3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

##### 3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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




## 3.2. Scenariusz istniejący

### 3.2.1. Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS


Tabela 22.  
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<b>Koszty leków, w tym</b>		
ELT		
IVIg		
AZA		
RTX		
Danazol		
Winkrystyna		
<b>Koszty podania, w tym:</b>		
ELT		
Pozostałe		
<b>Koszty monitorowania, w tym:</b>		
ELT		
Pozostałe		
<b>Wydatki całkowite</b>		

### 3.2.2. Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS

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

Tabela 23.  
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<b>Koszty leków, w tym</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT	[REDACTED]	[REDACTED]
IVIg	[REDACTED]	[REDACTED]
AZA	[REDACTED]	[REDACTED]
RTX	[REDACTED]	[REDACTED]
Danazol	[REDACTED]	[REDACTED]
Winkrystyna	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty podania, w tym:</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty monitorowania, w tym:</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki całkowite</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3. Scenariusz nowy

#### 3.3.1. Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

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





Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<b>Koszty monitorowania, w tym:</b>		
ELT		
Pozostałe		
<b>Wydatki całkowite</b>		

### 3.4.2. Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS


Tabela 27.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<b>Koszty leków, w tym</b>		
ELT		
IVIg		
AZA		
RTX		
Danazol		
Winkrystyna		
<b>Koszty podania, w tym:</b>		
ELT		
Pozostałe		
<b>Koszty monitorowania, w tym:</b>		
ELT		
Pozostałe		
<b>Wydatki całkowite</b>		

### 3.5. Podsumowanie

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

**Tabela 28.**  
**Podsumowanie wyników analizy**

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<b>Liczebność populacji pacjentów stosujących ELT</b>		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
<b>Liczebność populacji docelowej</b>		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
<b>Wydatki płatnika publicznego</b>		
Scenariusz aktualny (z uwzględnieniem RSS)	■	■
Scenariusz aktualny (bez uwzględnienia RSS)	■	■
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)	■	■
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)	■	■
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)	■	■
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)	■	■

## 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Eltrombopag (Revolade®) podawany jest w formie pacjentom w formie doustnej. Podawanie ELT nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie ELT nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Eltrombopag finansowany jest aktualnie ze środków publicznych u pacjentów z ITP po nieskutecznym zabiegu splenektomii. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania eltrombopagu ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie ITP będą w stanie prowadzić również terapię ELT w analizowanej populacji docelowej.

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

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu eltrombopagu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie ELT w populacji pacjentów z ITP oporną na leczenie farmakologiczne.

**Tabela 29.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano podgrup w zakresie populacji docelowej.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup pacjentów.

<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	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.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	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.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	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.
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w obwieszczeniu o refundacji leków.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Umożliwienie dostępu do najnowszych i najbardziej bezpiecznych metod leczenia w kontekście praw człowieka i pacjenta należy oceniać pozytywnie.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Udowodniona wysoka efektywność eltrombopagu pozwala mieć nadzieję, że znaczna część pacjentów, którzy nie odpowiadają na aktualnie dostępne opcje terapeutyczne będzie mogła osiągnąć pożądaną efekt terapeutyczny, co doprowadzi do zwiększenia satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii lub mniejsza ze względu na brak występowania działań niepożądanych, które mogą stygmatyzować pacjentów np. opuchlizna przy glikokortykosteroidach.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii lub mniejsza (brak konieczności podawania czynników krwi, nieakceptowanych przez część pacjentów ze względów religijnych).
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona lub mniejsza (ze względu na doustną drogę podawania) niż dla dziś stosowanych metod
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Identyczna jak obecnie stosowanych terapiach
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Identyczna jak obecnie stosowanych terapiach



## 5. Podsumowanie

### Populacja

[Redacted content]

### Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

### Scenariusz istniejący

[Redacted content]

### Scenariusz nowy

[Redacted content]

[Redacted text block]

### Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji o wprowadzeniu refundacji eltrombopagu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie ITP w populacji docelowej. Podkreślenia wymaga fakt, że wskazanie rejestracyjne eltrombopagu dotyczy choroby rzadkiej. W przypadku chorób rzadkich nowoczesna terapia obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów ze względu na znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków, które przekładają się na niewielką populację pacjentów, u których leczenie może być zastosowane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Komentując wyniki niniejszego analizy, należy odnieść się do aktualnej sytuacji na rynku leków stosowanych w ITP w Polsce. Aktualnie eltrombopag finansowany jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. W przypadku, gdy u pacjenta zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, staje on przed brakiem alternatywnych, skutecznych interwencji. Obecnie u tych pacjentów lekarze zmuszeni są do opracowania indywidualnych schematów postępowania. Ograniczona skuteczność dostępnych opcji leczenia, stosowanych często poza wskazaniami (zwykle więc bez wiarygodnie udokumentowanej efektywności w analizowanym wskazaniu) dodatkowo komplikuje próby przewidzenia działania takiej terapii. 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.

## 7. Ograniczenia

- Chorobowość ITP w Polsce określono na podstawie danych NFZ prezentowanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3, w związku z czym mogą one nie doszacować rzeczywistej skali rozpowszechnienia ITP w Polsce (ze względu szeroki zakres objawów i trudności diagnostyczne). Jedynym innym odnalezionym źródłem danych w tym zakresie jest badanie PLATE przeprowadzone w latach 2007–2008. Wydaje się jednak, że dane z tego badania uległy dezaktualizacji, zaś w analizie wykorzystano najbardziej aktualne dostępne dane.
- Pozostałe parametry wykorzystane podczas oszacowania populacji docelowej (tj. odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych, częstość wykonywania SPL) pochodzą z publikacji Zawilska 2009 (badanie PLATE). Odsetki te dotyczą najprawdopodobniej pacjentów ogółem (nie tylko dorosłych), co potencjalnie może zaburzać przeprowadzone oszacowanie liczebność populacji docelowej, z uwagi na z reguły krótkotrwały przebieg ITP w populacji pediatrycznej i zdecydowanie wyższy odsetek samoistnych remisji niż wśród pacjentów dorosłych (w co najmniej dwóch trzecich przypadków ITP u dzieci obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy [39]), niższą częstość wykonywanych splenektomii [40] oraz wyższe odsetki długotrwałych odpowiedzi na leczenie farmakologiczne u dzieci. Nie odnaleziono jednak innych danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń populacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia farmakologicznego i przeciwwskazaniami do SPL.

