

Sandoglobulin P[®]
(immunoglobulina ludzka normalna)

***Analiza ekonomiczna
i wpływu na system ochrony zdrowia***

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *CSL Behring sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 czerwca 2014 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	15
1. Analiza ekonomiczna	19
1.1. Cel analizy.....	20
1.2. Problem decyzyjny	20
1.2.1. Populacja	20
1.2.2. Oceniana interwencja.....	20
1.2.3. Komparatory.....	21
1.2.4. Efekty zdrowotne	22
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Sandoglobulin P® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	30
1.3. Metodyka analizy	32
1.3.1. Strategia analityczna	32
1.3.2. Perspektywa analizy	32
1.3.3. Horyzont czasowy.....	33
1.3.4. Dyskontowanie	33
1.3.5. Model ekonomiczny	33
1.3.5.1. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	33
1.3.5.1.1. Koszt kursu leczenia	34
1.3.6. Walidacja modelu.....	44
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	45
1.4.1. Metodyka	45
1.4.1.1. Cel.....	45
1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	45
1.4.1.3. Źródła danych wtórnych.....	45
1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	46
1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	46
1.5. Wyniki analizy podstawowej	50
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji	50

1.5.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	52
1.5.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	53
1.5.4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	56
1.5.4.1. Populacja łączna: GBS/CIDP/MG	56
1.5.4.2. Zespół Guillaina-Barrégo	57
1.5.4.3. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna.....	58
1.5.4.4. Miastenia.....	59
1.6. Analiza wrażliwości.....	61
1.6.1.1. Populacja łączna GBS/CIDP/MG	62
1.6.1.2. Zespół Guillaina-Barrégo	64
1.6.1.3. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna.....	65
1.6.1.4. Miastenia.....	67
1.7. Dyskusja i wnioski końcowe	69
2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	72
2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	73
2.1.1. Cel.....	73
2.1.2. Metodyka	73
2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	74
2.1.4. Perspektywa analizy	75
2.1.5. Horyzont czasowy.....	75
2.1.6. Porównywane scenariusze	76
2.1.7. Populacja docelowa.....	76
2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	76
2.1.7.2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych	83
2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	85
2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	86
2.1.10. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	86
2.1.10.1. Zużycie zasobów.....	87
2.1.10.2. Analiza kosztów	102

2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet	103
2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	103
2.1.11.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet	104
2.1.11.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet	106
2.1.11.4. Wariant podstawowy	108
2.1.11.5. Wariant minimalny	110
2.1.11.6. Wariant maksymalny	112
2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	115
2.3. Aspekty etyczne i społeczne	115
2.4. Wnioski końcowe	117
3. Piśmiennictwo	118
4. Załączniki	127
4.1. Masa ciała chorych z GBS, MG, CIDP – przegląd publikacji.....	128
4.2. Zbiorcze zestawienie sprzedaży preparatów immunoglobulin w ramach programu lekowego B.17. w 2013 roku (Komunikat DGL 23/03/2014)	128
4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na subpopulacje.....	130
4.3.1. Zespół Guillaina-Barrégo	130
4.3.2. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna.....	131
4.3.1. Miastenia.....	132
4.4. Wkład autorów w opracowanie raportu	134
4.5. Spis tabel	135
4.6. Spis wykresów	138

Wykaz skrótów

AchR	receptor acetylocholino, białko złącza nerwowo-mięśniowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych;
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego;
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIDP	przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost-minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
DM	zapalenie skórno-mięśniowe (z ang. <i>dermatomyositis</i>)
EA	Analiza ekonomiczna (z ang. <i>economic analysis</i>)
GBS	zespół Guillaina-Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré Syndrome</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness ratio</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy, odstęp międzykwartyłowy, zakres międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range, 25%-75% quantile</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	<i>intention-to-treat</i>
IVIG	Ludzka dożylna immunoglobulina (z ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
m. c.	masa ciała
MD	ważona różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MG	miastenia (z ang. <i>Myasthenia gravis</i>)
MMN	wielogniskowa neuropatia ruchowa (z ang. <i>multifocal motor neuropathy</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (z ang. <i>multiple sclerosis</i>)
MV	Mechaniczna wentylacja (z ang. <i>mechanical ventilation</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia;
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NI	Nie istnieje
NS	Nieistotne statystycznie
PBO	placebo
PE	Plazmafereza (z ang. <i>plasma exchange</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PID	Pierwotny niedobór odporności (z ang. <i>primary immune deficiency</i>)

PPL	Projekt Programu Lekowego
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
PRED	prednizolon
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SCIG	Immunoglobulina podskórna (z ang. <i>Subcutaneous immunoglobulin</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (Sandoglobulin P®) u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną lub miastenią (*ChPL Sandoglobulin P® 2012*).

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Sandoglobulin P®, przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych obejmujących chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Sandoglobulin P®. Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym.

Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Sandoglobulin P®), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (*AOTM 2010*). W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla

wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Ponieważ przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT, uznano, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli *de facto* do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Ponieważ zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest refundowany od wielu lat produkt Sandoglobulin P® o uznanej skuteczności i bezpieczeństwie, w porównywanych scenariuszach nie występują różnice w obrębie efektywności klinicznej, i dlatego wpływ tego leczenia na losy pacjentów jest taki sam, a więc nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Dodatkowo, czas trwania leczenia opartego na dożylnych preparatach immunoglobulin (IVIg) w poszczególnych wskazaniach jest trudny do oszacowania na podstawie dostępnych danych.

Z tego względu horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Sandoglobulin P® 2-5 dni (*ChPL Sandoglobulin P® 2012*).

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów pojedynczego kursu leczenia chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz miastonii (MG) przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Sandoglobulin P®, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.

W analizie ekonomicznej porównywano koszty jednego kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS MG, CIDP. W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty: koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych, aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym, koszty badań diagnostycznych w programie lekowym oraz koszty podania leków w programie lekowym.

W analizie korzystano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (*MZ 24/02/2013*).

W scenariuszu aktualnym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 32 942,48 zł. Koszt kursu leczenia IVIG, wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania w oparciu o rzeczywiste zużycie z badań *Harkins 2009* i *Rajabally 2006*, w populacji chorych z GBS wyniósł 8 049,60 zł, w populacji z CIDP był równy 16 692,00 zł,

a u chorych z MG – 50 512,80 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P® jest taki sam z obu rozpatrywanych perspektyw.

Nowe warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach pozostaną w istniejącej obecnie grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® nadal będzie stanowił podstawę limitu.

Koszt 1 grama dożylniej immunoglobuliny (Sandoglobulin P®) w scenariuszu nowym jest równy [REDACTED]. W związku z faktem, że leczenie chorych w rozważanym wskazaniu będzie odbywać się w ramach programu lekowego należy do kosztów kursu IVIG doliczyć koszty podania oraz ryczałt diagnostyczny. W scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi [REDACTED]. Dodatkowo obliczono koszt kursu leczenia IVIG wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania w oparciu o rzeczywiste zużycie z badań *Harkins 2009* i *Rajabally 2006*. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł [REDACTED], z CIDP był równy [REDACTED] oraz z MG – [REDACTED]. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P® nie zależy od perspektywy.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-żyteczności przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 38 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Zidentyfikowano 12 prac, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. Pozostałe publikacje zostały wyłączone z analizy z powodu niezgodnego rodzaju badań lub populacji. Przedstawione w odnalezionych analizach wyniki są niejednoznaczne i trudno je porównać z wynikami niniejszej analizy.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty pojedynczego kursu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P® w dwóch wariantach finansowania: aktualnym, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym.

Populacja łączna – GBS/CIDP/MG

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANO] a koszt scenariusza aktualnego jest równy 32 942 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [REDAKTOWANO] co oznacza że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje istotne oszczędności dla płatnika publicznego.

Zespół Guillaina-Barrégo

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANO] a koszt scenariusza aktualnego jest równy 8 050 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [REDAKTOWANO] co oznacza że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANO] a koszt scenariusza aktualnego jest równy 16 692 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [REDAKTOWANO] co oznacza że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Miastenia

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANO] a koszt scenariusza aktualnego jest równy 50 513 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [REDAKTOWANO] co oznacza że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości

We wszystkich z rozpatrywanych wariantów (populacja GBS/CIDP/MG, GBS, CIDP, MG) kurs leczenia Sandoglobulin P® finansowany zgodnie z założeniami scenariusza nowego okazał się tańszy, niż zastosowanie scenariusza aktualnego (populacja GBS/CIDP/MG, GBS, CIDP, MG).

Wnioski końcowe

Wprowadzenie nowego sposobu finansowania produktu leczniczego Sandoglobulin P® w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią powinno wygenerować znaczące oszczędności dla płatnika publicznego, a jednocześnie nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmianą zasad diagnostyki.

ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Sandoglobulin P® (patrz: Rozdział 1.3.5.1). Analiza uwzględnia także fakt, że podmiot odpowiedzialny równolegle wnioskuje o refundację produktu Privigen® (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w tej samej populacji chorych (oprócz chorych z miastenią).

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się średnim zużyciem IVIG na kurs leczenia.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu per-

spektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli *de facto* do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym.

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której zastosowanie produktu leczniczego Sandoglobulin P®, zgodne ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami) rozliczane jest w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, *NFZ 89/2013*).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P®, w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

W analizie przyjęto, że zmiana sposobu finansowania dożylny immunoglobuliny ludzkiej nie spowoduje zwiększenia liczby wykonywanych cykli leczenia chorych na MG, GBS oraz CIDP.

Zgodnie z treścią dokumentów uzyskanych przez podmiot odpowiedzialny od AOTM, gdzie w oparciu o wskaźniki chorobowości oraz dane z ośrodków leczących przedmiotowe schorzenia neurologiczne (CIDP, MG, GBS) wykonano oszacowanie liczebności chorych kwalifikujących się do terapii IVIG, w analizie przyjęto, że w Polsce leczenia za pomocą IVIG wymaga 400 chorych na CIDP oraz 300 chorych na MG (*AOTM 2014*). W przedstawionym dokumencie nie została oszacowana liczba chorych na GBS, którzy wymagają podania IVIG. Na

potrzeby niniejszej analizy założono, że liczba chorych na GBS wymagających leczenia za pomocą IVIG, ze względu na zbliżoną etiologię i przebieg obu schorzeń bliski związek obu schorzeń jest proporcjonalna do liczby chorych na CIDP wymagających podania IVIG.

Liczba chorych w Polsce, którzy wymagają leczenia IVIG wynosi w 2015, 2016 oraz 2017 roku odpowiednio 638, 639 oraz 639 chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, 402, 403, 404 chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz 302, 303, 304 chorych na miastenię.

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Sandoglobulin P® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.

Podstawą oszacowania wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach jest zużycie IVIG uwzględniające liczbę kursów leczenia przypadających w ciągu roku na jednego chorego w danym wskazaniu, oraz średnią liczbę gramów IVIG podawanych w czasie jednego kursu. Kolejnym elementem tego oszacowania jest ustalenie udziałów wnioskowanego preparatu Sandoglobulin P® oraz pozostałych IVIG w każdym z rozpatrywanych wskazań. Ponieważ w chwili przygotowywania analizy we wnioskowanym programie lekowym nie są refundowane inne preparaty IVIG, w obliczeniach założono, że 100% populacji docelowej (GBS, CIDP, MG) w scenariuszu nowym otrzymuje produkt Sandoglobulin P® lub Privigen®. Jest to jednak scenariusz hipotetyczny, ponieważ należy się spodziewać, że w przypadku uruchomienia rozważanego programu lekowego, analogiczne rozszerzenie wskazań będzie miało miejsce w przypadku także innych IVIG. Jednakże, w chwili obecnej nie jest możliwe ustalenie jakie to będą preparaty i jakie będą mieć udziały, dlatego w analizie nie zostało to uwzględnione.

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach (podstawowy, maksymalny i minimalny) opartych na różnym zużyciu dożylnych immunoglobulin w czasie jednego kursu leczenia. W wariantach podstawowym i minimalnym zużycie immunoglobulin dożylnych zostało przyjęte na podstawie rzeczywistych danych z badań *Harkins 2009* oraz *Rajabally 2006*, w których przeprowadzono analizę kart szpitalnych chorych leczonych IVIG w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej. W wariantach maksymalnym i minimalnym przyjęto dawkowanie z *PPL 2014*, natomiast wariant minimalny analizy został oparty na danych z Ministerstwa Zdrowia przekazanych przez wnioskodawcę o liczbie procedur podania immunoglobulin w pierwszym półroczu 2013 roku (*MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13*).

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

Wyniki

W wariantach podstawowym i minimalnym analizy zostały zaprezentowane łączne wydatki ponoszone na realizację jednego kursu leczenia z udziałem produktu Sandoglobulin P®, w analizowanym wskazaniu.

Wariant podstawowy (PPP/PPP+P)

W populacji łącznej GBS/CIDP/MG prawdopodobne wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami w latach 2015-2017, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP),

oszacowano na poziomie od 46,72 mln zł do 46,97 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 30,56-30,72 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] a w scenariuszu nowym od [redacted]. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym [redacted] a w scenariuszu nowym [redacted].

Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się, odpowiednio, **16,16 mln zł, 16,20 zł i 16,24 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 po [redacted] rocznie.

Wariant minimalny (PPP/PPP+P)

Oszacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP) dla populacji łącznej (GBS/CIDP/MG) wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym wyniosą od 37,69 mln zł do 37,89 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, będą równe 24,85-24,98 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] a w scenariuszu nowym od [redacted]. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] a w scenariuszu nowym [redacted].

Łączne wydatki z perspektywy PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się, odpowiednio, **12,84 mln zł, 12,88 zł i 12,91 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 po [redacted] rocznie.

Wariant maksymalny (PPP/PPP+P)

W łącznej populacji GBS/CIDP/MG szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017 scenariuszu aktualnym wyniosą od 88,23 mln zł do 88,65 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, będą na poziomie: 56,81-57,09 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] a w scenariuszu nowym od [redacted]. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted], a w scenariuszu nowym [redacted].

Łączne wydatki z perspektywy PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się, odpowiednio, **31,42 mln zł, 31,49 mln zł i 31,57 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach h 2015, 2016 i 2017, odpowiednio, [redacted].

Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy było oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P® (ludz-

ka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicz-

Precyzyjne określenie prawdopodobnych wydatków związanych z refundowaniem produktu Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina), ponoszonych przez płatnika publicznego, było możliwe dzięki opracowaniu modelu pozwalającego oszacować przewidywane liczby kursów leczenia w wyróżnionej populacji docelowej, w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

Zmiana sposobu finansowania Sandoglobulin P® nie wpłynie na zapotrzebowanie na leczeni IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG – liczba chorych oraz liczba wymaganych kursów leczenia i dawki IVIG są takie same w scenariuszu aktualnym i scenariuszu nowym. Aktualne udziały dotychczas stosowanych immunoglobulin w terapii GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowicie zastąpione przez finansowane zgodnie z założeniami scenariusza nowego w ramach programu lekowego produkty lecznicze Sandoglobulin P® oraz Privigen®,

nych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Nowe warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach pozostaną w istniejącej obecnie grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® nadal będzie stanowił podstawę limitu.

Pozytywna decyzja odnośnie zmiany sposobu finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Sandoglobulin P® wiąże się z oszczędnościami płatnika publicznego na poziomie 16,2 mln zł rocznie w okresie trzech lat (2015-2017) przyjętego horyzontu czasowego.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	-
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.4
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.3.5.1 Rozdział 1.5.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.3.5.1
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.2
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.3
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Dołączono do wniosku
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 1.5.4
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 1.5.4
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Nie dotyczy
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Nie dotyczy
9. Analiza wrażliwości zawiera:	-
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.6
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.5.4
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.5.4
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.3
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.4
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	

Kryterium	Miejsce w dokumencie
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 2.1.8
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.1.7
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.9
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.7
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 2.1.11.1
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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 o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.11.4
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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 o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.11.4
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 2.1.11.4
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 2.1.11.5, Rozdział 2.1.11.6
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 2.1.3 Rozdział 2.1.11.3
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	Dołączono do wniosku
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 0
3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1. pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w 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.	Rozdział 2.1.7
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.1.3
6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (Sandoglobulin P[®]) u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną lub miastenią (*ChPL Sandoglobulin P[®] 2012*).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (*CSL Behring sp. z o.o.*), w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie produktu Sandoglobulin P[®] refundacją w ramach programu lekowego, w zakresie wymienionych wskazań zamiast obowiązującego finansowania tej technologii w leczeniu szpitalnym.

1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

W następnych rozdziałach przedstawiono kluczowe elementy rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

1.2.1. Populacja

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Sandoglobulin P[®], przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych obejmujących chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Sandoglobulin P[®] (ludzka dożylna immunoglobulina) u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

W skład produktu Sandoglobulin P[®] wchodzi białko osocza ludzkiego, w tym co najmniej 96% IgG.
Rozkład podklas IgG:

- IgG1P: 57,7%;
- IgG2: 35,1%;
- IgG3: 3,1%;
- IgG4: 4,1%.

Zawartość IgA wynosi nie więcej niż 40 mg/g białka.

Podanie normalnej ludzkiej immunoglobuliny powoduje uzupełnienie niedoboru przeciwciał IgG zmniejszając w ten sposób ryzyko zakażenia. Ma także działanie o charakterze immunomodulacyjnym (nie w pełni wyjaśnione) powodujące korzystne efekty w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym. Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobuliny G (IgG), które mają szerokie spektrum działania przeciwko różnym czynnikom zakaźnym. Preparat Sandoglobulin P® zawiera przeciwciała klasy IgG występujące powszechnie w populacji. Jest on zazwyczaj przygotowywany z puli surowic uzyskanej od co najmniej 1000 dawców. Dystrybucja podklas immunoglobulin G w produkcie leczniczym jest proporcjonalna do tej, która występuje w surowicy ludzkiej. Właściwe dawkowanie tego produktu leczniczego powoduje podniesienie zbyt niskiego poziomu immunoglobulin G do prawidłowego poziomu.

Produkt leczniczy Sandoglobulin P® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 31 stycznia 1995 roku, następnie to pozwolenie było 5-krotnie przedłużane: 10 kwietnia 2004 roku, 4 marca 2004 roku, 16 maja 2005 roku, 14 czerwca 2006 roku oraz 14 listopada 2008 roku (*ChPL Sandoglobulin P®, 2012*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*).

1.2.3. Komparatory

Zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Sandoglobulin P®. Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym.

Produkt leczniczy Sandoglobulin P®, aktualnie rozliczany jest w ramach katalogu świadczeń do sumowania, stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późn. zm., w ramach kodu 5.53.01.0001401 lub w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom

immunoglobulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w wyżej wymienionym katalogu do sumowania (NFZ 89/2013). Rozliczanie preparatów immunoglobulin w ramach systemu JGP w praktyce nie jest stosowane ze względu na brak uwzględniania kosztów leków w wycenie punktowej odpowiednich grup JGP. W scenariuszu nowym, Sandoglobulin P®, finansowany będzie w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Szczegółowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Aestimo 2014a).

1.2.4. Efekty zdrowotne

Ocena efektów zdrowotnych w analizie została oparta na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa, wykonanych w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy efektywności klinicznej (Aestimo 2014b).

Na podstawie przeprowadzonego w analizie efektywności klinicznej wyszukiwania zidentyfikowano trzy badania z randomizacją oceniające stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (IVIG, z ang. *intravenous immunoglobulin*), produktu Sandoglobulin P®, u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré Syndrome*): *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

W badaniu *El-Bayoumi 2011* porównywano stosowania IVIG z plazmaferezą (PE, z ang. *plasma exchange*) w populacji dzieci, które wymagały mechanicznej wentylacji (MV, z ang. *mechanical ventilation*). Podobne porównanie przedstawiono także w populacji *Hughes 1997*, jednak dotyczyło ono populacji osób powyżej 16. roku życia. Z kolei w próbie *Gürses 1995* przedstawiono analizę porównawczą IVIG z brakiem leczenia – obejmowała ona populację dzieci. Zaznaczyć należy, że w badaniu *Hughes 1997* wyróżniono także grupę chorych, u których terapia rozpoczynała się wykonaniem plazmaferezy, po której podawano bezpośrednio IVIG – nie spełniła ona kryteriów interwencji założonej w niniejszym raporcie.

We wszystkich analizowanych badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat*), a więc u chorych poddanych randomizacji do poszczególnych wyróżnionych grup. Głównym punktem końcowym próby *El-Bayoumi 2011* była ocena czasu trwania mechanicznej wentylacji, natomiast badania *Hughes 1997* ocena zmian stopnia niepełnosprawności. W badaniu *Gürses 1995* nie wyróżniono głównego punktu końcowego, jednak ocenie poddano podobne parametry, co w pozostałych próbach.

We wszystkich analizowanych badaniach oceniono czas trwania mechanicznej wentylacji. Dane uzyskane z prób przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki znamienne oznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 1. Czas trwania mechanicznej wentylacji; badania *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	N	IVIG mediana (SD) [dni]	PE lub brak leczenia† mediana (SD) [dni]	Różnica między grupami; p
Dzieci wentylowane mechanicznie				
<i>El-Bayoumi 2011</i>	20 vs 21	13,0 (2,1), (IQR: 11,3; 14,5)	11,0 (1,5), (IQR: 11,0; 13,0)	2* ; p = 0,037 [^]
Dzieci				
<i>Gürses 1995</i>	2 vs 2	3 (zakres: 2,5-3,5)**	4,5 (zakres: 4-5)**	-1,5*; NS
Dorośli				
<i>Hughes 1997</i>	44 vs 40 ^{^^}	26 (IQR: 5; 45)	29 (IQR: 14; 57)	-3*; NS

† PE w badaniach *El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** średnia (zakres);

[^] obliczone przez autorów badania z użyciem testu Mann-Whitneya;

^{^^} suma chorych wymagających MV w momencie włączenia do badania oraz pacjentów, u których zastosowanie MV było konieczne już po randomizacji;

NS nieistotne statystycznie.

Istotnie statystycznie różnice w czasie trwania mechanicznej wentylacji zaobserwowano jedynie w przypadku porównania IVIG z plazmaferezą w populacji dzieci wyjściowo poddawanych tej procedurze (badanie *El-Bayoumi 2011*) – była ona istotnie dłuższa w pierwszej grupie (p = 0,037). Dla porównania leczenia immunoglobuliną z brakiem terapii w populacji dzieci (badanie *Gürses 1995*) nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego. W populacji dorosłych z GBS (badanie *Hughes 1997*) mediana liczby dni mechanicznej wentylacji była krótsza w grupie chorych leczonych IVIG w porównaniu do pacjentów poddanych plazmaferezie (26 vs 29 dni), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

W poszczególnych badaniach wykorzystano różnie zdefiniowane punkty końcowe oceniające wpływ stosowanych terapii na stopień niepełnosprawności chorych – dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Ocena stopnia niepełnosprawności; badania *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	Punkt końcowy	IVIG	PE lub brak leczenia†	Różnica między grupami; p
Dzieci (N = 9 vs N = 9)				
<i>Gürses 1995</i>	Średnia liczba dni od wystąpienia objawów do ich maksymal-	9,3 (7-11)	12,5 (9-17)	-3,2* ; p < 0,05

Badanie	Punkt końcowy	IVIG	PE lub brak leczenia†	Różnica między grupami; p
	nego nasilenia (zakres)			
	Średnia liczba dni od maksymalnego nasilenia objawów do uzyskania poprawy (zakres)	7,5 (5-11)	11,8 (8-16)	-4,3* ; p < 0,05
Dorośli (N = 130 vs N = 121)				
	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia (SD)**/^	-0,8 (1,3)	-0,9 (1,3)	MD = 0,09 (95% CI: -0,23; 0,42); NS
<i>Hughes 1997</i>	Mediana liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się (IQR)	51 (20; 164)	49 (19; 148)	2*; NS
	Mediana liczby dni do powrotu do pracy (IQR)	371 (129; > 400)	290 (122; > 400)	81*; NS
	Liczba chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się po 48 tygodniach (%)^^	21 (16,5%)	19 (16,7%)	RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,71)*; NS

† PE w badaniu *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wnioskowanie było podobne po zawężeniu analizy do chorych, którzy otrzymali co najmniej 75% planowanych dawek i którzy nie otrzymali innego niż przypisane w wyniku randomizacji leczenia;

^ stopnie niepełnosprawności: 0 – osoba zdrowa, brak objawów, 1 – drobne objawy i zdolność do szybkiego poruszania się, 2 – zdolność do przejścia 5 m na otwartej przestrzeni bez pomocy; 3 – zdolność do przejścia 5 m na otwartej przestrzeni z pomocą innej osoby, 4 – chory poruszający się na wózku inwalidzkim lub chory leżący, 5 – konieczność mechanicznej wentylacji (przez co najmniej część dnia lub nocy), 6 – zgon chorego;

^^ odpowiednio dla N = 129 i N = 114; brak danych dla pozostałych chorych;

NS nieistotnie statystycznie.

W populacji dzieci z GBS odnotowano, że zastosowanie IVIG w porównaniu do braku jakiegokolwiek leczenia istotnie skraca czas od wystąpienia objawów do maksymalnego ich nasilenia oraz znacząco skraca czas złagodzenia objawów (mierzony od momentu ich maksymalnego nasilenia), dla obu $p < 0,05$.

W populacji dorosłych z GBS w obu analizowanych grupach zaobserwowano złagodzenie niepełnosprawności – nie stwierdzono istotnych różnic między IVIG a plazmaferezą w średniej zmianie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia, MD = 0,09 (95% CI: -0,23; 0,42). Po 48 tygodniach terapii podobny odsetek chorych nie był w stanie samodzielnie się poruszać, 16,5% vs 16,7%, ryzyko oszacowane pomiędzy grupami nie było istotne statystycznie, RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,71). Zaobserwowano, że mediana liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się była porównywalna między grupami po 48 tygodniach obserwacji (51 vs 49 dni). Mediana liczby dni do powrotu do pracy była co prawda o 81 dni większa w grupie pacjentów stosujących IVIG (371, IQR: 129 do > 400 dni vs 290, IQR: 122 do > 400 dni), jednak różnice nie były istotne statystycznie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego na potrzeby analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano 2 badania z randomizacją, *Hughes 2001* i *Thompson 1996*, w których oceniano efektywność ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (IVIG, z ang. *intravenous immunoglobulin*) – produktu Sandoglobulin P®, u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*).

W obydwu badaniach oceniane interwencje porównywano w układzie naprzemiennym. W badaniu *Hughes 2001* dożylną immunoglobulinę porównywano z prednizolonem (IVIG vs PRED), natomiast w *Thompson 1996* immunoglobulinę porównywano z placebo (IVIG vs PBO). Autorzy pierwszej próby analizę skuteczności przedstawili dla pacjentów, którzy ukończyli przynajmniej 2 tygodnie terapii obydwoma interwencjami (łącznie 24 chorych spośród 32 rozpoczynających pierwszy cykl leczenia). Natomiast w badaniu *Thompson 1996* wszyscy włączeni chorzy (N = 7) otrzymali obydwa cykle interwencji, a do drugiego etapu, oceniającego utrzymywanie się długoterminowej odpowiedzi włączono 1 chorego. W badaniu *Thompson 1996* otrzymane wyniki od chorych porównywano z prawidłowymi wartościami odniesienia. Wartości referencyjne (tzw. prawidłowe) uzyskano poprzez przeprowadzenie pomiarów w populacji 10 zdrowych osób dopasowanych pod względem wieku i płci do populacji włączonej do badania.

Zmianę wyniku oceny stopnia niepełnosprawności w skali INCAT przedstawili autorzy badania *Hughes 2001*. Skala ocenia sprawność ramion i nóg, wynik mieści się w zakresie się od 0 (brak oznak niepełnosprawności) do 10 (najcięższa niepełnosprawność). Autorzy badania podali wynik oceny niepełnosprawności w momencie randomizacji, a także ocenę u chorych, którzy ukończyli obydwa cykle terapii – wynik po 2 tygodniach terapii i pomiar wykonany po 6 tygodniach. Przedstawili również wyniki dla pierwszego cyklu terapii, 17 chorych otrzymujących IVIG i 15 chorych z doustnym prednizolonem. Wszelkie dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu; badanie *Hughes 2001*.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
<i>Hughes 2001</i>	po 2 tyg. terapii	24	3,75 (1,75)	-0,71 (1,27); p = 0,012	-0,58 (0,93); p = 0,005	-0,16 (-0,66; 0,35); NS
	po 6 tyg. terapii	21	bd.	-0,71 (1,19)	-0,62 (1,52)	-0,22 (-1,06; 0,62); p = 0,59
	po 2 tyg. terapii [^]	17 vs 15	IVIG: 4,11 (2,00); PRED: 3,47 (1,30)	-1,24 (1,75); p = 0,01	-0,53 (0,74); p = 0,015	-0,70 (-1,70; 0,29); p = 0,16

[^] wyniki dla pierwszego cyklu terapii;
NS nieistotne statystycznie.

Średni stopień niepełnosprawności w skali INCAT u 24 chorych w momencie randomizacji wynosił 3,75 (SD: 1,75) punktów. Po 2 tygodniach terapii dla obu interwencji wykazano istotne zmniejszenie niepełnosprawności, średnia zmiana wyniku po terapii IVIG wyniosła -0,71 (SD: 1,27) punktów, $p = 0,012$, a po terapii prednizolonem -0,58 (SD: 0,93), $p = 0,005$. Dla 6 tygodni terapii (dla $N = 21$ chorych) zmiany te wyniosły odpowiednio -0,71 (SD: 1,19) i -0,62 (SD: 1,52) punktów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w średniej różnicy zmian wyniku oceny niepełnosprawności, MD = -0,16 (95% CI: -0,66; 0,35) punktów dla oceny IVIG vs PRED po 2 tygodniach terapii, MD = -0,22 (95% CI: -1,06; 0,62) punktów, $p = 0,59$ dla oceny po 6 tygodniach.

W przypadku analizy pierwszego cyklu terapii również po 2 tygodniach stosowania obu interwencji (IVIG vs PRED) wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku oceny niepełnosprawności wewnątrz grup, -1,24 (SD: 1,75), $p = 0,01$ vs -0,53 (SD: 0,74), $p = 0,015$, ale różnica między grupami nie była statystycznie znamiennej, -0,70 (95% CI: -1,70; 0,29), $p = 0,16$.

Autorzy badania *Thompson 1996* podali dane dotyczące chorych, u których stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie. Żeby stwierdzić odpowiedź na leczenie chory musiał spełniać przynajmniej 3 z następujących warunków:

- poprawa o 1 stopień wskaźnika poruszania się (*Ambulation Index*),
- poprawa o > 2 s szybkości 10-metrowego marszu,
- poprawa wyniku oceny siły mięśni o ≥ 4 jednostki skali MRC,
- poprawa o > 3 s wyniku 9-dołkowego testu manualnego „9-hole pegboard”,
- poprawa średniego wyniku skurczu mięśniowego dwóch oddzielnych grup mięśniowych o 10% średniej wartości prawidłowej dla danej grupy mięśni,
- poprawa sprawności ruchowej o ≥ 2 punkty w skali HMAS (*the Hammersmith Motor Ability Score*).

Autorzy badania podali, u ilu chorych stwierdzoną istotną odpowiedź na leczenie. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba i odsetek chorych z istotną odpowiedzią na leczenie w trakcie terapii IVIG vs placebo; badanie Thompson 1996.

Badanie	IVIG		placebo		RB (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
<i>Thompson 1996</i>	3/7	42,9%*	0/7	0%	7,0 (0,85; 70,57); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotna odpowiedź na leczenie była stwierdzona u 3 pacjentów leczonych dożylną immunoglobuliną, podczas podawania placebo nie zaobserwowano istotnej odpowiedzi na leczenie. W badaniach EMG nie wykazano istotnych zmian u żadnego chorego.

U dwóch chorych wykazujących istotną odpowiedź na leczenie choroba była stabilna jeszcze w czasie 6 miesięcy i 1 roku po zakończeniu terapii. Tylko u 1 pacjenta rozpoczęto drugi etap badania, w którym oceniano długoterminową terapię IVIG. U tego chorego w czasie otrzymywania wlewów placebo w 3-tygodniowych odstępach stwierdzono pogorszenie stanu zdrowia i sprawności motorycznej, konieczne było rozpoczęcie u niego terapii IVIG, w czasie której ustabilizowano chorobę.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego na potrzeby analizy efektywności klinicznej nie zidentyfikowano żadnego badania z randomizacją w którym oceniano efektywność ludzkiej dożylnej immunoglobuliny (IVIG, z ang. *intravenous immunoglobulin*) – produktu Sandoglobulin P®, u chorych na miastenię (MG, z ang. *Myasthenia Gravis*), jednakże odnaleziono 3 badania bez randomizacji i grupy kontrolnej: *Arsura 1986*, *Arsura 1988* i *Cosi 1991*. Wszystkie próby były prospektywnymi badaniami typu *pretest-posttest* (klasyfikacja AOTM IVA), podano w nich wyniki z początku okresu (przed rozpoczęciem terapii IVIG) i z kolejnych punktów pomiaru. Badania *Arsura 1986* i *Arsura 1988* były zbliżone pod względem liczby ocenianych pacjentów (odpowiednio 12 i 9), natomiast w próbie *Cosi 1991* oceniano trochę więcej chorych, N = 37.

W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* lek podawano w trakcie zaostrzenia choroby (wymagającego hospitalizacji) i chorzy mogli otrzymać więcej niż jeden cykl IVIG. Natomiast w próbie *Cosi 1991* uczestniczyli chorzy z uogólnioną miastenią, 11 chorych było w ostrej fazie choroby (lub w trakcie nawrotu), a 26 pacjentów miało stabilną fazę miastenii. Autorzy przedstawili wyniki ogółem dla całej populacji oraz w podgrupach (wyniki dotyczące jednego cyklu terapii IVIG). Ocenę odpowiedzi wykonano w 21. dniu obserwacji, a długoterminową ocenę utrzymywania się odpowiedzi przeprowadzono w 60. i 180. dniu. W badaniu *Arsura 1986* zaprezentowano wyniki dla pierwszego cyklu IVIG (czyli dane dla 12 chorych) oraz dodatkowe długoterminowe wyniki, w których uwzględniono dane z kolejnych cykli. Z kolei w próbie *Arsura 1988* przedstawiono wyniki dla 23 cykli IVIG wykonanych u 12 chorych, w tym również długoterminową ocenę.

W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* opisywano takie same punkty końcowe, autorzy podawali wyniki dotyczące liczby chorych wykazujących odpowiedź na leczenie, uzyskujących poprawę siły mięśniowej powyżej początkowej wartości, czas do jej wystąpienia i czas jej utrzymywania się, czas do uzyskania maksymalnego efektu. Podano wyniki dotyczące klasyfikacji choroby (według *the*

University of Virginia's modification of Osserman's classification) i oceny statusu funkcjonalnego pacjentów i zmiany tej oceny w czasie terapii IVIG. Autorzy podali również informacje o chorych, u których wystąpiło czasowe zmniejszenie siły mięśni. Z kolei w badaniu *Cosi 1991* ocena nasilenia miastonii wykonywana była za pomocą klasyfikacji OCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*), która jest bardzo zbliżona do oceny statusu funkcjonalnego pacjentów. Definitywną poprawę zdefiniowano jako poprawę o ≥ 1 punkt klasyfikacji OCCMS lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych (lub obydwu). Ponadto podawano również odsetek chorych z poprawą OGCCMS o 2 punkty (i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych) w kolejnych pomiarach. Natomiast w próbie *Arsura 1986* odpowiedź na leczenie stwierdzano, gdy chorobę oceniono na 1 lub 2 klasę i status funkcjonalny 1 lub 2 2 tygodnie po zakończeniu IV metyloprednizolonu, a w *Arsura 1988* – gdy wystąpiła poprawa oceny choroby i statusu funkcjonalnego z 3 do 5 lub 1 do 2 w czasie ≥ 14 dni od zakończenia leczenia IVIG.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki oceny skuteczności.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania *Arsura 1986*, *Arsura 1988* i *Cosi 1991*.