[REDACTED]

- 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. [REDACTED]

[REDACTED]

- 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 PLATE opublikowanego w 2009 roku. W związku z tym rzeczywiste udziały poszczególnych sposobów leczenia w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie.
- 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, 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 jest obarczone znaczną niepewnością. 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 rozróżniano drugiej i kolejnych linii terapii, nie rozróżniano dodatkowo pacjentów stosujących interwencje aktualnie finansowane ze środków publicznych ze względu na etap terapii. Koszty terapii aktualnie finansowanych określono przy założeniu, że jeden pacjent przyjmuje jedną terapię w ciągu roku. Założenie to najprawdopodobniej nie jest spełnione w rzeczywistości. W świetle dostępności danych wydaje się jednak, że dokładniejsze modelowanie doprowadziłoby do uwzględnienia w obliczeniach znacznego poziomu niepewności i przyjęcia wielu dodatkowych arbitralnych założeń.
- W analizie nie uwzględniono wydatków na leczenie działań niepożądanych, wydatków związanych z krwawieniami oraz wydatków związanych z leczeniem ratunkowym. 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 [41], takie uproszczenie należy uznać za założenie konserwatywne.
- Dawkowanie aktualnie stosowanych terapii określono zgodnie z wytycznymi leczenia ITP [35, 36], podręcznika pod redakcją prof. Szczeklika [34] oraz odnalezionymi publikacjami [37, 42]. W kwestii czasu trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych posiłowano się dodatkowo badaniem ankietowym Sequence 2009. W rzeczywistości dawki i schematy leczenia dla większości leków z uwzględnionych w analizie są dobierane indywidualnie, zaś długość terapii dla większości stosowanych leków zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto u części pacjentów leczenie może być stosowane przewlekłe

w celu zachowania efektu terapeutycznego, co wiąże się ze znacznym wzrostem kosztów terapii (w szczególności w przypadku cyklicznego stosowania IVIg). W analizie konserwatywnie pominięto możliwość przewlekłej kontynuacji terapii.

- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [3] obowiązującego od listopada 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ [4, 15–18]. 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.

## 8. Dyskusja

Eltrombopag jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Aktualnie finansowany jest w Polsce w subpopulacji pacjentów z nieskutecznym zabiegiem splenektomii. Podmiot Odpowiedzialny ubiega się o rozszerzenie wskazań refundowanych o pacjentów z nieskutecznym leczeniem ITP z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia SPL.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie rozpowszechnienia ELT w populacji docelowej. W dwóch publikacjach omawiających analizowane zagadnienie (Palandri 2016 [24], Moulis 2015 [30]) prezentacja wyników i sposób analizy nie pozwoliły na bezpośrednie przełożenie raportowanych wartości na rozpowszechnienie ELT w populacji docelowej niniejszej analizy. Niemniej jednak w obu doniesieniach rozpowszechnienie leków z grupy TPO-RA było znacząco mniejsze, niż uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

W analizie klinicznej wykazano wysoką skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu. [41] Lek jest uznawany powszechnie za terapię innowacyjną w grupie, w której dotychczas nie istniało leczenie celowane. Z tego powodu prawdopodobnym jest, że 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 populacji docelowej określono na poziomie 30% (pacjento-lata), co w horyzoncie analizy odpowiadać powinno ok. 50% pacjentów z populacji docelowej. Zmienność tego parametru testowano w analizie wrażliwości.

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 [43].

Uzasadnienie wysokich kosztów terapii wesprzeć 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 [43].

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 niesie ze sobą realną szansę dla osób chorych na ITP. Niebudząca zastrzeżeń skuteczność leku wykazana w badaniach klinicznych



pozwała 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.

## 9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z przeciwwskazaniami do splenektomii. HTA Consulting 2018.
2. Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 40(4):843–849.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r](#) (28.11.2018).
4. Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html> (12.9.2018).
5. AOTM. (2012) 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. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/AWA/074\\_AWA\\_DS\\_433\\_11\\_REVOLADE\\_ITP\\_2012.09.20.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AWA/074_AWA_DS_433_11_REVOLADE_ITP_2012.09.20.pdf).
6. 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.
7. AOTM. (2012) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym) 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. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/AWA/078\\_AWA\\_12\\_4351\\_2\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/AWA/078_AWA_12_4351_2_Nplate.pdf).
8. 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). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/REK/RP\\_83\\_2012\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_83_2012_Nplate.pdf).
9. Opinia Rady Przejrzystości nr 398/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nplate (romiplstym) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/182/ORP/U\\_49\\_546\\_opinia\\_398\\_Nplate\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/ORP/U_49_546_opinia_398_Nplate_RDTL.pdf).
10. Opinia nr 40/2018 z dnia 11 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT 2018 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/167/REK/Rdtl\\_40\\_2018\\_MabThera.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/167/REK/Rdtl_40_2018_MabThera.pdf).
11. Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-212018iii,6465.html> (20.9.2018).
12. (2014) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)” - analiza weryfikacyjna.
13. Opinia nr 4/2017 z dnia 31 października 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag), tabletki á 50 mg, we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/138/REK/Rdtl\\_04\\_2017\\_Revolade\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/138/REK/Rdtl_04_2017_Revolade_MKP.pdf) (9.8.2018).



33. Indeks ATC/DDD. WHO 2018. Dostęp: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B02BX&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02BX&showdescription=no).
34. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne : podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Kraków 2005.
35. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, Windyga J, Łętowska M, Mital A, Klukowska A. (2010) Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 120(Suppl):
36. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, i in. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115(2):168–186.
37. The Mcmillan Laboratory. A Guide for Patients: Adult Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Treatment of Refractory ITP Patients. Dostęp: [https://www.scripps.edu/mcmillan/refractory\\_treatment.html](https://www.scripps.edu/mcmillan/refractory_treatment.html) (21.9.2018).
38. Program lekowy B.97. Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3). Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> (18.9.2018).
39. Krystyna Zawilska. (2011) Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny. *Postępy Nauk Medycznych XXIV(7)*:577–584.
40. Jerzy Windyga. ITP. Przygotowanie do zabiegu i opieka nad pacjentem po splenektomii. Warszawa.
41. ██████████ Analiza kliniczna. Eltrombopag (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z przeciwwskazaniami do splenektomii. HTA Consulting 2018.
42. Stasi R, Provan D. (2004) Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin. Proc.* 79(4):504–522.
43. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. (2007) Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 23(1):36–42.
44. Ekstrand C, Linder M, Cherif H, Kieler H, Bahmanyar S. (2016) Increased susceptibility to infections before the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 14(4):807–814.
45. Michel M, Suzan F, Adoue D, Bordessoule D, Marolleau J-P, Viallard J-F, Godeau B. (2015) Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. *Br. J. Haematol.* 170(2):218–222.
46. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 124(22):3308–3315.
47. Galdarossa M, Vianello F, Tezza F, Allemand E, Treleani M, Scarparo P, Fabris F. (2012) Epidemiology of primary and secondary thrombocytopenia: first analysis of an administrative database in a major Italian institution. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 23(4):271–277.
48. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. (2009) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur. J. Haematol.* 83(2):83–89.
49. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. (2009) Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 145(2):235–244.
50. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA, Northern Region Haematology Group. (2003) Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 122(6):966–974.
51. Frederiksen H, Schmidt K. (1999) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94(3):909–913.
52. McMillan R. (1997) Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 126(4):307–314.
53. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. (2012) Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am. J. Hematol.* 87(9):848–852.
54. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. (2011) Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther* 28(12):1096–1104.
55. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. (2008) Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J. Thromb. Haemost.* 6(4):711–712; author reply 713.
56. Segal JB, Powe NR. (2006) Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J. Thromb. Haemost.* 4(11):2377–2383.
57. Deitz AC, Laurent SAS, Kobayashi MG, Hall SA, Feudjo-Tepie MA. (2006) Prevalence Estimate of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in the United States. *Blood* 108(11):3955–3955.
58. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. (2003) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 120(4):574–596.

59. Terrell DR, Johnson KK, Vesely SK, George JN. (2005) Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood* 105(3):1368–1369.
60. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: "Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3) - analiza weryfikacyjna.
61. (2009) Leczenie małopłytkowości samoistnej. Raport dla firmy HTA Consulting przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o.o.
62. Radkowiak D, Zychowicz A, Lasek A, Wysocki M, Major P, Pędziwiatr M, Budzyński P, Kulawik J, Budzyński A. (2018) 20 years' experience with laparoscopic splenectomy. Single center outcomes of a cohort study of 500 cases. *Int J Surg* 52:285–292.

## 10. Spis elementów

### 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Dane DGL dotyczące sprzedaży ELT w ramach programów lekowych .....	13
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2018 roku .....	14
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku .....	15
Tabela 4.	Dane źródłowe uwzględnione w analizie .....	16
Tabela 5.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	20
Tabela 6.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020 .....	21
Tabela 7.	Oszacowanie populacji – pacjenci z ITP .....	22
Tabela 8.	Oszacowanie populacji – pacjenci z małopłytkowością występującą w przebiegu WZW C .....	23
Tabela 9.	Oszacowanie populacji – pacjenci z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej .....	23
Tabela 10.	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania ELT – podsumowanie .....	23
Tabela 11.	Prognozowane rozpowszechnienie eltrombopagu w populacji docelowej .....	25
Tabela 12.	Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w ramach II linii leczenia na podst. badania PLATE .....	26
Tabela 13.	Prognozowane rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych po niepowodzeniu I linii leczenia .....	26
Tabela 14.	Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej .....	27
Tabela 15.	Eltrombopag – charakterystyka i koszt opakowań .....	28
Tabela 16.	Eltrombopag – oszacowany roczny koszt terapii .....	28
Tabela 17.	Roczne koszty leków implementowane w analizie wpływ na budżet .....	29
Tabela 18.	Koszt jednostkowe świadczeń w ramach programu lekowego .....	30
Tabela 19.	Roczny koszt monitorowania – podsumowanie .....	30
Tabela 20.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019–2020 – scenariusz istniejący .....	32
Tabela 21.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019–2020 – scenariusz nowy .....	32
Tabela 22.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS .....	33
Tabela 23.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS .....	34
Tabela 24.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS .....	35
Tabela 25.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS .....	35
Tabela 26.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS .....	36
Tabela 27.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS .....	37
Tabela 28.	Podsumowanie wyników analizy .....	38
Tabela 29.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych .....	39
Tabela 30.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet .....	56
Tabela 31.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	58
Tabela 32.	Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka .....	58
Tabela 33.	Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka .....	59

Tabela 34.	Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka .....	60
Tabela 35.	Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka .....	60
Tabela 36.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – roczne współczynniki zapadalności w populacji osób dorosłych .....	62
Tabela 37.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – współczynniki chorobowości w populacji osób dorosłych .....	63
Tabela 38.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10 D69.3) – dane NFZ .....	66
Tabela 39.	Oszacowanie odsetka dorosłych pacjentów z ITP na podst. danych NFZ (AWA Revolade 2017 [61]) .....	67
Tabela 40.	Odsetek dorosłych chorych z ITP wyznaczony na podstawie danych literaturowych .....	67
Tabela 41.	Liczba SPL we wskazaniu D69.3 Samoistna plamica małopłytkowa w ramach grupy G42 .....	69
Tabela 42.	Częstość wykonywania SPL po refundacji ELT w populacji pacjentów przed SPL .....	70
Tabela 43.	Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – analiza podstawowa .....	70
Tabela 44.	Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ELT – analiza wrażliwości .....	71
Tabela 45.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed .....	71
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska .....	72
Tabela 47.	Źródła danych kosztowych .....	72
Tabela 48.	Immunoglobuliny – dawkowanie .....	73
Tabela 49.	Immunoglobuliny – koszty terapii / cykl .....	74
Tabela 50.	Rytuksymab – dawkowanie .....	74
Tabela 51.	Rytuksymab – koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku .....	75
Tabela 52.	Rytuksymab – koszt leku .....	75
Tabela 53.	Rytuksymab – koszty terapii .....	75
Tabela 54.	Danazol – koszty terapii .....	76
Tabela 55.	Azatiopryna – koszty terapii .....	77
Tabela 56.	Winkrystyna – koszty leku .....	77
Tabela 57.	Winkrystyna – koszty terapii .....	78