Punkt końcowy	Badanie <i>Arsura 1986</i> , N = 12, łącznie 17 cykli IVIG (zakres: 1-2)	Badanie <i>Arsura 1988</i> , N = 9, łącznie 23 cykle IVIG (zakres: 2-5)	Badanie <i>Cosi 1991</i> , N = 37
Poprawa siły mięśni powyżej wartości początkowej, n (%)	• 11/12 (91,7%*)	• 20/23 (87,0%*) cykli, – w 3/23 (13,0%*) cyklach u 3 różnych pacjentów nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi#	Definitywna poprawa ^g wg OGCCMS ^{^^} w dniu: • 6.: 17 (45,9%) • 12.: 26 (70,3%) • 21.: 23 (62,2%) • 60.: 21 (56,8%)
Czas do uzyskania poprawy, średnia (SD) [dni]	• 3,6 (2,7), (zakres: 1-9)	• 4,3 (1,2), (zakres: 1-7)	Poprawa wg OGCCMS ^{^^} o 2 punkty i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych, w dniu: • 6.: 11 (29,7%) • 12.: 16 (43,2%) • 21.: 20 (54,1%) • 60.: 14 (37,8%)
Czas do uzyskania maksymalnego efektu, średnia (SD) [dni]	• 8,6 (4,6), (zakres: 3-20)	• 8,2 (2,0), (zakres: 6-11)	
Czas trwania poprawy, średnia (SD) [dni]	• 52 (37)	• 106,6 (49,1) ogółem dla wszystkich cykli • 63,0 (56,3) dla 1. cyklu • 144,3 (73,5) dla 2. cyklu • 110,0 (34,6) dla 3. cyklu	• efektywność leczenia nie różniła się znamienne u chorych, którzy rozpoczęli leczenie IVIG na etapie stabilnej fazy choroby lub w ostrej fazie lub w trakcie nawrotu

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

u jednej pacjentki (po dobrej odpowiedzi na 3 cykle IVIG) odpowiedź na 4. cykl IVIG utrzymywała się < 14 dni, potem podano jej 2 dawki metyloprednizolonu (2000 mg IV, przez 12 h), po której odpowiedź utrzymywała się przez 45 dni, po czym wystąpił nawrót osłabienia mięśni przy 2 dodatkowych dawkach metyloprednizolonu (po 60 dniach), pacjentka odmówiła przyjęcia deksametazonu (20 mg/dziennie) i podano jej ponownie IVIG, po których po 4 dniach uzyskała zadowalającą odpowiedź; u 2 chorych odpowiedź (zwiększe-

nie siły mięśni) była niewystarczająca, chorzy otrzymali dodatkowy cykl IVIG odpowiednio po 7 i 14 dniach, po których uzyskano satysfakcjonującą odpowiedź;

& definitywna poprawa – poprawa o ≥ 1 punkt klasyfikacji OCCMS lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych, lub obydwu;

^^ klasyfikacja OCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*) – ocena nasilenia objawów związanych z miastenią; ocena zajęcia mięśni opuszkowych i rdzenia kręgowego, lub samego rdzenia kręgowego; im więcej punktów tym gorzej.

Poprawę siły mięśni (powyżej wartości początkowej) odnotowano u 11 pacjentów (91,7%) z badania *Arsura 1986*, poprawa wystąpiła średnio po 3,6 (SD: 2,7) dniach (zakres od 1 do 9 dni) i utrzymywała się średnio przez 52 dni (SD: 37). Średni czas do uzyskania maksymalnego efektu terapii wyniósł 8,6 (SD: 4,6) dni (zakres: 3-20). W badaniu *Arsura 1988* poprawę siły mięśni stwierdzono w czasie 20 cykli IVIG (87,0%), a średni czas do jej wystąpienia wynosił 4,3 (SD: 1,2) dni. Średnia liczba dni do uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego wyniosła 8,2 (SD: 2,0). Ogółem dla wszystkich cykli IVIG średni czas trwania poprawy wynosił 106,6 (SD: 49,1) dni, dla pierwszego cyklu wynosił 63,0 (SD: 56,3) dni, a dla drugiego i trzeciego odpowiednio 144,3 (SD: 83,5) i 110,0 (SD: 34,6) dni. Wyniki w obu badaniach były podobne.

W obu badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* wyjściowo stan chorych oceniono średnio na 4 klasę (średnia 4,25 i 4,0 odpowiednio w badaniach, zakres: 3-5), czyli uogólnioną miastenię z umiarkowanym osłabieniem mięśni, a status funkcjonalny wskazywał na objawy ograniczające codzienne czynności, widoczne w stanie odpoczynku (odpowiednio średnia 4,1 i 4,3 na 5 możliwych punktów). W obu próbach odnotowano poprawę w ocenie klasyfikacji miastonii (średnia odpowiednio 1,7 i 1,4, wskazująca na miastenię oczną z łagodnym osłabieniem mięśni obręczy) i poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów (średnia odpowiednio 1,8 i 1,6 – objawy o niewielkim nasileniu widoczne w trakcie ćwiczeń, osłabienie mięśni okrężnych oka).

W obu badaniach u 4 pacjentów (33,3% i 44,4% odpowiednio w badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988*) zaobserwowano czasowe zmniejszenie siły mięśni, które wystąpiło po odpowiednio 3,2 i 1,8 dniach i utrzymywało się odpowiednio przez 1,5 i 2,3 dni (wartości średnie). Autorzy badania *Arsura 1986* zaznaczyli, że tylko u jednego chorego osłabienie było na tyle silne, że wymagało intubacji i zastosowania mechanicznej wentylacji (ale ostatecznie nastąpiła poprawa siły mięśni, powyżej wartości początkowej), a u pozostałych 3 pacjentów osłabienie mięśni było łagodne.

Spośród 11 chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w badaniu *Arsura 1986* u 4 (36,4%) poprawa utrzymywała się średnio przez 78 dni (od 21 do 120) po podaniu cyklu IVIG. Z kolei u 7 chorych siła mięśni zmniejszyła się o ≥ 1 punkt od wartości maksymalnej (w ocenie stanu funkcjonalnego lub klasyfikacji choroby), a średni czas do pogorszenia wynosił 52,8 dni (SD: 12,6), u 5 z tych chorych podano drugi cykl IVIG i uzyskano podobny efekt jak po 1. cyklu.

Po podaniu jednego cyklu IVIG w badaniu *Cosi 1991* definitywną poprawę w 6. dniu odnotowano u 45,9% (n = 17) chorych na MG, w kolejnych dniach (12. i 21.) odsetek zwiększał się, wynosił odpowiednio 70,3% i 62,2%. Poprawę o 2 punkty wg OGCCMS (i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych) w 21. dniu stwierdzono u 54,1% chorych.

1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Sandoglobulin P® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

W chwili obecnej produkt leczniczy Sandoglobulin P®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g refundowany jest w ramach programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D 80, w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89) (MZ 24/06/2014).

Rozliczenie terapii immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego reguluje zarządzenie Prezesa NFZ, konkretnie załącznik zawierający katalog świadczeń do sumowania (zał. 1c). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” rozliczane jest za każdy 1 gram immunoglobulin zastosowanych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami (NFZ 89/2013 zał. 1c)).

Tabela 6. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi	Możliwość sumowania
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	<ul style="list-style-type: none"> za każdy 1 gram immunoglobulin; zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności dzieci immunoglobulinami); 	świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia: 5.52.01.0001464, 5.52.01.0001467

Zgodnie z niniejszym zarządzeniem Prezesa NFZ świadczeniem dedykowanym do sumowania dla „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” jest „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” lub „Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii” (NFZ 89/2013 zał. 1b).

Tabela 7. Katalog świadczeń odrębnych – załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwio-pochodnych w tym immunoglobulin	5	-
5.52.01.0001467	Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii	0	zgodnie z § 17 ust. 10 zarządzenia

Ponadto preparaty immunoglobulin mogą być również rozliczane w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom immunoglobulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w katalogu świadczeń do sumowania. Jednakże ze względu, na fakt, że wycena grup JPG nie pokrywa rzeczywistych kosztów samych leków, uznano, że ten sposób rozliczania immunoglobulin nie jest stosowany w praktyce.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P®, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

1.3. Metodyka analizy

1.3.1. Strategia analityczna

Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Sandoglobulin P®), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (*AOTM 2010*). W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Ponieważ przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT, uznano, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*).

W opracowaniu uwzględniono aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

1.3.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują.

i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli *de facto* do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.3.3. Horyzont czasowy

Ponieważ zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest refundowany od wielu lat produkt Sandoglobulin P® o uznanej skuteczności i bezpieczeństwie, w porównywanych scenariuszach nie występują różnice w obrębie efektywności klinicznej, i dlatego wpływ tego leczenia na losy pacjentów jest taki sam, a więc nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Dodatkowo, czas trwania leczenia opartego na dożylnych preparatach immunoglobulin (IVIg) w poszczególnych wskazaniach jest trudny do oszacowania na podstawie dostępnych danych. Z tego względu horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Sandoglobulin P® 2-5 dni (*ChPL Sandoglobulin P® 2012*).

1.3.4. Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

1.3.5. Model ekonomiczny

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów pojedynczego kursu leczenia chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz miastonii (MG) przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Sandoglobulin P®, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.

1.3.5.1. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedycznych istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako

nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (MZ 24/06/2014);
- Zarządzenie Nr NFZ 89/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 89/2013);
- Zarządzenie Nr NFZ 5/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 5/2014).

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty:

- koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych;
- aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym;
- koszty badań diagnostycznych w programie lekowym;
- koszty podania leków w programie lekowym.

Szczegółową kalkulację kosztów przedstawiono w dalszej części raportu.

1.3.5.1.1. Koszt kursu leczenia

W scenariuszu aktualnym immunoglobuliny (w tym produkt leczniczy Sandoglobulin P®) stosowane są zgodnie ze wskazaniami z charakterystyk produktów leczniczych (z wyjątkiem stosowanych w programie lekowym: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami”) i rozliczane w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania). Z kolei w scenariuszu nowym sytuacja ta ulegnie zmianie. Zgodnie z założeniami sce-

nariusza nowego produkt leczniczy Sandoglobulin P® oraz Privigen® będą stosowane w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

W analizie ekonomicznej porównywano koszty jednego kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS, MG, CIDP. Porównanie kosztów całych terapii leczenia IVIG chorych z GBS, MG i CIDP nie było możliwe ze względu na brak wiarygodnych danych mówiących o długości terapii i całkowitym zużyciu immunoglobulin dożylnych.

Zgodnie z treścią PPL 2014 dawka pierwszego podania immunoglobulin wynosi 0,4g/kg m.c. we wlewie dożylnym. Natomiast ogólna dawka leku w jednym kursie trwającym od 2 do 5 dni wynosi 1-2 g/kg m.c. Dawkowanie we wszystkich wskazaniach, tj. GBS, CIDP oraz MG jest identyczne. W poniższej tabeli przedstawiono dawkę w jednym kursie leczenia bez względu na wskazanie z PPL 2014.

Tabela 8. Dawkowanie bez względu na wskazanie (PPL 2014)

	Dawka w jednym kursie
Średnia	1,5 g/kg m.c.
Minimum	1,0 g/kg m.c.
Maksimum	2,0 g/kg m.c.

Ze względu na fakt, że zgodnie z PPL 2014 immunoglobuliny podawane są w przeliczeniu na masę ciała pacjentów, wykonano przegląd publikacji pod względem informacji o masie ciała chorych z GBS, CIDP oraz MG. Na podstawie badań zidentyfikowanych w wyniku przeglądu oszacowano, że średnia masa ciała chorych z GBS, CIDP i MG wyniosła 70,4 kg (patrz: Załącznik 4.1).

Tabela 9. Średnia masa ciała chorych z GBS, MG, CIDP.

Populacja	Masa ciała [kg]		
	Średnia	Minimalna	Maksymalna
GBS, MG, CIDP	70,4	71,9	84,3

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu mas ciała chorych z GBS, MG i CIDP populację docelową stanowili wyłącznie dorośli. Podczas gdy GBS, MG i CIDP dotyczy osób w każdym wieku. Szczyt zachorowań na miastenię występuje do 40 roku życia, a później po 60 roku życia (Zwolińska 2013). W przypadku CIDP, 90% chorych stanowią dorośli (Drac 2009a). Natomiast GBS występuje u dzieci i dorosłych z nasileniem między 15. a 30 rokiem życia i w wieku 50-75 lat (Drac 2009b).

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących masy ciała u chorych w całym przedziale wiekowym tj. zarówno dzieci i dorosłych. W związku z tym przyjęte w analizie badania z masą ciała wyłącznie opartą na populacji dorosłych, mogą ją zawyżać.

Podczas gdy GBS, MG i CIDP dotyczy osób w każdym wieku. Przykładowo miastenia dziecięca z początkiem przed 16 rokiem życia oceniana jest na 10-16% przypadków (Ryniewicz 2008). Ze względu na słabą jakość danych średnia masa ciała przyjęta w analizie może być zawyżona.

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie immunoglobulin w czasie pojedynczego kursu leczenia chorego z MG, CIDP lub GBS.

Tabela 10. Zużycie immunoglobulin w jednym kursie podawania IVIG na podstawie PPL 2014.

	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – wartość minimalna	Analiza wrażliwości – wartość maksymalna
Populacja	GBS / MG / CIDP	GBS / MG / CIDP	GBS / MG / CIDP
Dawka w jednym kursie na chorego [g/kg m.c.]	1,5	1,0	2,0
Masa chorego [kg]	70,4	nd.	nd.
Łączna dawka IVIG [g/pacjent/kurs]	105,6	98,6	112,6

W analizie podstawowej zużycie na jednego chorego na kurs IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP i MG oszacowane zgodnie z PPL 2014, wynosi 105,6 g na jeden kurs leczenia.

Mając na uwadze, że oszacowana z badań klinicznych średnia masa ciała chorych z GBS, CIDP i MG jest wartością zawyżoną, wykonano dodatkowe oszacowanie zużycia IVIG w oparciu o dawkowanie stosowane w praktyce klinicznej. W tym celu poszukiwano badań klinicznych zawierających informacje o rzeczywistym dawkowaniu immunoglobulin dożylnych w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG.

Odnaleziono tylko jedno badanie, w których przedstawiono średnie zużycie IVIG w przeliczeniu na 1 chorego na rok, w podziale na poszczególne wskazania. Celem badanie Harkins 2009 było określenie w jakim stopniu rzeczywisty sposób dawkowania IVIG w schorzeniach neurologicznych jest zgodny z obowiązującymi w Nowej Zelandii wytycznymi. Autorzy opracowania Harkins 2009 retrospektywnie przeanalizowali karty chorych leczonych za pomocą IVIG w okresie 5,5 lat. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów z MG, GBS oraz CIDP, którzy otrzymywali leczenie za pomocą IVIG z badania Harkins 2009.

Tabela 11. Charakterystyka populacji z MG, GBS oraz CIDP z Harkins 2009.

Choroba	Liczba pacjentów	Wiek	Zużycie IVIG [g/pacjent/rok]
GBS	21	54 [12; 90]	25,8
CIDP	10	64 [39; 77]	209,9
MG	9	59 [38; 83]	161,9

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w *Harkins 2009* średnie zużycie IVIG w ciągu roku na jednego pacjenta z GBS wynosi 25,8 g, z CIDP jest równe 209,9 g, natomiast w przypadku MG jest to 161,9 g/pacjent.

W badaniu *Harkins 2009* pacjenci z zaostrzoną MG lub GBS otrzymywali rocznie jeden kurs leczenia IVIG, natomiast chorzy z CIDP wymagali podania kilku kursów IVIG na rok. Spośród 57 chorych ze schorzeniami neurologicznymi pojedynczy kurs IVIG otrzymało 41 (72%) chorych (*Harkins 2009*). Miastenia jest chorobą, która może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. W przypadku przełomu miastenicznego, czyli ciężkiego zaostrzenia objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej, leczenie polega na ustaleniu i eliminacji czynnika powodującego przełom (*AOTM 164/2013*). Na potrzeby analizy założono, że w ciągu roku chorzy z MG otrzymują jeden cykl leczenia IVIG. Pierwszymi objawami GBS jest osłabienie siły mięśniowej, parestezje w dystalnych częściach kończyn oraz bóle mięśni. Często do osłabienia kończyn dołącza się obustronne porażenie nerwu twarzowego. Progresa deficytu ruchowego, od momentu pojawienia się pierwszych objawów do ich maksymalnego nasilenia, może trwać od 12 godzin do 4 tygodni. Następnie przez około 2 tygodnie trwa faza plateau, po której niedowład zaczyna ustępować. Ten ostatni proces może trwać do kilku miesięcy (*Sie-miński 2012*). Założono, że w ciągu roku pacjent z GBS wymaga średnio jednego kursu leczenia IVIG.

Natomiast roczną liczbę cykli leczenia IVIG w populacji chorych na CIDP oszacowano w oparciu o publikację *Rajabally 2006*. Na potrzeby badania *Rajabally 2006* wykonano retrospektywną analizę kart szpitalnych 15 chorych na CIDP leczonych za pomocą IVIG w latach 1997-2005 w Wielkiej Brytanii. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji docelowej z badania *Rajabally 2006*.

Tabela 12. Charakterystyka populacji z CIDP na podstawie *Rajabally 2006* – dawka ustabilizowana.

Parametr	Wartość
Suma dawek IVIG w ostatnim podaniu w rozważanej populacji	802 g
Liczba pacjentów	15

Parametr	Wartość
Średnia dawka IVIG w ostatnim podaniu [g/pacjent/kurs]	53,5 g

Średnia ustabilizowana dawka IVIG w czasie pojedynczego kursu leczenia wynosi 53,5 gramów.

Ponieważ m.in. z badania *Harkins 2009* wynika, że w przypadku chorych z GBS i MG, w horyzoncie rocznym wymagane jest zastosowanie jednego kursu terapii IVIG, średnie zużycie na kurs przyjęto jako równe 25,8 g (GBS) albo 161,9 g (MG). Natomiast średnia dawka IVIG na jednego pacjenta z CIDP została przyjęta zgodnie z badaniem *Rajabally 2006* i wynosi 53,5 g w czasie jednego kursu.

W analizie wrażliwości uwzględniono skrajne wielkości rocznych dawek IVIG, oszacowanych przy zastosowaniu dodatkowych założeń, opisanych szczegółowo w analizie wpływu na budżet, w Rozdziale 2.1.10.1. W poniższej tabeli przedstawiono łączną dawkę IVIG przypadającą na pacjenta w zależności od wskazania na kurs leczenia.

Tabela 13. Łączna dawka IVIG na kurs na pacjenta.