## 10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba splenektomii wykonywanych w ITP na podst. doświadczeń Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie .....	68
-----------	---	----

## 11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

**Tabela 30.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet**

Wymaganie	Rozdział
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w grudniu 2018 roku [3]
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.5.3
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.1
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.2
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.2.4, Tabela 44
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.1.5, 1.6, 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik k do analizy
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4



Wymaganie	Rozdział
<p>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.</p>	<p>Analiza została przeprowadzona na podst. oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)</p>
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <p>Rozdz. 3.2, 3.3, 3.4</p>
<p>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.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>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</p>	<p>Rozdz. 1.6</p>
<p>3. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</p>	<p>Rozdz. 9</p>
<p>4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</p>	

## Aneks A.

### A.1. Analiza wrażliwości

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

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

**Tabela 31.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2019	2020	
Oszacowanie populacji docelowej	Wariant A0	■	■	Rozdz. A.2.4
	Wariant A1	■	■	
	Wariant A2	■	■	
Wzrost liczebności populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym	Wariant B0		■	Rozdz. 2.5.2
	Wariant B1	■	■	
Rozpowszechnienie ELT (pacjentolata)	Wariant C0		■	Rozdz. 2.6
	Wariant C1		■	
Dawkowanie ELT	Wariant D0	■		Rozdz. 2.8
	Wariant D1	50,0 mg / d (DDD)		
Długość terapii z zastosowaniem IVIg	Wariant E0	1 cykl		Rozdz. A.3, str. 73
	Wariant E1	2 cykle		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

#### A.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

**Tabela 32.**  
Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ELT	■	■
	Wydatki całkowite	■	■

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant A1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Tabela 33.  
**Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka**

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

## A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Tabela 34.

Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Tabela 35.

Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na terapię ELT	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

### A.1.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### A.2. Populacja docelowa

Populacją docelową dla programu lekowego są pacjenci z oporną postacią małopłytkowości z przeciwwskazaniami do SPL. [Redacted text]

[Redacted text block]

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej dla eltrombopagu uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek dorosłych chorych z ITP,
- odsetek leczonych pacjentów z zachowaną śledzioną, którzy nie uzyskali dostatecznej odpowiedzi na otrzymywane leczenie farmakologiczne,

[Redacted text block]

## A.2.1. Źródła danych

Przeszukano bazy informacji medycznych w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej (patrz rozdz. 2.5). Poszukiwano głównie danych o chorobowości ITP, analizie poddano również parametry zapadalności (strategie wyszukiwania zamieszczono w rozdz. A.2.5). W przeszukaniu uwzględniono publikacje wtórne, które następnie zostały wyłączone z analizy po uprzedniej analizie referencji. Finalnie wynikiem przeprowadzonego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) oraz GBL było odnalezienie 14 publikacji [2, 44–56].

Przeprowadzono również wyszukiwanie innych możliwych źródeł danych, w wyniku którego zidentyfikowano jedną dodatkową publikację zawierającą dane epidemiologiczne ITP [57]. Ponadto analizie poddano analizy weryfikacyjne dotyczące analizowanego wskazania opublikowane na stronie AOTMiT.

## A.2.2. Analiza danych

### A.2.2.1 Zapadalność

Zebrane dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności ITP zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36.**  
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – roczne współczynniki zapadalności w populacji osób dorosłych

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób
<b>Ekstrand 2016 [44]</b>	Analiza baz danych NPR i PDR – odpowiednio <i>National Patient Register</i> oraz <i>National Prescribed Drug Register</i> (2006–2012), Szwecja	Pacjenci w wieku 18 lat i więcej z przewlekłą ITP (u których zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	2,30
<b>Michel 2015 [45]</b>	Analiza bazy danych PMSI – <i>Program of Medicalization of Information Systems</i> (2009–2012); Francja	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej hospitalizowani z powodu ITP (u których zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	4
<b>Moulis 2014 [46]</b>	Analiza bazy danych SNIIR-AM – <i>Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie</i> (2009–2011); Francja	Pacjenci, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	Ogółem: 2,92 Dorośli: 2,94
<b>Galdarossa 2012 [47]</b>	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
<b>Zawilska 2009 [2]</b>	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
<b>Abrahamson 2009 [48]</b>	Analiza bazy danych GPRD – <i>General Practice Research Database</i> (1992-2005); Wielka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,9*

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób
Schoonen 2009 [49]	Analiza bazy danych GPRD – <i>General Practice Research Database</i> (1990-2005); Wielka Brytania	Pacjenci w wieku 18 lat lub więcej, u których zdiagnozowano ITP (zarejestrowano odpowiednie kody diagnostyczne)	3,8*
Neylon 2003 [50]	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 szp ku kostnego	1,6
Frederiksen 1999 [51]	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 [52]	Dane zaczerpnięte z publikacji, do której nie zdołano uzyskać dostępu	bd.	5,8-6,6

\* współczynniki zapadalności na 100 000 PY

W jedynej odnalezionej publikacji opisującej epidemiologię ITP w Polsce (Zawilska 2009 [2]) oszacowany współczynnik zapadalności wyniósł 3,5/100 000 osób. W publikacji szacowanie wartości współczynnika zapadalności przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w 42 krajowych ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z ITP. W obliczeniach uwzględnieni zostali zarówno dorośli, jak i dzieci, dlatego też wynik ten może różnić się od rzeczywistej zapadalności wśród dorosłych.

Wartości współczynnika zapadalności prezentowane w pozostałych odnalezionych publikacjach wahają się od 1,6/100 000 osób [50] do 6,78/100 000 osób [47]. Przyczyny znacznej rozbieżności wyników można wytłumaczyć przez rozbieżności w definiowaniu ITP (różny poziom płytek) oraz rozbieżności w zakresie analizowanej populacji (np. uwzględnienie danych tylko pacjentów hospitalizowanych).

### A.2.2.2 Chorobowość

#### Publikacje zagraniczne

Zebrane dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości ITP uzyskane z opracowań zagranicznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.  
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – współczynniki chorobowości w populacji osób dorosłych

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Wymagany odstęp między diagnozami	Współczynnik chorobowości na 100 000 osób
Terrell 2012 [53]	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

Źródło	Charakter źródła	Charakterystyka pacjentów	Wymagany odstęp między diagnozami	Współczynnik chorobowości na 100 000 osób
<b>Bennett 2011 [54]</b>	Analiza bazy danych z GPRD – <i>General Practice Research Database</i> (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
<b>Feudjo-Tepie 2008 [55]</b>	Analiza bazy danych IHCIS - <i>Integrated Healthcare Information System</i> (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
<b>Segal 2006 [56]</b>	Analiza bazy danych <i>Medical Care Maryland Health Care Commission</i> (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 >1 miesiąc >14 dni	4,5 9,5 10,5
<b>Deitz 2006 [57]</b>	Analiza bazy danych IHCIS - <i>Integrated Healthcare Information System</i> (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 Dowolny	28,4 36,4

W 3 odnalezionych publikacjach [55–57] 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 [58], 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 (Terrell 2012 [53] i Bennett 2011 [54]).

Współczynnik chorobowości w badaniu Segal 2006 [56] 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 [50, 51]. 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 [59] 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 [55].

Opisana w publikacji Feudjo-Tepie 2008 [55] 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 2.5).

Wiarygodność zaprezentowanego w publikacji Deitz 2006 [57] 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. 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.

### **Publikacje polskie**

Jedynym odnalezionym opracowaniem dotyczącym epidemiologii w Polsce jest praca opisująca badanie PLATE [2]. 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 małopłytkowością nie zostały w tej pracy przedstawione, dlatego porównywanie współczynników chorobowości w opracowaniach zagranicznych i w analizie polskiej jest utrudnione. Prawdopodobne jest ponadto, że ze względu na specyfikę badania PLATE – ankieta w specjalistycznych ośrodkach – możliwe jest niedoszacowanie populacji z łagodną postacią choroby. Ponieważ jednak w niniejszym opracowaniu populacja docelowa obejmuje pacjentów z ciężką postacią ITP, która powinna być leczona w ośrodkach specjalistycznych, można przyjąć, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej z regionów, w których przeprowadzane było badanie PLATE, zostali ujęci w tym opracowaniu. Z uwagi na fakt, że obszar badania nie objął ośrodków z województwa lubelskiego, przyjęto założenie, że określona na podstawie badania PLATE chorobowość w rzeczywistości jest większa o 10%, zaś liczba chorych na ITP w Polsce w okresie październik 2007 – wrzesień 2008 wynosiła ok. 3551 pacjentów.

W analizie AWA Nplate 2014 [12] zauważono, że na podstawie danych NFZ zauważyć można trend wzrostowy względem liczby chorych na ITP w Polsce, wydaje się, zatem że przyjęcie stałej liczby

pacjentów z małopłytkowością samoistną wyznaczonej w oparciu o wyniki badania PLATE powoduje niedoszacowanie populacji docelowej. W związku z powyższym, jako że dane dotyczące chorobowości ITP określonej w badaniu PLATE uległy dezaktualizacji, nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

## Dane NFZ

Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 zarejestrowanych w systemie NFZ odnaleziono w trzech analizach weryfikacyjnych: AWA Nplate 2012 [7], AWA Nplate 2014 [12], AWA Revolade 2017 [60]. Dane prezentowane we wspomnianych analizach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38). W związku z tym, że wskazują one na wzrost chorobowości ITP w Polsce, przeprowadzono ich prognozę na lata 2016–2020 przy użyciu regresji logarytmicznej. W przypadku roku 2011 oraz 2012 przyjętą do obliczeń liczbę chorych określono jako średnią z dostępnych wartości. W obliczeniach nie uwzględniono danych, które dotyczyły niepełnego roku oraz danych prognozowanych przez analityków AOTMiT.

**Tabela 38.**  
**Liczba pacjentów z rozpoznaniem samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10 D69.3) – dane NFZ**

Rok	AWA Nplate 2012	AWA Nplate 2014	AWA Revolade 2017	Liczba pacjentów z ITP w Polsce
2010	2 389	-	-	2 389
2011	3 401	3 206	-	3 304 <sup>d</sup>
2012	2 434 <sup>a</sup>	3 488	-	3 488
2013	-	3 702	3 919	3 811 <sup>d</sup>
2014	-	3 820 <sup>b</sup>	4 947	4 947
2015	-	3 917 <sup>b</sup>	5 028	5 028
2016	-	-	4 671 <sup>c</sup>	5 063 <sup>e</sup>
2017	-	-	-	5 257 <sup>e</sup>
2018	-	-	-	5 428 <sup>e</sup>
2019	-	-	-	5 581 <sup>e</sup>
2020	-	-	-	5 720 <sup>e</sup>

a) Dane za okres styczeń–lipiec 2012

b) Prognoza przeprowadzona przez analityków AOTMiT (na podst. regresji logarytmicznej danych NFZ)

c) Dane za okres styczeń–październik 2016

d) Średnia z dostępnych danych

e) Prognoza danych (regresja logarytmiczna)

### A.2.3. Pozostałe parametry

#### Odsetek dorosłych chorych z ITP

W analizie AWA Revolade 2017 [60] przedstawiono dodatkowo liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 (główne lub współistniejące) w wieku 1–18 lat w latach 2013–2015. Dane te zestawiono

z danymi przedstawionymi powyżej w celu oszacowania odsetka dorosłych w populacji pacjentów z ITP w Polsce (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Oszacowanie odsetka dorosłych pacjentów z ITP na podst. danych NFZ (AWA Revolade 2017 [60])**

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 w wieku 1-18 lat	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 ogółem	Odsetek dorosłych pacjentów z ITP w Polsce
2013	1 070	3 919	72%
2014	1 245	4 947	75%
2015	1 357	5 028	73%
<b>Średnia</b>			<b>73%</b>