Wskazanie	Łączna dawka IVIG [g/pacjent/kurs]		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości- wartość minimalna	Analiza wrażliwości- wartość maksymalna
GBS	25,8 g	20,8 g	105,6 g
CIDP	53,5 g	43,2 g	105,6 g
MG	161,9 g	130,6 g	161,9 g

W chwili obecnej w Polsce, terapia immunoglobulinami chorych z GBS, CIDP i MG rozliczana jest w ramach leczenia szpitalnego, które reguluje zarządzenie Prezesa NFZ, konkretnie załącznik zawierający katalog świadczeń do sumowania (zał. 1c). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” rozliczane jest za każdy 1 gram immunoglobulin zastosowanych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami. (NFZ 89/2013 zał. 1c). W poniższej tabeli przedstawiono wycenę punktową tego świadczenia.

Tabela 14. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena 1 pkt
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	52 zł

Wycena świadczenia leczenia przetoczeniami immunoglobulin za 1 gram wynosi 312,00 zł.

Zgodnie z niniejszym zarządzeniem Prezesa NFZ świadczeniem dedykowanym do sumowania dla „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (nr 5.53.01.0001401) jest „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (5.52.01.0001464) o wartości punktowej równej 5 lub „Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii” (5.52.01.0001467) z wartością punktową równą 0 (NFZ 89/2013 zał. 1b). Statystyki JGP zawierają kompleksową analizę świadczeń udzielanych w latach 2009-2012 na terenie całej Polski, w tym również informacje na temat Katalogu świadczeń odrębnych. Zestawienie obejmuje liczbę zrealizowanych produktów JGP oraz średni czas pobytu pacjenta ze względu na wiek, płeć, tryb przyjęcia i wypisu; rozpoznania zasadnicze ICD-10 i procedury medyczne ICD-9 i (udział powyżej 1%) dla wszystkich grup JGP. Zarówno w przypadku „Hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” jak i „Hospitalizacji wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii” w ostatnich latach wśród rozpoznań zasadniczych IDC-10 (udział powyżej 1%) nie znajdują się żadne ze wskazań rozważanych w niniejszej analizie (MG, CIDP, GBS). Na podstawie danych ze Statystyk JGP w analizie podstawowej do świadczenia nr 5.53.01.0001401 nie sumowano dedykowanych świadczeń: 5.52.01.0001464 i 5.52.01.0001467 (NFZ 89/2013).

Iloczyn kosztu podania 1 grama immunoglobulin i łącznej rocznej ilości immunoglobulin przyjmowanych przez pacjenta, odpowiedniej dla wskazania w czasie kursu leczenia stanowi łączny koszt kursu leczenia IVIG.

Tabela 15. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).

Wskazanie	GBS	CIDP	MG	GBS/CIDP/MG
Całkowity koszt kursu IVIG	8 049,60	16 692,00	50 512,80	32 942,48

W scenariuszu aktualnym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 32 942,48 zł. Koszt kursu leczenia IVIG, wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania w oparciu o rzeczywiste zużycie z badań *Harkins 2009* i *Rajabally 2006*, w populacji chorych z GBS wyniósł 8 049,60 zł, w populacji z CIDP był równy 16 692,00, a u chorych z MG – 50 512,80 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P® jest taki sam z obu rozpatrywanych perspektyw.

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego produktu leczniczego Sandoglobulin P® będzie stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicz-

nych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

W poniższej tabeli przedstawiono proponowaną cenę detaliczną produktu Sandoglobulin P®. Warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach pozostaną w istniejącej obecnie grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® nadal będzie stanowił podstawę limitu. W poniższej tabeli przedstawiono proponowane warunki refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P® w obrębie wspólnej grupy limitowej immunoglobulin dożylnych.

Tabela 16. Proponowana cena produktów dożylnych immunoglobulin w scenariuszu nowym.

Preparat	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/g]	Poziom odpłatności	Podstawa limitu	Limit [zł]
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Flebogamma DIF 10 g	1 800,00	1 944,00	2 041,20	204,12	bezpłatne		1 973,17
Flebogamma DIF 20 g	3 720,00	4 017,60	4 218,48	210,92	bezpłatne		3 946,33
Flebogamma DIF 5 g	875,00	945,00	992,25	198,45	bezpłatne		986,58
Flebogamma DIF 2,5 g	437,50	472,50	496,13	198,45	bezpłatne		493,29
Flebogamma DIF 10 g	1 750,00	1 890,00	1 984,50	198,45	bezpłatne		1 973,17
Flebogamma DIF 20 g	3 500,00	3 780,00	3 969,00	198,45	bezpłatne		3 946,33
Flebogamma DIF 5 g	875,00	945,00	992,25	198,45	bezpłatne		986,58
Kiovig 1 g	190,00	205,20	215,46	215,46	bezpłatne		197,32
Kiovig 2,5 g	475,00	513,00	538,65	215,46	bezpłatne		493,29
Kiovig 5 g	950,00	1 026,00	1 077,30	215,46	bezpłatne		986,58
Kiovig 10 g	1 900,00	2 052,00	2 154,60	215,46	bezpłatne		1 973,17
Kiovig 20 g	3 800,00	4 104,00	4 309,20	215,46	bezpłatne		3 946,33
Kiovig 30 g	5 700,00	6 156,00	6 463,80	215,46	bezpłatne		5 919,50
██████████	██████	██████	██████	██████	██████		██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████		██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████		██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████		██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████		██████

Preparat	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/g]	Poziom odpłatności	Podstawa limitu	Limit [zł]
Gammagard S/D 5 g	1 065,00	1 150,20	1 207,71	241,54	bezpłatne		986,58
Ig VENA 2,5 g/50 ml	462,50	499,50	524,48	209,79	bezpłatne		493,29
Ig VENA 1 g/20 ml	185,00	199,80	209,79	209,79	bezpłatne		197,32
Ig VENA 5 g/100 ml	925,00	999,00	1 048,95	209,79	bezpłatne		986,58
Ig VENA 10 g/200 ml	1 850,00	1 998,00	2 097,90	209,79	bezpłatne		1 973,17
Octagam 2,5 g/50 ml	570,00	615,60	646,38	258,55	bezpłatne		493,29
Octagam 5 g/100 ml	1 140,00	1 231,20	1 292,76	258,55	bezpłatne		986,58
Octagam 10 g/200 ml	2 280,00	2 462,40	2 585,52	258,55	bezpłatne		1 973,17
Octagam 10% 2 g/20 ml	456,00	492,48	517,10	258,55	bezpłatne		394,63
Octagam 10% 5 g/50 ml	1 140,00	1 231,20	1 292,76	258,55	bezpłatne		986,58
Octagam 10% 10 g/100 ml	2 280,00	2 462,40	2 585,52	258,55	bezpłatne		1 973,17
Octagam 10% 20 g/200 ml	4 560,00	4 924,80	5 171,04	258,55	bezpłatne		3 946,33

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty jednostkowe produktu leczniczego Sandoglobulin P® w przewidywanym scenariuszu nowym.

Tabela 17. Koszt jednostkowy Sandoglobulin P® w scenariuszu nowym (PPP/PPP+P).

Cena za opakowanie [zł]	Zawartość opakowania [g]	Koszt jednostkowy [zł /g]
██████████	6,0	██████████

Koszt 1 grama dożylniej immunoglobuliny (Sandoglobulin P®) w scenariuszu nowym jest równy ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leków przypadające na pojedynczy kurs leczenia IVIG, będące iloczynem ilości immunoglobulin przyjmowanych przez pacjenta odpowiedniej dla wskazania w czasie kursu leczenia oraz wyceny jednostkowej Sandoglobulin P®.

Tabela 18. Koszt Sandoglobulin P® w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).

Wskazanie	Łączna dawka IVIG [g/pacjent/kurs]	Koszt jednostkowy	Koszt kursu leczenia [zł]
GBS	25,8	████	████
CIDP	53,5	████	████
MG	161,9	████	████
GBS/CIDP/MG	105,6	████	████

W związku z faktem, że leczenie chorych w rozważanym wskazaniu będzie odbywać się w ramach programu lekowego należy do kosztów kursu IVIG doliczyć koszty podania oraz ryczałt diagnostyczny.

W analizie założono, że koszty ryczałtu diagnostycznego będą takie same jak w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci ze względu na podobny neurologiczny charakter choroby oraz zastosowanie tych samych leków (NFZ 5/2014). Wnioskowany program lekowy dotyczył będzie głównie osób dorosłych, jednakże przyjęcie wyceny ryczałtu diagnostycznego z programu dla dzieci jest raczej założeniem konserwatywnym. Można przypuszczać, że zakres badań diagnostycznych w obu grupach wskazań będzie zbliżony, a dodatkowo zakres ten w przypadku populacji dzieci będzie szerszy, niż w przypadku dorosłych, czego przykładem może być program leczenia stwardnienie rozsianego.

Tabela 19. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 5/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)
5.08.08.0000024	Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci	9

Ryczałt diagnostyczny w programach lekowych rozliczany jest proporcjonalnie do miesiący leczenia pacjenta w programie. Czas trwania pojedynczego kursu leczenia IVIG nie przekracza miesiąca, zatem koszt przypadający na jeden kurs leczenia wynosi 1/12 rocznego ryczałtu. W przeliczeniu na pojedynczy kurs leczenia IVIG koszt ten wynosi 39,00 zł.

Kolejną składową kosztu terapii IVIG jest pobyt chorego w ośrodku związany m.in. z podaniem leku. Zgodnie z treścią PPL 2014 kurs leczenia IVIG we wnioskowanej populacji trwa od 2 do 5 dni.

Tabela 20. Długość trwania pojedynczego kursu IVIG (PPL 2014).

Liczba dni podawania leku	
2	Analiza wrażliwości – wartość minimalna
5	Analiza wrażliwości – wartość maksymalna
3,5	Analiza podstawowa – wartość średnia

W analizie podstawowej przyjęto, że średnio IVIG podawany jest pacjentom przez 3,5 dnia. W analizie wrażliwości rozważono skrajne liczby dni podania leku. Pacjenci powinni być monitorowani i uważnie obserwowani w kierunku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie trwania całego wlewu oraz 20 minut po zakończeniu infuzji (*ChPL Sandoglobulin P®*). Założono, że wlew dożylny IVIG będzie odbywał się w czasie wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonywaniem programu. W poniższej tabeli zawarto wycenę tego świadczenia (NFZ 5/2014).

Tabela 21. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w celu podania/wydania leków w programie.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Liczba świadczeń / kurs	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	3,5	364,00

Koszt podania jednego kursu IVIG w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu jest równy 364 zł.

Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia odpowiedni dla scenariusza nowego jest sumą kosztów leków, koszt ryczałtu diagnostycznego w przeliczeniu na kurs oraz koszt podania leku.

Tabela 22. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz nowy (PPP/PPP+P).

Wskazanie	GBS	CIDP	MG	GBS/CIDP/MG
Koszt Sandoglobulin P®	██████	██████	██████	██████
Ryczałt diagnostyczny	39,00	39,00	39,00	39,00
Podanie leku	364,00	364,00	364,00	364,00
Całkowity koszt kursu IVIG	██████	██████	██████	██████

W scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi ██████. Dodatkowo obliczono koszt kursu leczenia IVIG wykorzystując różni-

cowane dawkowanie w zależności od wskazania w oparciu o rzeczywiste zużycie z badań *Harkins 2009 i Rajabally 2006*. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł ■■■ z CIDP był równy ■■■■ oraz z MG – ■■■■■. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P® nie zależy od perspektywy.

1.3.6. Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. Ponadto wykonano przegląd opracowań ekonomicznych dla immunoglobulin dożylnych stosowanych we wnioskowanej populacji.

1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1. Metodyka

1.4.1.1. Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 2 kwietnia 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Em-base. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Sandoglobulin.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'myasthenia'/exp OR 'myasthenia gravis'/exp OR 'guillain-barre'/exp OR 'guillain barre syndrome'/exp OR gbs OR cidp OR 'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/exp OR 'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy'	36 996
#2	'intravenous gammaglobulin' OR ivig OR 'intravenous immune globulin' OR 'intravenous immunoglobulins' OR 'intravenous immunoglobulin' OR 'human normal immunoglobulin'/exp OR 'immune globulin intravenous' OR igiv	18 653
#3	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis'/exp OR 'cost effectiveness'/exp OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost-minimization'/exp	158 687
#4	#1 AND #2 AND #3	38

Data przeszukania: 2 kwietnia 2014 rok

Data aktualizacji: 26 maj 2014 rok

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 38 publikacji, które zostały podane analizie.

W dniu 26 maja 2014 roku wykonano aktualizację wyszukiwania badań ekonomicznych, w wyniku której zidentyfikowano 2 publikacje. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała jednak kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

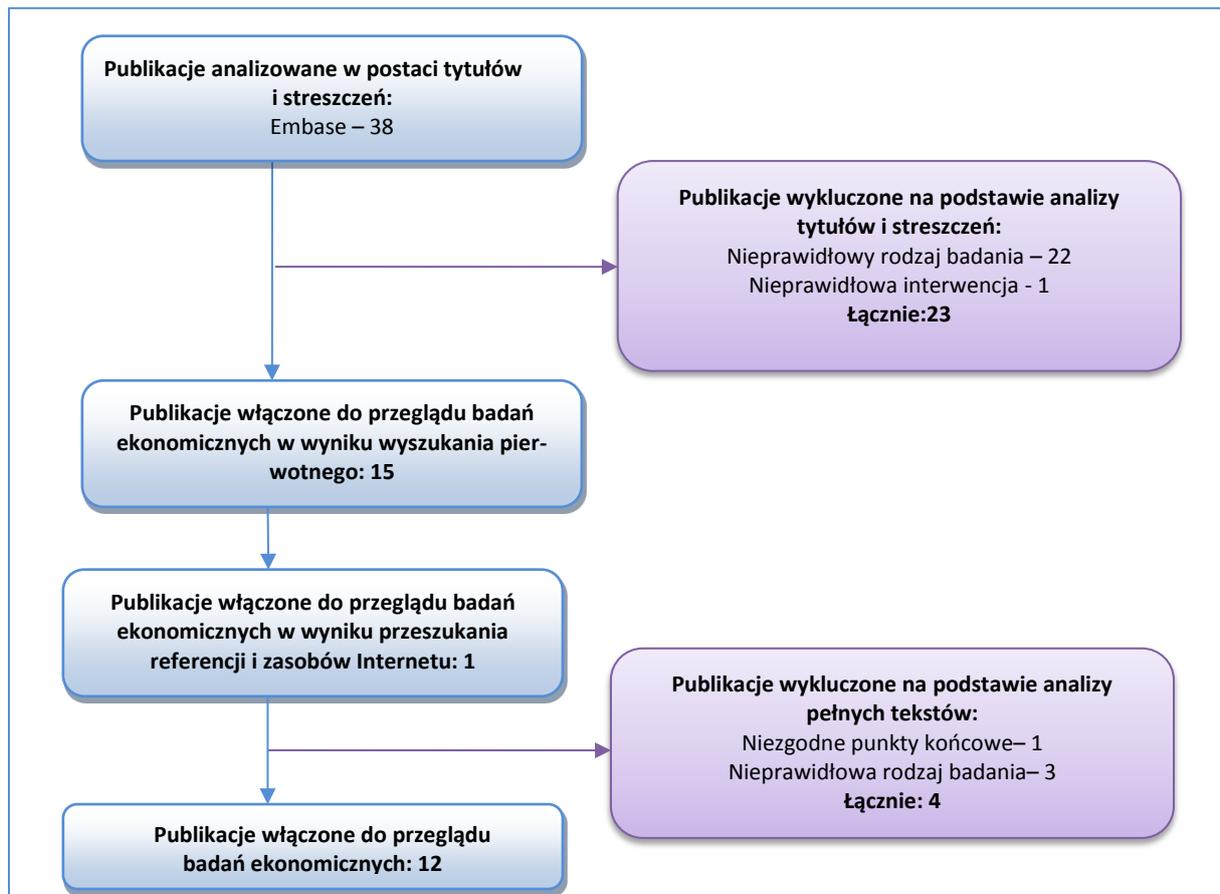
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania preparatu immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej dożylnie w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo (GBS), przewlekłego zapalenia polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz miastonii (MG). Nie stosowano dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczenia.

1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 38 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań epidemiologicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 2 kwietnia 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 12 publikacji (w tym 1 publikację zidentyfikowaną w wyniku przeszukania referencji i zasobów Internetu). Wśród badań włączonych do analizy w 5 publikacjach oceniano stosowanie preparatu dożylniej immunoglobuliny ludzkiej (IVIG) w leczeniu zespołu Guillaina- Barrégo (*Britto 2009, Negpal 1999, Oczko-Walker 2010, Tsai 2007, Winters 2011*). W pozostałych włączonych do przeglądu publikacjach preparat dożylniej immunoglobuliny ludzkiej był oceniany w populacji chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (*Blackhouse 2009, Blackhouse 2010, Cocito 2012, Paolasso 2012, Gaebel 2009, Lazzaro 2014, McCrone 2003*). Nie odnaleziono badań ekonomicznych odpowiednich dla populacji chorych z miastenią. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań ekonomicznych włączonych do analizy.

Tabela 24. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Sandoglobulin.