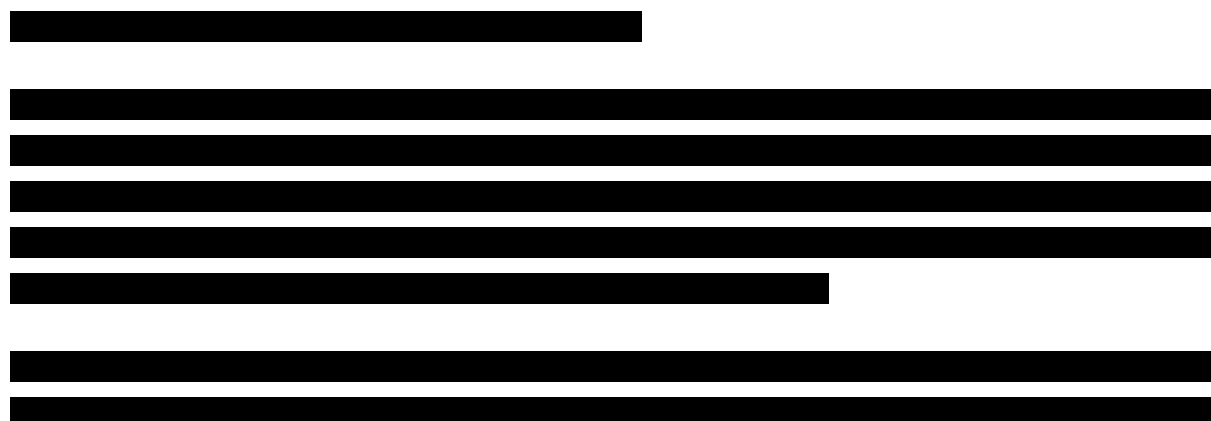
Wyznaczony odsetek jest zgodny z danymi raportowanymi w publikacjach zidentyfikowanych w przeprowadzonym przeszukaniu (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Odsetek dorosłych chorych z ITP wyznaczony na podstawie danych literaturowych**

Publikacja	Wartość
Moulis 2014	77%
Terrel 2012	70%
Schoonen 2009	78%
Feudujko-Tepie 2008	70%
Segal 2006	83%
<b>Średnia</b>	<b>76%</b>

### Odsetek chorych nieskutecznie leczonych

Odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych farmakologicznie z zachowaną śledzioną oszacowano na podstawie danych z publikacji Zawilska 2009 [2] i określono go na 11% pacjentów wśród populacji dorosłych chorych na ITP.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table is mostly obscured by black redaction bars. A single row is visible with a grey background and small black squares in the cells, likely representing a header or a specific data point. The rest of the table content is completely hidden.

[REDACTED]

[REDACTED]

#### A.2.4. Synteza danych

W tabeli poniżej (Tabela 43) przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej kalkulacji liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem w wariancie podstawowym analizy.

Tabela 43.  
Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem – analiza podstawowa

Parametr	2019	2020	Źródło danych
Liczba chorych z ITP	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane NFZ (prognoza)
Odsetek dorosłych chorych na ITP		[REDACTED]	Dane NFZ
Liczba dorosłych chorych na ITP	[REDACTED]	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów z nieskutecznym leczeniem farmakologicznym przed SPL		[REDACTED]	Zawilska 2009 (badanie PLATE)
Liczba dorosłych z nieskutecznym leczeniem przed SPL	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

W ramach analizy wrażliwości określono minimalne i maksymalne oszacowanie populacji docelowej. W oszacowaniu minimalnym (wariant A1) odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych raportowany w publikacji Zawilska 2009 [2] zmniejszono o 10%, określając go na poziomie 10%. [REDACTED]

Wyniki kalkulacji liczebności populacji zgodnej ze wskazaniami i populacji docelowej dla wariantów rozważanych w analizie wrażliwości przedstawiono w Tabeli 44.

**Tabela 44.**  
**Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ELT – analiza wrażliwości**

Wersja obliczeń	2019	2020
Oszacowanie podstawowe (wariant A0)	344	353
Oszacowanie minimalne (wariant A1)	310	318
Oszacowanie maksymalne (wariant B1)	415	425

## A.2.5. Strategie wyszukiwania

**Tabela 45.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed**

LP.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Werhofs disease	8 783
#2	Werhofs Disease	8 669
#3	Disease, Werhofs	8 783
#4	Thrombocytopenias, Autoimmune	8 724
#5	Thrombocytopenia, Autoimmune	11 451
#6	Immune thrombocytopenic purpura	10 008
#7	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	8 669
#8	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	8 669
#9	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	8 669
#10	Autoimmune thrombocytopenic purpura	9 790
#11	ITP	6 845
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	15 711
#13	descriptive epidemiology	29 916
#14	incidence	2 650 128
#15	prevalence	2 489 980
#16	epidemiology	2 233 536
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2 887 808
#18	#12 AND #17	1 701
#19	"2013"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	6 575 075
#20	#18 AND #19	484

LP.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
<b>Data przeszukania: 28.11.2018</b>		

**Tabela 46.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska**

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA SAMOISTNA	103
<b>Data przeszukania: 28.11.2018</b>		

### A.3. Koszty leczenia

Ceny jednostkowe dla poszczególnych świadczeń związanych z uwzględnionymi terapiami ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa [15, 17, 18]. Ceny leków refundowanych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z 26 października 2018 roku [3] oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 14/2018/DSOZ [4] (wycena świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”). Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych świadczeń i leków zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Przyjęto, że podanie leków (rytuksymab, winkrystyna) drogą iniekcji dożylną odbywa się w ramach hospitalizacji hematologicznej u dorosłych, zaś leki stosowane doustnie wydawane są pacjentom w ramach wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem leczenia realizowanych w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (patrz rozdz. 2.9.2). Cenę punktu dla świadczeń ambulatoryjnych przyjęto na podstawie wyceny punktu dla świadczeń w zakresie hematologii w roku 2018 na podst. danych z Informatora o umowach (stan na 02.07.2018) i określono ją na 1,08 zł.

Dla wszystkich substancji dostępnych w ramach wykazu otwartego koszt dziennej dawki oszacowano jako średnią ważoną kosztów tej dawki właściwych dla poszczególnych opakowań zawierających daną substancję. Dane o zużyciu poszczególnych opakowań uzyskano z danych sprzedażowych dotyczących refundacji w okresie od września 2017 do sierpnia 2018 r. dostępnych za pośrednictwem aplikacji IkarPro ([www.ikarpro.pl](http://www.ikarpro.pl)).

**Tabela 47.**  
**Źródła danych kosztowych**

Kategoria kosztowa	
<b>Leczenie szpitalne</b>	
<b>Hospitalizacja</b>	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ [15], Zarządzenie Nr 56/2018/DGL [16]
<b>Leczenie ambulatoryjne</b>	
<b>Wizyty ambulatoryjne</b>	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ [17]
<b>Świadczenia w ramach programu lekowego</b>	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL [18], program lekowy dotyczący stosowania ELT u pacjentów z ITP [38]



Kategoria kosztowa	
Leczenie farmakologiczne	
Leki refundowane	Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ [4], Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 września 2018 roku w sprawie wykazu leków refundowanych, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. [3]
Eltrombopag	Zamawiający

## IVIg

Na podstawie polskich oraz międzynarodowych wytycznych leczenia ITP [35, 36] i informacji zawartych w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [34] przyjęto, że dawka immunoglobulin podawana pacjentom z ITP to 2 mg na kg m.c. pacjenta. Dawka ta podawana jest w trakcie jednego lub kilku wlewów dożylnych podczas jednorazowego pobytu w szpitalu.

W badaniu Sequence 2009 [61] raportowano, że terapie z zastosowaniem IVIg kontynuowane są przewlekłe u 7% pacjentów. We wspomnianym badaniu brak jest jednak danych dotyczących przeciętnej długości terapii u pacjentów stosujących leczenie przewlekłe oraz pacjentów, u których terapia zostaje przerwana z powodu działań niepożądanych preparatu. Średni czas trwania terapii IVIg określony na podstawie danych z badania Sequence 2009 to 26 dni (wśród pacjentów, u których terapia zostaje zakończona po uzyskaniu oczekiwanego efektu terapeutycznego oraz pacjentów, u których terapia zostaje przerwana z powodu niewystarczającej skuteczności – łącznie 84% pacjentów leczonych z zastosowaniem IVIg). Ponadto z danych wynika, że u prawie 30% pacjentów terapia stosowana jest dłużej niż miesiąc, co oznacza zastosowanie więcej niż jednego cyklu leczenia IVIg. Dodatkowo przeciętna liczba hospitalizacji w związku z terapią IVIg zgodnie z wynikami badania to 2. Cytowane dane sugerują, że uwzględnienie w obliczeniach 1 cyklu terapii IVIg może zaniżyć koszty tej terapii co, w świetle wysokich kosztów na cykl, stanowi podejście konserwatywne. Aby określić wpływ założenia o dawkowaniu IVIg na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której u pacjentów stosujących IVIg uwzględniono koszty 2 cykli leczenia.

**Tabela 48.**  
Immunoglobuliny – dawkowanie

Substancja	Dawka na kg m.c.	Masa ciała pacjenta	Średnia dawka / cykl
Immunoglobuliny	2 g	71,88 kg*	143,76 g

\* za analizą ekonomiczną

Immunoglobuliny refundowane są wyłącznie w ramach hospitalizacji. Odpowiednie świadczenia związane z podaniem preparatu zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 49). Pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy poszerzonej.

**Tabela 49.**  
**Immunoglobuliny – koszty terapii / cykl**

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Całkowity koszt świadczenia	Łączny koszt NFZ***
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	194,69*	1,00	27 988,63 zł**	
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1,00	270,00 zł	28 258,63 zł

\* za 1 g immunoglobulin

\*\* przy założeniu średniej masy pacjenta = 71,88 kg

\*\*\* koszt z perspektywy NFZ + pacjent identyczny

## Rytuksymab

Dawkowanie rytuksymabu zostało ustalone zgodnie ze schematem zalecanym w wytycznych leczenia ITP [35, 36]. Według wspomnianych wytycznych rytuksymab w leczeniu ITP stosowany jest dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powtarzanej co tydzień przez 4 tygodnie. Na podstawie badania ankietowego Sequence 2009 [61] u ok. 60% pacjentów przeciętna długość terapii RTX jest nie dłuższa niż 1 miesiąc. We wspomnianym badaniu podano, że terapia z zastosowaniem RTX jest kontynuowana przewlekłe zaledwie u 6% pacjentów. W związku z powyższym czas trwania leczenia z zastosowaniem RTX zgodnie z wytycznymi leczenia pacjentów z ITP określono na 4 tygodnie.

Szczegóły dotyczące dawkowania leku zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
**Rytuksymab – dawkowanie**

Substancja czynna	Dawka [mg / m <sup>2</sup> / tydz.]	Powierzchnia ciała pacjenta	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań	Całkowita dawka leku [mg]
Rytuksymab	375	1,81 m <sup>2</sup> *	678,75	4	2 715

\* za analizą ekonomiczną

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. Obecnie jedyną opcją dla finansowania leku przez płatnika publicznego jest uzyskanie zgody na leczenie z zastosowaniem rytuksymabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W analizie przyjęto, że koszt jednostkowy leku odpowiada wycenie obowiązującej w katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wycena substancji zaczerpnięta została z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [3], natomiast koszt świadczenia związanego z podaniem leku określono na podstawie wyceny hospitalizacji hematologicznych u dorosłych z odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ [16].

Zestawienie danych w zakresie kosztów substancji czynnej oraz hospitalizacji związanej z podaniem leku zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 51, Tabela 52).

**Tabela 51.**  
**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
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	648,96	1,00	648,96 zł	4	2 595,84 zł

**Tabela 52.**  
**Rytuksymab – koszt leku**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zużycie 09.2017–08.2018*	Kwota refundacji 09.2017–08.2018 [zł]	Koszt za mg	
							Bez RSS	Z RSS
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	19 582	37 254 002		
							12,84 zł	9,51 zł
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	31 083	147 863 418		

\* liczba opakowań

Wyznaczony koszt terapii z zastosowaniem rytuksymabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53). Pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy NFZ + pacjent.