Kraj	Popu- lacja	Interwencja	Rodzaj badania	Hory- zont	Perspek- tywa	Dyskon- towanie	Wynik
<i>Blackhouse 2009</i>							
Kanada	CIDP	IVIG vs korty- kosteroidy	CUA	5 lat	Płatnika	bd.	Koszt inkrementalny: 105 356\$ Inkrementalne QALYs: 0,188 ICER/QALY: 555 031\$
<i>Blackhouse 2010</i>							
Kanada	CIDP	IVIG vs korty- kosteroidy	CUA	5 lat	Płatnika	5%	Koszt inkrementalny: 121 869\$ Inkrementalne QALYs: 0,177 ICUR/QALY: 687 287\$
<i>Britto 2009</i>							
Brazylia	GBS	wymiana osocza vs IVIG	CMA	bd	Szpitala	bd.	Koszt całkowity leczenia/pacjent: US\$6,058.85 (±1,701.78 SD vs US\$18,344.57 (±12,259.56 SD) Koszty szpitalne: US\$25,729.79 (±18,714.54 SD) vs US\$34,768.16 (±27,766.01 SD)
<i>Cocito 2012, Paolasso 2012</i>							
Włochy	CIDP [^]	SCIG vs IVIG	CMA	1 rok	Szpitala	bd.	Koszt całkowity leczenia/pacjent: 42 772 € vs 43 456 €
<i>Gaebel 2009</i>							
Kanada	CIDP	IVIG vs korty- kosteroidy	CUA	5 lat	Płatnika	5%	Koszt inkrementalny: 102 747\$ ICUR/QALY: 549 449\$
<i>Lazzaro 2014</i>							
Włochy	CIDP	SCIG vs IVIG	CMA	1 rok	Spółeczna	bd.	Koszt całkowity leczenia/pacjent: 49 534,75€ vs 50 895,73€
<i>McCrone 2003</i>							
Wielka Brytania	CIDP	IVIG vs pred- nizolon	CUA	bd.	Spółeczna	bd.	Koszt inkrementalny: 3 439€ Prawdopodobieństwo, że IVIG jest kosztowo-efektywny wzrasta powyżej 0,5, gdy QALY > 250 000\$
<i>Negpal 1999</i>							
USA	GBS	wymiana osocza vs IVIG	CMA	48 tyg.	bd.	bd.	Koszt całkowity leczenia/pacjent: 6 204\$ vs 10 165\$
<i>Oczko-Walker 2010</i>							
USA	GBS	Leczenie objawowe vs wymiana osocza vs IVIG + wymiana	CMA	bd..	bd.	bd.	Koszt hospitalizacji: 5 610\$ vs 62 909\$ vs 117 432\$ vs 35 507\$

Kraj	Popu- lacja	Interwencja	Rodzaj badania	Hory- zont	Perspek- tywa	Dyskon- towanie	Wynik
osocza vs IVIG							
<i>Tsai 2007</i>							
Tajwan	GBS	wymiana osocza vs IVIG	EA	bd.	bd.	bd.	Koszt całkowity leczenia/pacjent: 517 347NT* vs 360 824NT*
<i>Winters 2011</i>							
USA	GBS	Wymiana osocza vs IVIG	CMA	bd.	bd.	bd.	Koszt hospitalizacji/pacjenta: 4 638,16\$ vs 10 329,85\$

* US\$1.00 = 33.50 NT w 2005 roku;

^ analizowana populacja zawierała 5 chorych na CIDP oraz 5 chorych na MMN, którzy przyjmowali IVIG w szpitalu przez nie mniej niż 6 miesięcy.

Celem analizy minimalizacji kosztów *Britto 2009*, *Tsai 2007* oraz *Nepgal 1999* było porównanie kosztów leczenia chorych z zespołem Guillaina-Barrégo za pomocą preparatu immunoglobuliny ludzkiej podawanej we wlewie dożylnym (IVIG) lub wymiany osocza (z ang. *plasma exchange*, PE). We wszystkich zidentyfikowanych analizach porównujących terapię IVIG vs PE otrzymano wspólny wniosek: koszty terapii IVIG w przeliczeniu na jednego pacjenta z GBS były wyższe niż koszt terapii PE. Podobne wyniki otrzymano w analizie minimalizacji kosztów *Winters 2011*, która miała na celu porównanie kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem chorych na GBS za pomocą IVIG lub PE. W badaniu *Oczko-Walker 2010* porównywano koszty hospitalizacji związane z zastosowaniem leczenia objawowego, PE, IVIG po których stosuje się PE oraz IVIG w leczeniu chorych na CIDP. Najwyższe koszty hospitalizacji równe 117 432\$ związane były z zastosowaniem IVIG, po którym nastąpiła wymiana osocza (PE). Druga w kolejności pod względem wysokości kosztów hospitalizacji była terapia PE (62 909\$), następnie terapia IVIG (35 507\$) a najniższe koszty związane były z leczeniem objawowym (5 610\$). Porównanie kosztów leczenia chorych na CIDP za pomocą IVIG lub SCIG było celem włoskich analiz minimalizacji kosztów *Cocito 2012* oraz *Lazzaro 2014* wykonanych z perspektywy płatnika. Wyższe całkowite koszty leczenia przypadające na pacjenta z CIDP wiązały się z zastosowaniem IVIG (*Cocito 2012*, *Lazzaro 2014*). W abstrakcie konferencyjnym *Blackhouse 2009* przedstawiono analizę kosztów-efektywności IVIG vs kortykosteroidy stosowanych w Kanadzie w leczeniu CIDP. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla porównywanych terapii był równy 555 031\$/QALY. W kolejnej analizie ekonomicznej *Gaebel 2009* inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności IVIG vs kortykosteroidy był równy 549 449\$/QALY. W kolejnym odnalezionym badaniu *Blackhouse 2010* populację docelową stanowili chorzy na CIDP. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności dla porównania IVIG vs kortykosteroidy wyniósł 687 287\$/QALY. Wnioski wypływając z *Blackhouse 2009*, *Gaebel 2009*, *Blackhouse 2010* wskazują, iż stosowanie terapii IVIG w leczeniu chorych na CIDP nie jest kosztowo efektywne w Kanadzie.

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie różnicy kosztów porównywanych interwencji;
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Zgodnie ze specyfiką rozpatrywanego problemu zdrowotnego oraz metodyką zastosowaną w analizie, ocena porównywanych interwencji dotyczyła kosztów przeprowadzenia pojedynczego kursu IVIG. Zgodnie z rozumowaniem przedstawionym w Rozdziale 1.2.4, w analizie nie uwzględniono efektów zdrowotnych. Wynika to z porównania tej samej interwencji, lecz różniące się kosztami (refundacja w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego vs refundacja w ramach programu lekowego).

Wyniki analizy podstawowej nie zależą od przyjętej perspektywy.

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji

Poniżej zestawiono całkowite koszty kursu z zastosowaniem preparatu Sandoglobulin P® w porównywanych scenariuszach.

Tabela 25. Łączne koszty w porównywanych scenariuszach (PPP/PPP+P)

Wskazanie	Scenariusz aktualny [zł]	Scenariusz nowy [zł]
GBS	8 049,60	██████
CIDP	16 692,00	██████
MG	50 512,80	██████
GBS/CIDP/MG	32 942,48	██████

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące efektów generowanych będące głównymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych przez zastosowanie terapii IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG.

Tabela 26. Efekty zdrowotne generowane przez zastosowanie IVIG.

Populacja	Punkt końcowy	Efekt zdrowotny	Źródło
GBS	Czas trwania mechanicznej wentylacji	Dzieci wentylowane mechanicznie: 13,0 dni (SD 2,1), Dzieci : 3 dni (zakres: 2,5-3,5) Dorośli: 26 dni	<i>El-Bayoumi 2011</i> <i>Gürses 1995</i> <i>Hughes 1997</i>
	Średnia liczba dni od wystąpienia objawów do ich maksymalnego nasilenia (zakres)	Dzieci: 9,3 (7-11)	<i>Gürses 1995</i>
	Średnia liczba dni od maksymalnego nasilenia objawów do uzyskania poprawy (zakres)	Dzieci: 7,5 (5-11)	
	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia (SD)	Dorośli: -0,8 (1,3)	
	Mediana liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się (IQR)	Dorośli: 51 (20; 164)	<i>Hughes 1997</i>
	Mediana liczby dni do powrotu do pracy (IQR)	Dorośli: 371 (129; > 400)	
	Liczba chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się po 48 tygodniach (%)	Dorośli: 21 (16,5%)	
CIDP	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 2 tyg. terapii	-0,71	
	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 6 tyg. terapii	-0,71	<i>Hughes 2001</i>
	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 2 tyg. Terapii (dla pierwszego cyklu terapii)	-1,24	
	Odsetek chorych z istotną odpowiedzią na leczenie	42,9%	<i>Thompson 1996</i>
MG	Poprawa siły mięśni powyżej wartości początkowej, n (%)	11/12 (91,7%) 20/23 (87,0%) cykli	<i>Arsura 1986</i> <i>Arsura 1988</i>
	Czas do uzyskania poprawy, średnia (SD) [dni]	3,6 (2,7), (zakres: 1-9) 4,3 (1,2), (zakres: 1-7)	<i>Arsura 1986</i> <i>Arsura 1988</i>
	Czas do uzyskania maksymalnego efektu, średnia (SD) [dni]	8,6 (4,6), (zakres: 3-20) 8,2 (2,0), (zakres: 6-11)	<i>Arsura 1986</i> <i>Arsura 1988</i>
	Czas trwania poprawy, średnia (SD) [dni]	52 (37) 106,6 (49,1)	<i>Arsura 1986</i> <i>Arsura 1988</i>
	Definitywna poprawa wg OGCCMS w dniu:	6.: 17 (45,9%) 12.: 26 (70,3%) 21.: 23 (62,2%) 60.: 21 (56,8%)	<i>Cosi 1991,</i>

Populacja	Punkt końcowy	Efekt zdrowotny	Źródło
		6.: 11 (29,7%)	
		12.: 16 (43,2%)	
		21.: 20 (54,1%)	
		60.: 14 (37,8%)	

1.5.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Tabela 27. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
Populacja łączna GBS/CIDP/MG	105,6	
Zużycie - łączna dawka [g/pacjent/kurs]	GBS	25,8
	CIDP	53,5
	MG	161,9
	Cena producenta: Sandoglobulin P® (PPP/PPP+P) [zł/opak.]	
Średnia masa ciała [kg]	70,4	
Dawkowanie w jednym kursie (GBS/CIDP/MG)	1,5	
Liczba dni podawania leku	3,5	
Ryczałt diagnostyczny [zł]	Scenariusz nowy: 39,00	
Podanie leku [zł]	Scenariusz aktualny: 312,00 Scenariusz nowy: 364,00	

Powyższa tabela zawiera wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, tj. dla porównania wnioskowanej technologii w ramach analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.5.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3.)

Tabela 28. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja (Rozdział 1.2.1)	Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Sandoglobulin P®, przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych obejmujących chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.
Interwencja i komparatory (Rozdział 1.2.2, Rozdział 1.2.3)	Zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Sandoglobulin P®. Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym.
Aktualny sposób finansowania Sandoglobulin P® (Rozdział 1.2.5)	<p>W chwili obecnej produkt leczniczy Sandoglobulin P®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g refundowany jest w ramach programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D 80, w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89) (MZ 24/06/2014).</p> <p>Rozliczenie terapii immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego reguluje zarządzenie Prezesa NFZ, konkretnie załącznik zawierający katalog świadczeń do sumowania (zał. 1c).</p>
Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P® (Rozdział 1.2.5)	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P®, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.
Strategia analityczna (Rozdział 1.3.1)	<p>Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Sandoglobulin P®), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (AOTM 2010). W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.</p> <p>Ponieważ przedmiotem wniosku nie jest nowa technologia, której skuteczność i bezpieczeństwo względem technologii refundowanej wymaga udowodnienia w badaniu RCT, uznano, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji (Ustawa 2011).</p> <p>W opracowaniu uwzględniono aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	wskazaniu (MZ 02/04/2012).
Perspektywa analizy (Rozdział 1.3.2)	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli <i>de facto</i> do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p>
Horyzont czasowy (Rozdział 1.3.3)	<p>Ponieważ zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest refundowany od wielu lat produkt Sandoglobulin P® o uznanej skuteczności i bezpieczeństwie, w porównywanych scenariuszach nie występują różnice w obrębie efektywności klinicznej, i dlatego wpływ tego leczenia na losy pacjentów jest taki sam, a więc nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Dodatkowo, czas trwania leczenia opartego na dożylnych preparatach immunoglobulin (IVIg) w poszczególnych wskazaniach jest trudny do oszacowania na podstawie dostępnych danych. Z tego względu horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Sandoglobulin P® 2-5 dni (ChPL Sandoglobulin P® 2012).</p>
Dyskontowanie (Rozdział 1.3.4)	<p>Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.</p>
Struktura modelu (Rozdział 1.3.5)	<p>Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów pojedynczego kursu leczenia chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii prze przy zastosowaniu rozważanych opcji terapeutycznych, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.</p> <p>W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów na podstawie, których zostały obliczone koszty związane z przeprowadzeniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.</p>
Ocena kosztów (Rozdział 1.3.5.1)	<p>W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (MZ 24/06/2014). ➤ Zarządzenie Nr NFZ 89/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 89/2013); ➤ Zarządzenie Nr NFZ 5/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 5/2014). <p>W analizie ekonomicznej porównywano koszty jednego kursu leczenia IVIg w populacji chorych z GBS MG, CIDP. Porównanie kosztów całych terapii leczenia IVIg chorych z GBS, MG i CIDP nie było możliwe ze względu na brak wiarygodnych danych mówiących o długości terapii i całkowitym zużyciu immunoglobulin dożylnych.</p>

Założenie w modelu

Wyjaśnienie

Dawkowanie bez względu na wskazanie zostało przyjęte z *PPL 2014*.

Na podstawie badań zidentyfikowanych w wyniku przeglądu oszacowano, że średnia masa ciała chorych z GBS, CIDP i MG wyniosła 70,4 kg.

Zużycie immunoglobulin dożylnych zróżnicowane ze względu na wskazanie zostało oparte na badaniach *Harkin 2009* oraz *Rajabally 2006*.

W ciągu roku pacjent z GBS lub MG wymaga średnio jednego kursu leczenia IVIG.

Średnia liczba dni podawania IVIG została zaczerpnięta z *PPL 2014*.

Warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach pozostaną w istniejącej obecnie grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® nadal będzie stanowił podstawę limitu

1.5.4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty pojedynczego kursu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P® w dwóch wariantach finansowania: aktualnym, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym.

Dla każdego porównania wykonano kalkulację cen progowych. W przypadku, gdy cena progowa nie była możliwa do wyznaczenia (np. gdy cena leku była związana limitem refundacyjnym) było to odnotowane symbolem NI (nie istnieje).

1.5.4.1. Populacja łączna: GBS/CIDP/MG

Poniższe obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy dla populacji łącznej GBS/CIDP/MG.

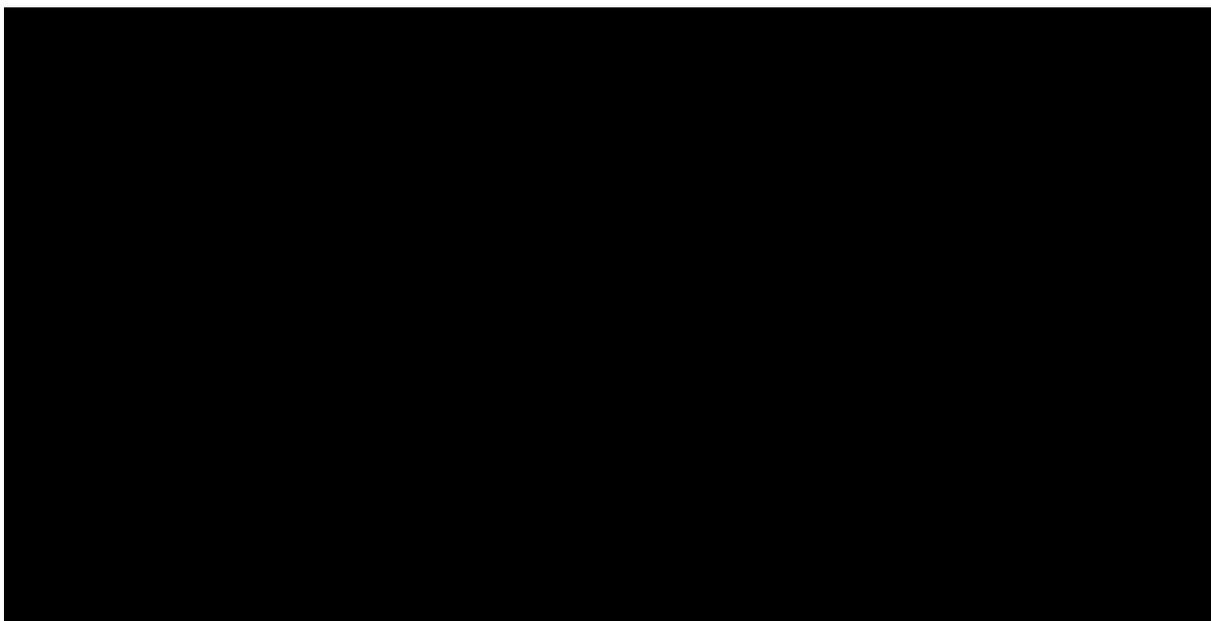
Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja łączna GBS/CIDP/MG.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P®
<u>PPP/PPP+P</u>				
Scenariusz nowy	██████████	██████████	Scenariusz nowy jest tańszy	NI
Scenariusz aktualny	32 942,48			

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi ██████████ a koszt scenariusza aktualnego jest równy 32 942,48 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi ██████████ co oznacza, że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje istotne oszczędności dla płatnika publicznego.

Ponieważ koszt terapii w scenariuszu nowym wynika z ceny jednostkowej opakowania Sandoglobulin P®, związanej wysokością limitu refundacyjnego z cenami innych preparatów, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej (koszt terapii nie wzrośnie do poziomu ze scenariusza aktualnego).

Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja łączna GBS/CIDP/MG.



Koszt terapii IVIG w przypadku jednego pacjenta, w scenariuszu nowym ulega zmniejszeniu o [redacted]

1.5.4.2. Zespół Guillaina-Barrégo

Poniższe obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy dla populacji chorych z GBS.

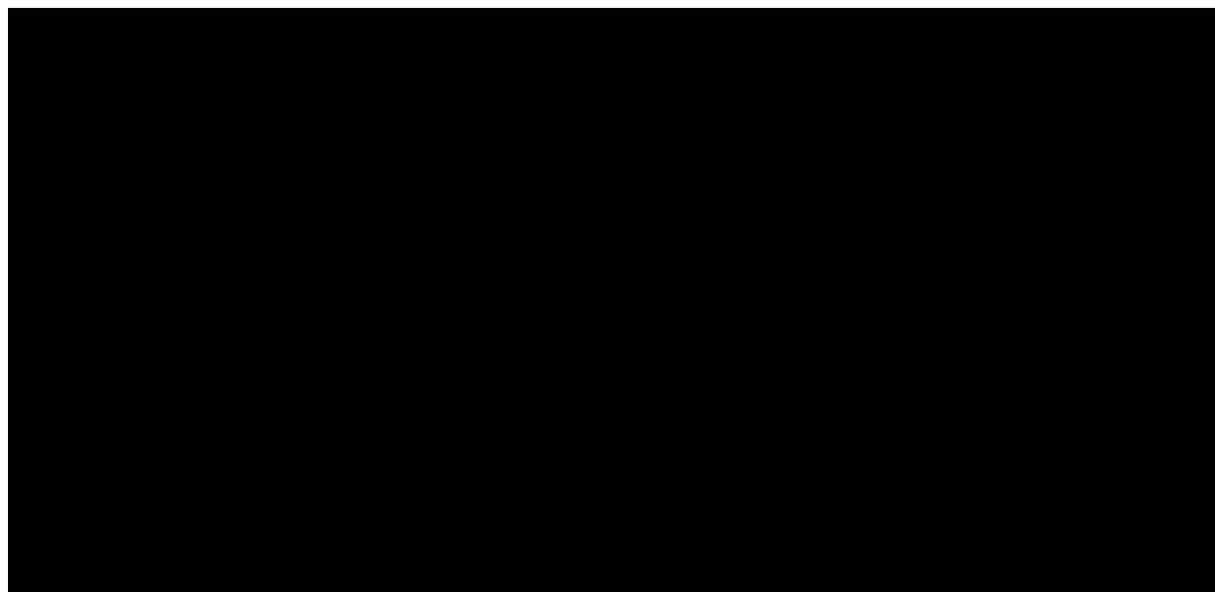
Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja GBS.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P®
PPP/PPP+P				
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]	Scenariusz nowy jest tańszy	NI
Scenariusz aktualny	8 049,60			

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [redacted] a koszt scenariusza aktualnego jest równy 8 049,60 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [redacted], co oznacza, że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Ponieważ koszt terapii w scenariuszu nowym wynika z ceny jednostkowej opakowania Sandoglobulin P®, związanej wysokością limitu refundacyjnego z cenami innych preparatów, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej (koszt terapii nie wzrośnie do poziomu ze scenariusza aktualnego).

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja GBS.



Koszt terapii IVIG w przypadku jednego pacjenta z GBS, w scenariuszu nowym ulega zmniejszeniu o [REDACTED]

1.5.4.3. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Poniższe obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji z CIDP.

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja CIDP.

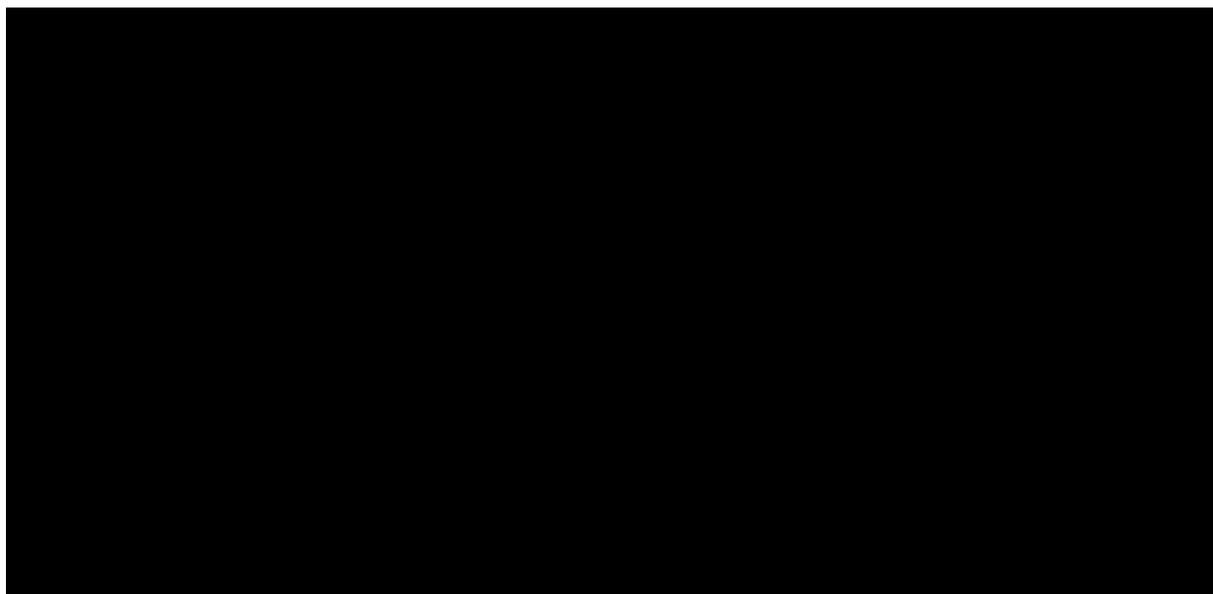
Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P®
PPP/PPP+P				
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	Scenariusz nowy jest tańszy	NI
Scenariusz aktualny	16 692,00			

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [REDACTED], a koszt scenariusza

aktualnego jest równy 16 692,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [REDACTED], co oznacza, że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Ponieważ koszt terapii w scenariuszu nowym wynika z ceny jednostkowej opakowania Sandoglobulin P®, związanej wysokością limitu refundacyjnego z cenami innych preparatów, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej (koszt terapii nie wzrośnie do poziomu ze scenariusza aktualnego).

Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja CIDP.



Koszt terapii IVIG w przypadku jednego pacjenta z CIDP, w scenariuszu nowym ulega zmniejszeniu o [REDACTED]

1.5.4.4. Miastenia

Poniższe obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji z MG.

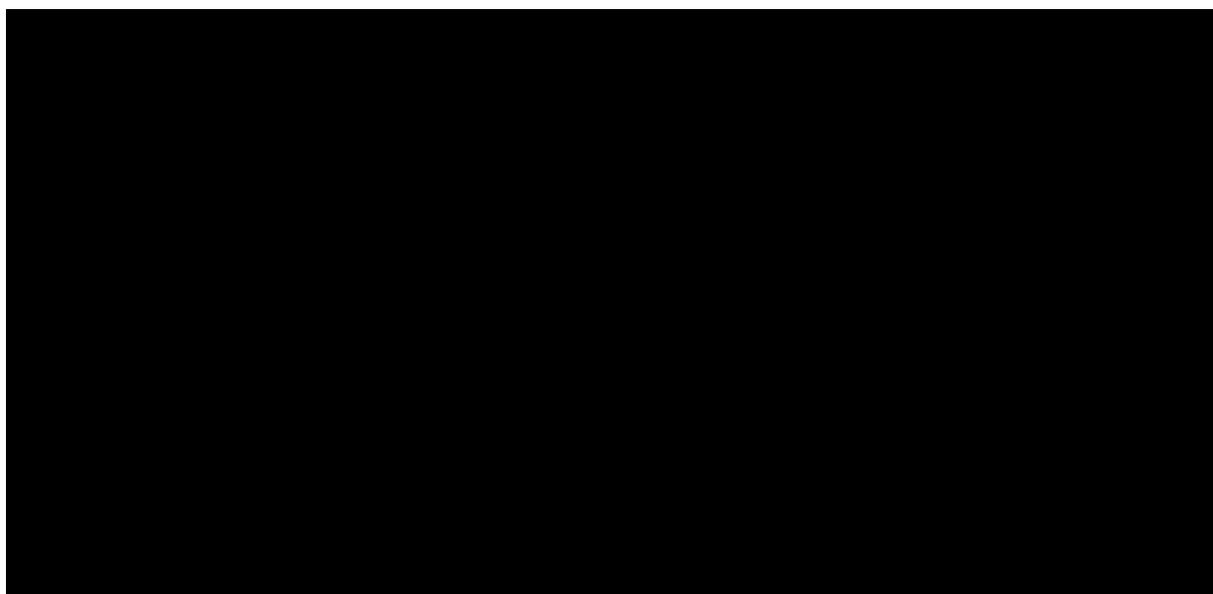
Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja MG.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P®
PPP/PPP+P				
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	Scenariusz nowy jest tańszy	NI
Scenariusz aktualny	50 512,80			

W przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANO] a koszt scenariusza aktualnego jest równy 50 512,80 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi [REDAKTOWANO] co oznacza, że scenariusz nowy jest strategią tańszą i generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Ponieważ koszt terapii w scenariuszu nowym wynika z ceny jednostkowej opakowania Sandoglobulin P®, związanej wysokością limitu refundacyjnego z cenami innych preparatów, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej (koszt terapii nie wzrośnie do poziomu ze scenariusza aktualnego).

Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja MG.



Koszt terapii IVIG w przypadku jednego pacjenta z miastenią, w scenariuszu nowym ulega zmniejszeniu o [REDAKTOWANO]

1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obciążonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 33. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności	Uzasadnienie
Populacja łączna GBS/CIDP/MG	105,6	98,6; 112,6	W analizie wrażliwości uwzględniono skrajne wielkości rocznych dawek IVIG oszacowane w oparciu o alternatywne źródła danych, co zostało szczegółowo przedstawione w analizie wpływu na budżet w Rozdziale 2.1.10.1.
Zużycie - łączna dawka [g/pacjent/kurs]	GBS	20,8; 105,6	
	CIDP	43,2; 105,6	
	MG	130,6; 161,9	
Cena producenta: Sandoglobulin P® (PPP/PPP+P) [zł/opak.]	██████	900,00	Aktualnie obowiązująca cena preparatu Sandoglobulin P® (MZ 24/06/2014)
Średnia masa ciała [kg]	70,4	65,7; 75,1	Na podstawie odchylenia standardowego ze średnich/median mas ciała pacjentów z MG, CIDP, GBS z publikacji zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności	Uzasadnienie
Dawka w jednym kursie [g/ kg m.c.]	1,5	1,0; 2,0	Zakres wielkości dawki w jednym podaniu z PPL 2014
Liczba dni podawania leku	3,5	2; 5	Zakres liczby dni podawania leku z PPL 2014
Podanie leku [zł]	Scenariusz aktualny: 312,00 Scenariusz nowy: 364,00	Scenariusz aktualny: 312,00 + 260,00 Scenariusz nowy: 364,00	Świadczeniem dedykowanym do sumowania do świadczenia 5.53.01.0001401 jest 5.52.01.0001464 (wartość punktowa: 5)

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Minimalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia;
- II. Maksymalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia;
- III. Minimalna liczba dni podawania IVIG;
- IV. Maksymalna liczba dni podawania IVIG;
- V. Minimalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego);
- VI. Maksymalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego);
- VII. Alternatywna wycena podania immunoglobulin w scenariuszu aktualnym;
- VIII. Utrzymanie aktualnie obowiązujących cen preparatów na wykazie B.

1.6.1.1. Populacja łączna GBS/CIDP/MG

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji łącznej GBS/CIDP/MG.

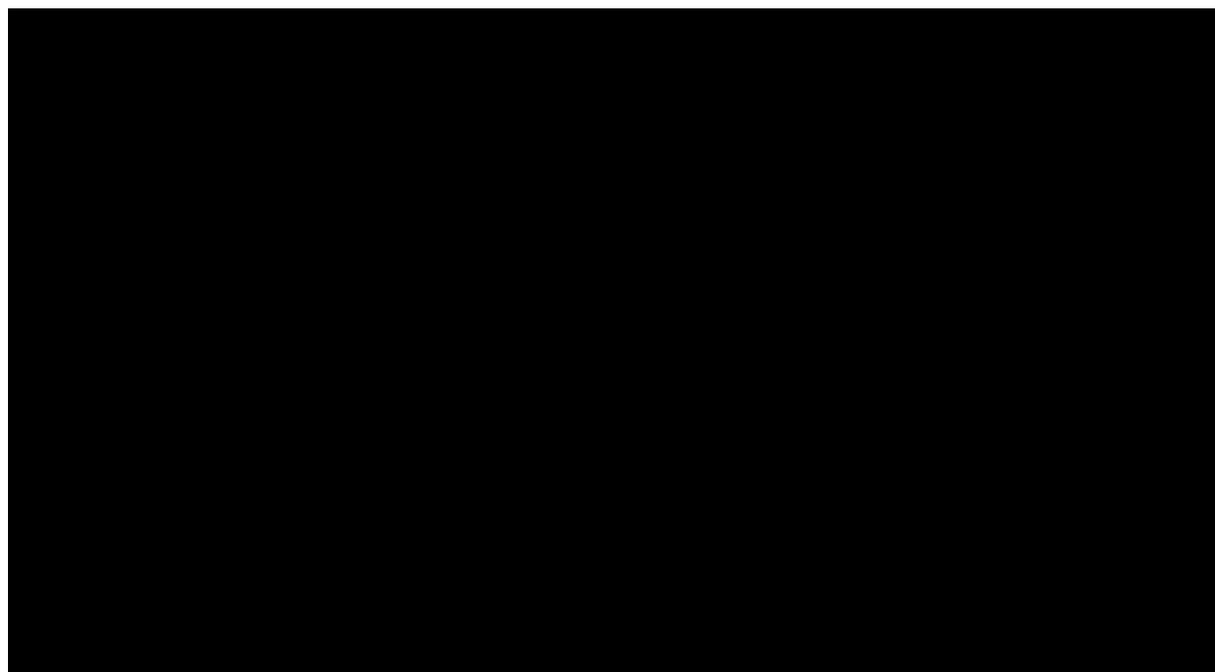
Tabela 34. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja łączna GBS/CIDP/MG (PPP+P/PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Sandoglobulin P®
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy		32 942,48			NI
I. Minimalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		30 748,05			NI
II. Maksymalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		35 136,92			NI
III. Minimalna liczba dni podawania IVIG		32 942,48			NI
IV. Maksymalna liczba dni podawania IVIG		32 942,48			NI

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] Sandoglobulin P®
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
V. Minimalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)	████████	21 961,66	████████	████████	NI
VI. Maksymalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)	████████	43 923,31	████████	████████	NI
VII. Alternatywna wycena podania immunoglobulin w scenariuszu aktualnym	████████	33 852,48	████████	████████	NI
VIII. Utrzymanie aktualnie obowiązujących cen preparatów na wykazie B	████████	32 942,48	████████	████████	NI

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 6. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja łączna GBS/CIDP/MG – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).



0 – wariant podstawowy.

We wszystkich z rozpatrywanych wariantów kurs leczenia Sandoglobulin P® finansowany zgodnie z założeniami scenariusza nowego okazał się tańszy, niż przy założeniach scenariusza aktualnego.

1.6.1.2. Zespół Guillaina-Barrégo

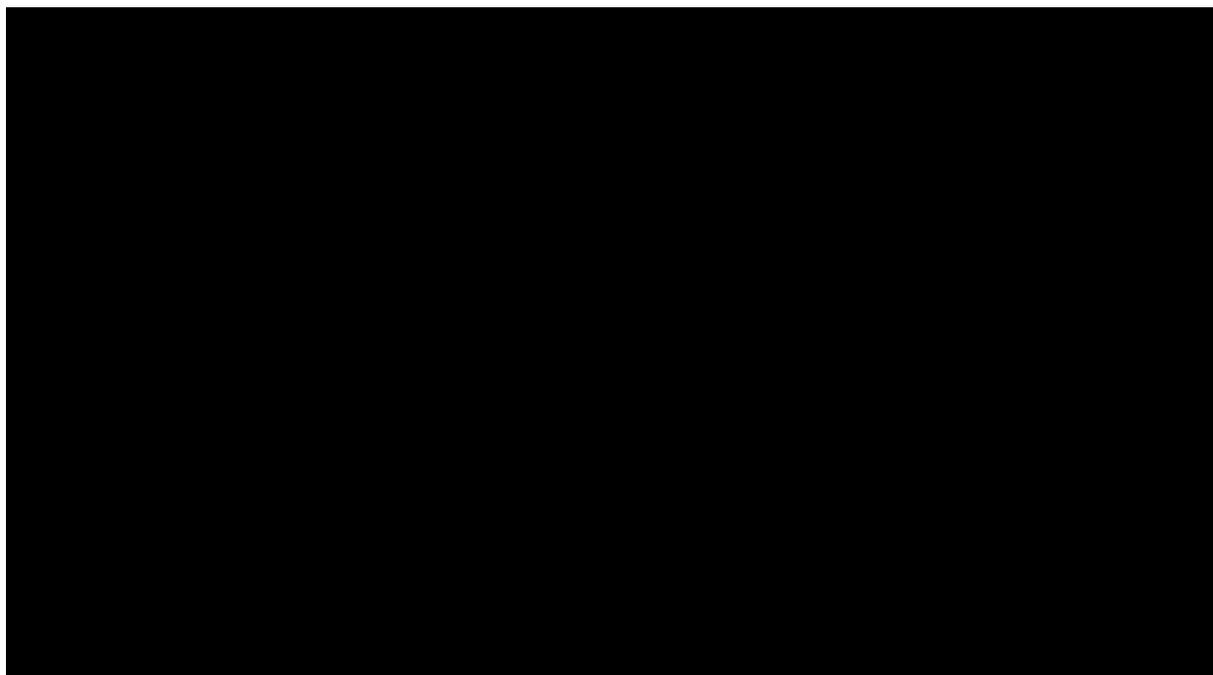
Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji GBS.

Tabela 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja GBS (PPP+P/PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] - Sandoglobulin P®
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy		8 049,60			NI
I. Minimalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		6 494,88			NI
II. Maksymalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		35 136,92			NI
III. Minimalna liczba dni podawania IVIG		8 049,60			NI
IV. Maksymalna liczba dni podawania IVIG		8 049,60			NI
V. Minimalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)		8 049,60			NI
VI. Maksymalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)		8 049,60			NI
VII. Alternatywna wycena podania immunoglobulin w scenariuszu aktualnym		8 959,60			NI
VIII. Utrzymanie aktualnie obowiązujących cen preparatów na wykazie B		8 049,60			NI

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 7. Zmiany kosztów porównywanych terapii populacja GBS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).



0 – wariant podstawowy.

We wszystkich z rozpatrywanych wariantów kurs leczenia Sandoglobulin P® finansowany zgodnie z założeniami scenariusza nowego okazał się tańszy, niż przy założeniach scenariusza aktualnego.

1.6.1.3. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji CIDP.