**Tabela 53.**  
**Rytuksymab – koszty terapii**

Kategoria	Koszt NFZ		Łączny koszt NFZ**	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
<b>Koszty leku</b>	34 850,55 zł	25 829,39 zł	37 446,39 zł	28 425,23 zł
<b>Koszty podania</b>	2 595,84 zł			

\* 4 podania leku

\*\* koszt z perspektywy NFZ + pacjent identyczny

## Danazol

W wytycznych leczenia ITP [35, 36] zalecana dawka danazolu wynosi 200 mg 2–4 razy dziennie. W związku z tym przeciętna dzienna dawka leku została obliczona na poziomie wartości DDD (600 mg) dla danazolu. Dawka ta jest również zbliżona do przeciętnego zużycia wynikającego z algorytmu dawkowania z podręcznika pod redakcją prof. Szczeklika [34] oraz do dawkowania opisanego w przewodniku dla pacjentów zamieszczonym na stronach internetowych *The Scripps Research Institute* [37].

We wspomnianym przewodniku dla pacjentów [37] wskazano, że danazol powinien być stosowany nie krócej niż przez 4 miesiące, przy czym optymalna długość terapii to co najmniej 10 miesięcy. Według publikacji Stasi 2004 [42] opisującej sposoby postępowania w leczeniu ITP u dorosłych, terapia danazolem powinna trwać co najmniej 6 miesięcy, a jeśli jest dobrze tolerowana i nie występują poważne działania niepożądane – 1 rok. W analizie przyjęto konserwatywnie, zgodnie z wynikami badania Sequence 2009 [61], że średni czas trwania terapii danazolem wynosi 117 dni (ok. 3,8 miesiąca).

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [3] refundowany jest jeden preparat zawierający danazol – Danazol Polfarmex®. Koszt dawki dobowej określono na 3,33 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 3,43 zł z perspektywy wspólnej. Roczny koszt terapii danazolem przy założeniu czasu trwania terapii równego 117 dni przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
**Danazol – koszty terapii**

Substancja czynna	Dawka dobową	Dni terapii	Perspektywa	Koszt DDD		Koszt terapii	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Danazol	600 mg	117	NFZ	3,33 zł	0,10 zł	<b>389,33 zł</b>	<b>11,68 zł</b>
			NFZ + pacjent	3,43 zł	0,21 zł	<b>401,82 zł</b>	<b>24,18 zł</b>

## Azatiopryna

Dawkowanie AZA ustalone zostało na poziomie DDD tj. 150 mg dziennie [35–37, 42]. Wyznaczona w ten sposób dawka jest zbliżona do wartości wynikających z algorytmów przedstawionych w podręczniku pod redakcją prof. Szczeklika [34] i jednocześnie dostępne w sprzedaży opakowania azatiopryny pozwalają na podanie pacjentowi założonej masy substancji czynnej (dostępne są tabletki 50 mg).

Odpowiedź na leczenie AZA jest powolna i wymaga kontynuacji leczenia przez 2–6 miesięcy [37, 42]. Zgodnie z polskimi zaleceniami ze względu na opóźniony efekt działania o nieskuteczności leczenia można wnioskować dopiero po 4 miesiącach leczenia [35]. W przytaczanym wcześniej przewodniku dla pacjentów [37] wskazano, że jeśli normalna liczba płytek krwi zostanie osiągnięta, przyjmowanie leku należy kontynuować przez co najmniej rok, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę, aż do zatrzymania leczenia. W badaniu ankietowym Sequence 2009 [61] raportowano czas trwania terapii z zastosowaniem leków immunomodulujących ogółem (bez rozróżnienia na stosowane leki) i określono go na 133 dni. W analizie założono, że długość terapii podana we wspomnianym badaniu ankietowym dotyczy leczenia AZA i przyjęto konserwatywnie, że czas trwania terapii AZA w dawce dobowej wynoszącej 150 mg trwa 133 dni.

Koszt dobowej dawki leku określony został jako średnia ważona zużyciem z kosztów odpowiednich dawek w dostępnych opakowaniach. Roczny koszt terapii azatiopryną przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
**Azatiopryna – koszty terapii**

Substancja czynna	Dawka dobową	Dni terapii	Perspektywa	Koszt DDD		Koszt terapii	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Azatiopryna	150 mg	365	NFZ	1,56 zł	0,09 zł	208,08 zł	11,49 zł
			NFZ + pacjent	1,79 zł	0,31 zł	237,57 zł	40,98 zł

## Winkrystyna

Dawkowanie winkrystyny przyjęto zgodnie z wytycznymi leczenia ITP [35, 36], w których wskazano, że całkowita dawka leku wynosi 6 mg (dawka na podanie to 1–2 mg / tydzień).

Winkrystyna refundowana jest w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii, a zakres jej wskazań refundacyjnych obejmuje ITP. Koszt jednostki leku określono na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia [3] jako średni koszt za mg ważony zużyciem poszczególnych opakowań leku (Tabela 56). Koszt świadczenia związanego z podaniem leku określono (analogicznie jak w przypadku rytuksymabu) na podstawie wyceny hospitalizacji hematologicznych u dorosłych z odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ [16].

**Tabela 56.**  
**Winkrystyna – koszty leku**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zużycie 09.2017–08.2018*	Kwota refundacji 09.2017–08.2018 [zł]	Koszt za mg	
							Bez RSS	Z RSS
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	25,38	26,65	26,65	35 670	896 835		
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	124,2	130,41	130,41	1894	236 273	26,63 zł	25,10 zł
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	259,2	272,16	272,16	475	105 815		

\* liczba opakowań

Wyznaczony koszt terapii z zastosowaniem winkrystyny przedstawiono w poniższej tabeli. Pacjent nie ponosi kosztów związanych z terapią, w związku z czym w tabeli nie przedstawiono odrębnie kosztów z perspektywy NFZ + pacjent.

**Tabela 57.**  
**Winkrystyna – koszty terapii**

Kategoria	Koszt NFZ		Łączny koszt NFZ*	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
<b>Koszty leku</b>	159,77 zł	150,58 zł	2 755,61 zł	2 746,42 zł
<b>Koszty podania</b>	2 595,84 zł			

\* koszt z perspektywy NFZ + pacjent identyczny