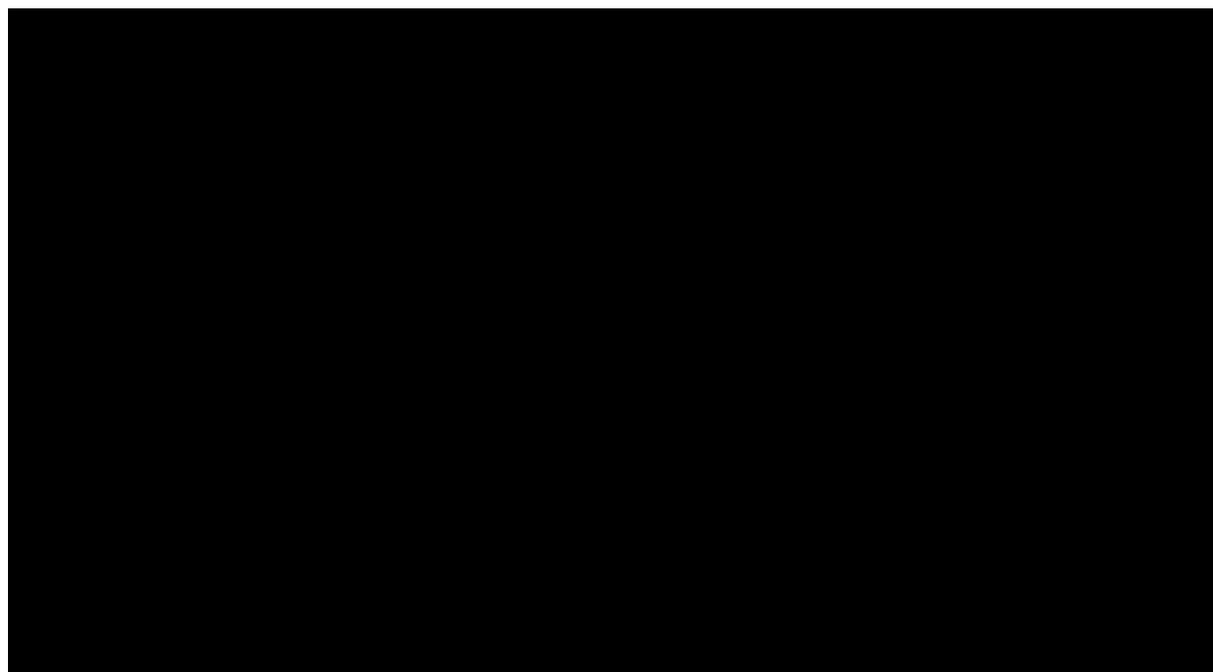
Tabela 36. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja CIDP (PPP+P/PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] - Sandoglobulin P®
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy		16 692,00			NI
I. Minimalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		13 468,07			NI
II. Maksymalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		35 136,92			NI
III. Minimalna liczba dni podawania IVIG		16 692,00			NI
IV. Maksymalna liczba dni podawania IVIG		16 692,00			NI

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] - Sandoglobulin P®
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
V. Minimalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)	██████	16 692,00	██████	██████	NI
VI. Maksymalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)	██████	16 692,00	██████	██████	NI
VII. Alternatywna wycena podania immunoglobulin w scenariuszu aktualnym	██████	17 602,00	██████	██████	NI
VIII. Utrzymanie aktualnie obowiązujących cen preparatów na wykazie B	██████	16 692,00	██████	██████	NI

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 8. Zmiany kosztów porównywanych terapii w populacji CIDP – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).



0 – wariant podstawowy.

We wszystkich z rozpatrywanych wariantów kurs leczenia Sandoglobulin P® finansowany zgodnie z założeniami scenariusza nowego okazał się tańszy, niż przy założeniach scenariusza aktualnego.

1.6.1.4. Miastenia

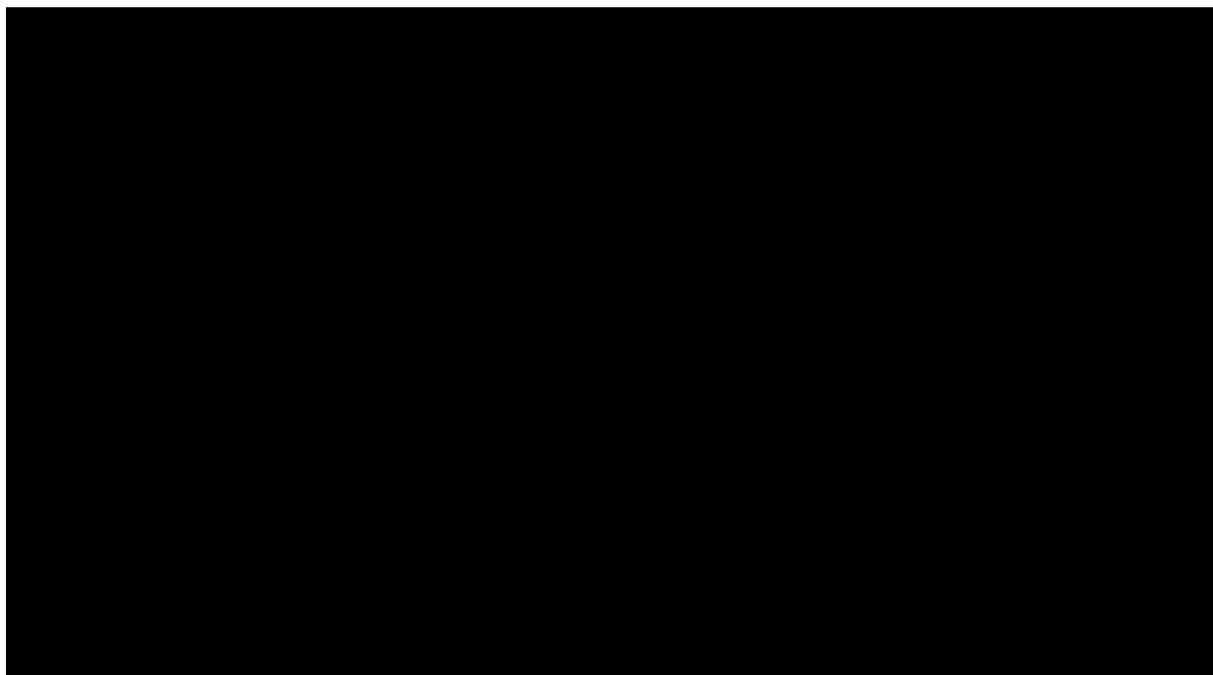
Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy w populacji MG.

Tabela 37. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja MG (PPP+P/PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Względna różnica kosztów	Cena progowa [zł] - Sandoglobulin P®
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny			
Wariant podstawowy		50 512,80			NI
I. Minimalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		40 756,65			NI
II. Maksymalne zużycie IVIG w jednym kursie leczenia		50 512,80			NI
III. Minimalna liczba dni podawania IVIG		50 512,80			NI
IV. Maksymalna liczba dni podawania IVIG		50 512,80			NI
V. Minimalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)		50 512,80			NI
VI. Maksymalne dawkowanie IVIG (wg programu lekowego)		50 512,80			NI
VII. Alternatywna wycena podania immunoglobulin w scenariuszu aktualnym		51 422,80			NI
VIII. Utrzymanie aktualnie obowiązujących cen preparatów na wykazie B		50 512,80			NI

Poniżej, w formie graficznej przedstawiono względne różnice kosztów między porównywanymi scenariuszami, uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Wykres 9. Zmiany kosztów porównywanych terapii w populacji MG – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).



0 – wariant podstawowy.

We wszystkich z rozpatrywanych wariantów kurs leczenia Sandoglobulin P® finansowany zgodnie z założeniami scenariusza nowego okazał się tańszy, niż w scenariuszu aktualnym.

1.7. Dyskusja i wnioski końcowe

Zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*), przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) oraz miastenia (MG, z ang. *Myasthenia Gravis*) należą do grupy chorób układu nerwowo-mięśniowego. GBS i CIDP związane są z uszkodzeniem nerwu obwodowego, a miastenia jest chorobą złączy nerwowo-mięśniowego, wszystkie powstają z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. Objawami GBS i CIDP są osłabienie różnych mięśni, objawiające się niedowładem kończyn, parestezjami, osłabieniem lub zniesieniem odruchów głębokich. W przypadku GBS objawy narastają szybko w ciągu kilku dni lub tygodni na stałym poziomie, aż do okresu zdrowienia, trwającego niekiedy wiele miesięcy. U 10% chorych przebieg jest dwufazowy, z częściową początkową poprawą po której następuje pogorszenie. U około 2% chorych występuje nawrót choroby. Natomiast w CIDP objawy rozwijają się w dłuższym okresie, od kilku (> 8) tygodni do wielu miesięcy. Choroby mogą mieć przebieg postępujący, zwalniający z zaostrzeniami lub nawrotowy. Z kolei miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Ze względu na umiejscowienie niedowładów mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się cztery stadia choroby: miastenię oczną, łagodną postać uogólnioną (dobrze poddająca się leczeniu), umiarkowaną postać uogólnioną (niezadawalająca odpowiedź na leki), ostro przebiegająca postać miastenii z zaburzeniami oddechowymi (słaba odpowiedź na leki) oraz późną, ciężką postać miastenii (Zwolińska 2013). **Wszystkie trzy choroby znajdują się na liście chorób sierocych (www.orpha.net).**

W niniejszej analizie zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest produkt Sandoglobulin P®. Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Sandoglobulin P®), jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Z powodu braku różnic w efektach zdrowotnych konieczne było ograniczenie analizy ekonomicznej do analizy minimalizacji kosztów. W związku z przyjętą techniką analityczną, w modelu ekonomicznym nie uwzględniano punktów końcowych z badań klinicznych i nie obliczono wyników zdrowotnych porównywanych strategii.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę analizy nie uwzględniono kosztów pacjenta, dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same.

Ponadto ze względu na brak różnic między porównywanymi interwencjami pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjentów jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z zastosowaniem porównywanych immunoglobulin dożylnych. Dane o zużyciu zasobów ze względu na wskazanie określono na podstawie badań klinicznych *Hakins 2009, Rajabally 2006*. Dawkowanie bez względu na wskazanie zostało przyjęte z *PPL 2014*. Takie podejście pozwala na najbardziej dokładne oszacowanie faktycznego zużycia badanych leków oraz na oszacowanie odpowiednich zakresów zmienności.

W scenariuszu aktualnym iloczyn kosztu podania 1 grama immunoglobulin i łącznej rocznej ilości immunoglobulin przyjmowanych przez pacjenta odpowiedniej dla wskazania w czasie kursu leczenia jest łącznym kosztem kursu leczenia IVIG. Natomiast całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia odpowiedni dla scenariusza nowego jest sumą kosztów leków, kosztu ryczałtu diagnostycznego w przeliczeniu na kurs oraz kosztu podania leku.

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane średnie koszty przypadające w porównywanych scenariuszach na jeden kurs leczenia oraz wartość różnicy tych kosztów między porównywanymi scenariuszami dla czterech podgrup chorych:

- łącznej GBS/CIDP/MG (w której dawkowanie bez względu na wskazanie było takie samo w oparciu o *PPL 2014*);
- z zespołem Guillaina-Barrégo;
- z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną;
- z miastenią.

W przypadku podgrupy chorych GBS/CIDP/MG różnica między porównywanymi scenariuszami wynosi około [REDACTED] na każdy kurs leczenia, w podgrupie z zespołem Guillaina-Barrégo różnica między

dzy porównywanymi interwencjami wynosi [REDACTED] w podgrupie z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną różnica kosztów między scenariuszami jest równa [REDACTED] natomiast w podgrupie z miastenią różnica między scenariuszem nowym i aktualnym jest na poziomie [REDACTED]. Oznacza to, że produkt Sandoglobulin P® finansowany zgodnie z założeniami scenariusza nowego w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią jest strategią tańszą i generującą oszczędności.

Główne ograniczenie wykonanej analizy sprowadza się do brak dokładnych danych na temat zużycia immunoglobulin dożylnych w polskiej praktyce klinicznej, jednakże wykonane oszacowanie tego parametru wydaje się wystarczające.

Wprowadzenie nowego sposobu finansowania produktu leczniczego Sandoglobulin P® w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią powinno wygenerować znaczące oszczędności dla płatnika publicznego, a jednocześnie nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmiany zasad diagnostyki.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

II

2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

2.1.1. Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

2.1.2. Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014a*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Sandoglobulin P® (patrz: Rozdział 1.3.5.1). Analiza uwzględnia także fakt, że podmiot odpowiedzialny równolegle wnioskuje o refundację produktu Privigen® (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w tej samej populacji chorych (oprócz chorych z miastenią).

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się średnim zużyciem IVIG na kurs leczenia.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na wcześniej wykonanym przez AOTM oszacowaniu liczby chorych z MG oraz CIDP (materiały dostarczone przez wnioskodawcę, *AOTM 2014*). Ponadto w analizie korzystano z Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG) jako świadczenia gwarantowanego (*AOTM 164/2013*).

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

W chwili obecnej produkt leczniczy Sandoglobulin P®, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 g refundowany jest w ramach programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D 80, w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89) (MZ 24/06/2014).

Rozliczenie terapii immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego reguluje zarządzenie Prezesa NFZ, konkretnie załącznik zawierający katalog świadczeń do sumowania (zał. 1c). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” rozliczane jest za każdy 1 gram immunoglobulin zastosowanych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami (NFZ 89/2013 zał. 1c).

Tabela 38. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi	Możliwość sumowania
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	<ul style="list-style-type: none"> za każdy 1 gram immunoglobulin; zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności dzieci immunoglobulinami); 	świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia: 5.52.01.0001464, 5.52.01.0001467

Zgodnie z niniejszym zarządzeniem Prezesa NFZ świadczeniem dedykowanym do sumowania dla „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” jest „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” lub „Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii” (NFZ 89/2013 zał. 1b).

Tabela 39. Katalog świadczeń odrębnych – załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	-
5.52.01.0001467	Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii	0	zgodnie z § 17 ust. 10 zarządzenia

Ponadto preparaty immunoglobulin mogą być również rozliczane w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom immuno-

globulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w katalogu świadczeń do sumowania. Jednakże ze względu, na fakt, że wycena grup JPG nie pokrywa rzeczywistych kosztów samych leków, uznano, że ten sposób rozliczania immunoglobulin nie jest stosowany w praktyce.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P®, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach znajdują się w jednej grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® będzie stanowił podstawę limitu. Produkt leczniczy Sandoglobulin P® ma najniższą cenę hurtową za 1 gram (brak ustalonej DDD) spośród immunoglobulin dożylnych we wspólnej grupie limitowej (patrz: Tabela 16).

W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

2.1.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli *de facto* do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

2.1.5. Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Sandoglobulin P® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.

2.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym.

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której zastosowanie produktu leczniczego Sandoglobulin P®, zgodne ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami) rozliczane jest w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, NFZ 89/2013).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P®, w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

W analizie przyjęto, że zmiana sposobu finansowania dożyłnej immunoglobuliny ludzkiej nie spowoduje zwiększenia liczby wykonywanych cykli leczenia chorych na MG, GBS oraz CIDP.

2.1.7. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sandoglobulin P® w postaci proszku do sporządzania infuzji, po 6 g (*ChPL Sandoglobulin P® 2012*), wskazanie do stosowania ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny obejmuje:

- Przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (z ang. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP),
- Zespół Guillaina-Barrégo (z ang. *Guillain-Barré syndrome*, GBS),
- Miastenię (z ang. *Myasthenia gravis*, MG).

2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Zespół Guillaina-Barrégo jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych (*Zwolińska 2013*). Wyróżnia się kilka postaci klinicznych GBS, a wśród nich:

- ostrą zapalną polineuropatią demielinizacyjną z częstym zajęciem nerwów czaszkowych,
- ostrą aksonalną neuropatię ruchową,

- ostrą aksonalną neuropatię czuciowo-ruchową,
- zespół Miller-Fisher z dominującym zajęciem nerwów czaszkowych i ataksją.

Częstość tych wymienionych postaci GBS jest geograficznie zróżnicowana, w Europie i USA dominuje postać demielinizacyjna, natomiast w Azji postać aksonalna, do której predysponuje zakażenie przewodu pokarmowego przez *Campylobacter jejuni* (Krocza 2012). Ogólna zachorowalność roczna na zespół Guillaina-Barrégo wynosi 1,5-2,0/100 000 (Zwolińska 2013). W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe zakresy wartości zapadalności na GBS odnalezione w literaturze.

Tabela 40. Zapadalność na Zespół Guillaina-Barrégo.

Zapadalność	Źródło
1,5-2,0/100 000	Zwolińska 2013
0,4-4,0/100 000 1,0-2,0/100 000	Poland 2012
0,84-1,91/100 000 (Europa i USA) 0,34-1,34/100 000	Krocza 2011
1,2-1,9/100 000 (Europa) 0,6-4,0/100 000	Pithadia 2010
0,6-1,9/100 000	Ryniewicz 2009
1,1-1,8/100 000	Michałowska 2009
1,0-4,0/100 000	Opuchlik 2004

Natomiast chorobowość GBS w najnowszym raporcie *Orphanet 2013* dotyczącym rzadkich chorób została oszacowana na 3,45/100 000. Wartość ta została ustalona na podstawie badań dotyczących europejskiej populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym medycznych baz danych. Autorzy raportu dotyczącego chorób rzadkich *Orphanet 2013* zwracają uwagę na możliwość przeszacowania wartości chorobowości ze względu na niski poziom spójności danych, niską jakość dokumentacji wykorzystanych metod w badaniach epidemiologicznych, czy błędne stosowanie przez autorów publikacji pojęć zapadalność i chorobowość (*Orphanet 2013*). Ponadto wydaje się, że ze względu na charakter choroby tj. szybko narastające objawy w ciągu kilku dni lub tygodni objawy utrzymujące się na stałym poziomie aż do okresu zdrowienia, zapadalność na GBS odpowiada chorobowości tego schorzenia.

W toku przeszukiwań odnaleziono dwa przeglądy systematyczne badań epidemiologicznych dotyczących GBS. Na potrzeby przeglądu systematycznego *McGrogan 2009* przeszukano bazy informacji medycznych Medline, Embase oraz Science Direct. Poszukiwano badań epidemiologicznych dotyczących

GBS opublikowanych w latach 1980-2008. Łącznie zostało zidentyfikowanych 59 pierwotnych prac dotyczących epidemiologii GBS w populacji dzieci i dorosłych, z czego 29 badań odnosi się do Europy. Żadne z badań włączonych do przeglądu nie dotyczyło Polski. W poniższej tabeli przedstawiono wartości europejskich wskaźników zapadalności na GBS z badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym *McGrogan 2009*.

Tabela 41. Wartości zapadalności na GBS w Europie, na podstawie *McGrogan 2009*.

Zapadalność 100 000/rok	Rok	Kraj	Źródło
1,14	1965-1982	Ringkobing County, Dania	<i>Bak 1985</i>
1,50	1977-1984	Kopenhaga, Dania	<i>Halls 1988</i>
1,33	1992-2000	Wielka Brytania	<i>Hughes 2006</i>
3,00	1995-1996	Londyn, Anglia	<i>McDonald 2000</i>
1,10	1978	Anglia	<i>Haberman 1982</i>
1,10	1978	Oxfordshire, Anglia	<i>Winner 1990</i>
1,20	1993-1994	Południowo-zachodnia Anglia	<i>Rees 1998</i>
0,84	1981-1986	Finlandia	<i>Kinnumen 1998</i>
1,78 1,6 1,89	2003 2004 2005	Niemcy	<i>Lehmann 2007</i>
1,22	1996-2005	Północno-zachodnia Grecja	<i>Markoula 2007</i>
0,99	1989-2001	Południowo-zachodnia Grecja	<i>Chroni 2004</i>
1,2	1992-1993	Emilia-Romagna, Włochy	<i>Anon 1998</i>
1,26	1981-1987	Ferra, Włochy	<i>Paolino 1991</i>
1,66	1981-1993	Ferra, Włochy	<i>Govoni 1999</i>
1,91	1994-2001	Ferra, Włochy	<i>Govoni 2003</i>
0,92	1994-1995	Lombardy, Włochy	<i>Beghi 1996</i>
1,43	1993-1996	Lombardy, Włochy	<i>Bogliun 2004</i>
0,16	1971-1980	Neapol, Włochy	<i>D'Ambrasio 1983</i>
1,28	1995-1996	Valle d'Aosta, Włochy	<i>Chio 2003</i>
0,40	1961-1980	Sardynia, Włochy	<i>Congia 1989</i>
1,14	1987-1996	Holandia	<i>Van Koningsveld 2000</i>

Zapadalność 100 000/rok	Rok	Kraj	Źródło
1,19	1957-1982	Norwegia	Larson 1985
1,1	1980-1988	Szkocja	Sridharan 1993
0,86	1985-1997	Hiszpania	Cuadrado 2001
1,26	1998-1999	Hiszpania	Cuadrado 2004
0,95	1975-1988	Hiszpania	Sedano 1994
1,77	1978-1993	Szwecja	Jiang 1997a
1,51	1996	Szwecja	Cheng 2000
1,89	1973-1991	Szwecja	Jiang 1997b
1,56	1973-1991	Szwecja	Jiang 1995

Według różnych autorów wskaźnik zapadalności na GBS w krajach europejskich wynosi 0,16-3,0/100 000 osób.

Autorzy publikacji *Sejvar 2010* wykonali metaanalizę 13 badań dotyczących zapadalności na GBS zidentyfikowanych w wyniku przeglądu baz medycznych Medline (1966-2009), Embase (1988-2009), Cinahl (1981-2009) oraz CABI (1973-2009). Do przeglądu włączono 16 badań epidemiologicznych z Europy (Anglia = 2 badania, Włochy = 5 badań, Holandia = 1 badania, Hiszpania = 4 badania) oraz Ameryki Północnej (Kanada = 1 badania, Stany Zjednoczone = 2 badania). Kryteria włączenia do metaanalizy spełniło 13 publikacji. Zapadalność na GBS wynosiła od 0,81 do 1,89 (mediana = 1,11) przypadków na 100 000 osobo-lat. Oszacowane w wyniku przeprowadzonej metaanalizy wartości zapadalności na GBS w zależności od wieku przedstawiono w poniższej tabeli (*Sejvar 2010*).

Tabela 42. Wartości zapadalności na GBS w zależności od wieku (*Sejvar 2010*).

Grupa wiekowa	Zapadalność [100 000/osobo-lat]
0-9 lat	0,62 (0,52-0,75)
10-19 lat	0,75 (0,60-0,92)
20-29 lat	0,90 (0,67-1,19)
30-39 lat	1,07 (0,74-1,56)
40-49 lat	1,29 (0,80-2,06)
50-59 lat	1,54 (0,87-2,74)

Grupa wiekowa	Zapadalność [100 000/osobo-lat]
60-69 lat	1,85 (0,94–3,64)
70-79 lat	2,22 (1,01–4,86)
80-89 lat	2,66 (1,09–6,48)

Zaobserwowano wykładniczy wzrost wartości zapadalności wraz z wiekiem, w przedziale wiekowym do 9 lat zapadalność na GBS jest równa 0,62/100 000 osobo-lat, natomiast w grupie wiekowej od 80 do 89 lat wynosi 2,66/100 000 osobo-lat (*Sejvar 2010*).

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (syn. przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna) cechuje się symetrycznym rozkładem zaburzeń czuciowych i ruchowych dotyczących dalszych i bliższych części kończyn dolnych i górnych; choroba przebiega powoli postępująco lub nawracająco (*AOTM 2014*). Schorzenie to występuje rzadko, zwykle w 4. dekadzie życia. Pojawienie się objawów może być poprzedzone zakażeniem lub szczepieniem, ponadto u około 10% chorych występują choroby układowe najczęściej nowotwory złośliwe, choroby tkanki łącznej, zapalenie wątroby, nadczynność tarczycy, cukrzyca (*Zwolińska 2013*). Częstość CIDP szacuje się na 1,0 na 100 000 osób w każdym wieku, z czego blisko 10% stanowią dzieci (*Drac 2009a, Ryniewicz 2009*). Chorobowość oszacowana na potrzeby raportu *Orphanet 2013* dla CIDP wyniosła 3,7/100 000, jednakże jak wspomniano wyżej wartość ta obarczona jest dużą niepewnością (*Orphanet 2013*). W danych uzyskanych przez podmiot odpowiedzialny od AOTM wskaźnik chorobowości CIDP jest równy 1,3/100 000. W oparciu o wskaźnik chorobowości oraz dane z ośrodków leczących przyjęto, że w Polsce rocznie leczenia IVIG wymaga około 400 chorych na CIDP (*AOTM 2014*).

Miastenia jest chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (*Zwolińska 2013*). Nasilenie objawów może wahać się od postaci ocznej, poprzez łagodne uogólnione, aż do nasilonych objawów uogólnionych z dysfagią i niewydolnością oddechową włącznie (*AOTM 2014*). Częstość występowania wynosi 50-125/1 000 000, natomiast zapadalność 2-4/1 000 000. Występują dwa szczyty zachorowań, pierwszy do 40 roku życia (2-3 razy częściej chorują kobiety) oraz kolejny po 60 roku życia (częściej chorują mężczyźni) (*Zwolińska 2013*). W rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 roku Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG) jako świadczenia gwarantowanego powołującej się na wyniki badań epidemiologicznych częstość miastonii wynosi 10-15 osób na 100 000 populacji. Choro-

bowość oszacowana na potrzeby raportu *Orphanet 2013* dla MG wyniosła 20/100 000, ale jak zauważyli autorzy opracowania wartość ta obarczona jest dużą niepewnością (*Orphanet 2013*). Natomiast liczba chorych w Polsce wynosi około 5 000 osób i co roku przybywa 200 nowych chorych (*AOTM 164/2013*). W oparciu o wskaźnik chorobowości oraz dane z ośrodków leczących przyjęto, że w Polsce rocznie leczenia IVIG wymaga około 300 chorych na MG (*AOTM 2014*).

Dodatkowo w toku przeszukiwań odnaleziono przegląd systematyczny badań epidemiologicznych dotyczących MG – *McGrogan 2010*. Na potrzeby przeglądu systematycznego *McGrogan 2010* przeszukano bazy informacji medycznych Medline (1980-2007), Embase (1980-2007) oraz Science Direct (1980-2007). Łącznie zostało zidentyfikowanych 31 pierwotnych prac dotyczących epidemiologii miastonii w populacji dzieci i dorosłych. Większość z badań włączonych do przeglądu dotyczy Europy, jedynie sześć raportów odnosiło się do regionów spoza Europy: Tanzanii, Hong Kongu, Japonii, Północnej Ameryki, Kuby, Curacao i Aruby. Żadne z badań włączonych do przeglądu nie dotyczyło Polski. W poniższej tabeli przedstawiono wartości europejskich wskaźników zapadalności na MG z badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym *McGrogan 2010*.

Tabela 43. Wartości zapadalności na GBS w Europie, na podstawie *McGrogan 2009*.

Zapadalność 1 000 000/rok	Rok	Kraj	Źródło
Zdiagnozowani: 2,6 (mężczyźni), 5,3 (kobiety) Wyjściowa: 2,2 (mężczyźni), 4,8 (kobiety)	1951-1981	Norwegia	<i>Storm-Mathisen 1984</i>
4,4 (ogółem) 3,7 (mężczyźni) 5,0 (kobiety)	1970-1987	Dania	<i>Somnier 1991</i>
4,1 5,8 7,9	1970-1979 1980-1989 1990-1999	Dania	<i>Somnier 2002</i>
4,2 (mężczyźni) 5,9 (kobiety) 5,0 (ogółem)	1975-1989	Półwysep Jutlandzki i Dania	<i>Christensen 1993</i>
10,4	1973-1987	Dania	<i>Sorenson 1989</i>
1,5 (mężczyźni) 4,7 (kobiety) 3,1 (ogółem)	1961-1965	Amsterdam, Holandia	<i>Oosterhuis 1989</i>
6,5	1990-1999	Holandia	<i>Wirtz 2003</i>
4,6 (mężczyźni) 10 (kobiety) 7,4 (ogółem)	1981-1990	Północne Włochy	<i>Ferrari 1992</i>
3,1	1969-1989	Północno-zachodnie Włochy	<i>Angelini 1991</i>

Zapadalność 1 000 000/rok	Rok	Kraj	Źródło
6,6 (mężczyźni) 9,3 (kobiety) 7,8 (ogółem)	1980-1994	Emilia-Romagna, Włochy	<i>Guidetti 1998</i>
17 (mężczyźni) 24 (kobiety) 21 (ogółem)	1985-2000	Emilia-Romagna, Włochy	<i>Casetta 2004</i>
Zdiagnozowi: 13,8 (mężczyźni), 15,6 (kobiety), 14,7 (ogółem) Wyjściowa: 8,3 (mężczyźni), 12,6 (kobiety), 10,8 (ogółem)	1993-1994	Emilia-Romagna, Włochy	<i>Emilia-Romagna Study Group 1998</i>
6 (mężczyźni) 9 (kobiety) 8 (ogółem)	1982-1994	Sadynia, Włochy	<i>Aiello 1997</i>
1,4 (mężczyźni), 3,9 (kobiety), 2,7 (ogółem) 1,7 (ogółem) 2,3 (ogółem) 3,0 (ogółem)	1958-1986 1958-1967 1968-1977 1978-1986	Sadynia, Włochy	<i>Giagheddu 1989</i>
16,7 (mężczyźni), 25,7 (kobiety), 21,3 (ogółem)	1993-2000	Hiszpania	<i>Aragones 2003</i>
4,6 (mężczyźni), 5,0 (kobiety), 4,8 (ogółem)	1983-1997	Grecja	<i>Poulas 2001</i>
18	1997-1999	Wielka Brytania	<i>Vincent 2003</i>
11,1	1992-1997	Wielka Brytania	<i>Robertson 1998</i>
9,1	1987-1994	Wielka Brytania	<i>Schon 1996</i>
30	1995-1996	Londyn, Wielka Bry- tania	<i>MacDonald 2000</i>
10,5	1994-2001	Tayside, Szkocja	<i>Farrugia 2002</i>
2,5 (mężczyźni), 4,9 (kobiety), 3,7 (ogółem)	1970-1996	Estonia	<i>Oopik 2003</i>
5,3 (mężczyźni), 6,8 (kobiety), 6,2 (ogółem)	1975-1996	Chorwacja	<i>Zivadinov 1996</i>
5,8 (mężczyźni), 8,3 (kobiety), 7,1 (ogółem)	1990-1997	Belgrad, Jugosławia	<i>Lavrnica 1999</i>

Zapadalność na miastenię w populacji Europy w latach 1970-2000 wynosi między 4,1, a 30/1 000 000 (*Somnier 2002, MacDonald 2000*).

W 2009 roku w Polsce został stworzony warszawski rejestr chorych na miastenię. Do 30 stycznia 2010 roku zostało zarejestrowane 195 chorych w wieku od 3 do 82 lat, z czego 66% stanowiły kobiety. Mediana czasu trwania choroby u tych pacjentów wyniosła 6 lat (*Kostera-Pruszczyk 2010*).

2.1.7.2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych

Zgodnie z treścią dokumentów uzyskanych przez podmiot odpowiedzialny od AOTM, gdzie w oparciu o wskaźniki chorobowości oraz dane z ośrodków leczących przedmiotowe schorzenia neurologiczne (CIDP, MG, GBS) wykonano oszacowanie liczebności chorych kwalifikujących się do terapii IVIG, w analizie przyjęto, że w Polsce leczenie za pomocą IVIG wymaga 400 chorych na CIDP oraz 300 chorych na MG (AOTM 2014). W przedstawionym dokumencie nie została oszacowana liczba chorych na GBS, którzy wymagają podania IVIG. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że liczba chorych na GBS wymagających leczenia za pomocą IVIG, ze względu na zbliżoną etiologię i bliski związek obu schorzeń jest proporcjonalna do liczby chorych na CIDP wymagających podania IVIG.

W danych uzyskanych przez podmiot odpowiedzialny od AOTM wskaźnik chorobowości CIDP jest równy 1,3/100 000 (AOTM 2014). Z kolei częstość CIDP odnaleziona w innym źródle wynosi 1,0 na 100 000 osób w każdym wieku (Drac 2009a, Ryniewicz 2009). Z kolei chorobowość CIDP oszacowana w raporcie *Orphanet 2013* równa 3,7/100 000 jest prawdopodobnie wartością zawyżoną. Autorzy opracowania *Orphanet 2013* zwracają uwagę, że badania epidemiologiczne na podstawie których wykonano oszacowanie chorobowości chorób rzadkich charakteryzowały się między innymi niskim poziomem spójności danych, brakiem dobrze udokumentowanych metod, którymi posługiwali się badacze oraz błędnie stosowanymi pojęciami chorobowość i zapadalność w pierwotnych badaniach epidemiologicznych. W związku z tym do obliczenia średniej wartości chorobowości na CIDP wykorzystano najbardziej wiarygodne z odnalezionych chorobowości: 1,3/100 000 (AOTM 2014) oraz 1,0/100 000 (Drac 2009a, Ryniewicz 2009).

Tabela 44. Średnia wartość chorobowości CIDP (AOTM 2014, Drac 2009, Ryniewicz 2009).

Źródło	Chorobowość
AOTM 2014	1,3/100 000
Drac 2009, Ryniewicz 2009	1,0/100 000
Obliczenia własne: średnia	1,1/100 000

Średnia wartość chorobowości CIDP oszacowana na podstawie dostępnych danych jest równa 1,1/100 000. W oparciu o dane AOTM przyjęto, że w Polsce rocznie leczenie za pomocą IVIG wymaga około 400 chorych na CIDP.

Zgodnie z najbardziej wiarygodnym odnalezionym źródłem zachorowalność roczna na zespół Guillaina-Barrégo wynosi 1,5-2,0/100 000 (Zwolińska 2013).

Tabela 45. Średnia wartość chorobowości GBS (na podstawie Zwolińska 2013).

Źródło	Chorobowość
Zwolińska 2013	1,5/100 000
Zwolińska 2013	2,0/100 000
Obliczenia własne: średnia	1,75/100 000

Średnia roczna zachorowalność na GBS jest równa 1,75/100 000 osób. Ze względu na naturalny przebieg GBS tj. szybko narastające objawy w ciągu kilku dni lub tygodni objawy utrzymujące się na stałym poziomie aż do okresu zdrowienia (Zwolińska 2013), zapadalność na GBS odpowiada chorobowości na GBS.

Zgodnie z przyjętym założeniem, liczba chorych na GBS wymagających leczenia za pomocą IVIG jest proporcjonalna do liczby chorych na CIDP wymagających podania IVIG. Średnia wartość chorobowości CIDP równa 1,1/100 000 odpowiada 400 chorym na CIDP którzy wymagają leczenia za pomocą IVIG. Proporcjonalnie obliczono, że przy średniej rocznej zachorowalności na GBS równej 1,75/100 000 osób, liczba chorych na GBS wymagających podanie IVIG wynosi **636** (2014 rok).

Dla porównania oszacowano także liczebność całkowitej populacji chorych na GBS w Polsce. Na podstawie liczebności populacji w Polsce z ostatnich lat (2010-2012) wykonano dopasowanie linii trendu, które posłużyły do wyznaczenia odpowiednich liczebności w roku 2014. Iloczyn liczebności populacji ogólnej w Polsce oraz wskaźnika zachorowalności/chorobowości na GBS jest liczbą osób chorych na GBS w Polsce.

Tabela 46. Liczebność populacji z GBS w Polsce (GUS 2013).

GUS					Prognoza*		
2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
38 529 866	38 538 447	38 533 299	38 537 304	38 539 020	38 540 737	38 542 453	38 544 170
Zapadalność						1,75/100 000	
Liczba chorych na GBS w Polsce				674	674	674	675

* ekstrapolacja liniowana podstawie danych z GUS 2013 z lat 2010-2012.

Oszacowana w oparciu o średnią roczną zachorowalność na GBS liczebność populacji na GBS w 2015 roku w Polsce wynosi 674 chorych, z czego 636 chorych wymaga leczenia za pomocą IVIG.

Proporcjonalnie do prognozowanego przyrostu ogólnej liczebności ludności w Polsce oszacowano liczbę chorych na GBS, CIDP oraz MG, którzy wymagają leczenia za pomocą IVIG. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych na GBS, CIDP oraz MG, którzy wymagają leczenia za pomocą IVIG w najbliższych latach.

Tabela 47. Liczbę chorych na GBS, CIDP oraz MG, którzy wymagają leczenia za pomocą IVIG

Wskazanie	Liczba chorych				
	2013	2014	2015	2016	2017
Zespół Guillain-Barrégo	636	637	638	639	640
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna	400	401	402	403	404
Miastenia	300	301	302	303	304
łącznie	1 336	1 339	1 342	1 345	1 348

Liczba chorych w Polsce, którzy wymagają leczenia IVIG wynosi w 2015, 2016 oraz 2017 roku odpowiednio 638, 639 oraz 640 chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, 402, 403, 404 chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz 302, 303, 304 chorych na miastenię.

2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z definicją populacji docelowej przedstawionej w PPL 2014 maksymalne liczby chorych, którzy mogą otrzymać Sandoglobulin P® są zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w poprzednim rozdziale. W poniższej tabeli zaprezentowano wynik oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 48. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczba chorych				
	2013	2014	2015	2016	2017
Zespół Guillain-Barrégo	636	637	638	639	640
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna	400	401	402	403	404
Miastenia	300	301	302	303	304
łącznie	1 336	1 339	1 342	1 345	1 348

Liczba chorych w Polsce, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana wynosi odpowiednio w 2015, 2016 oraz 2017 roku 1 342, 1 345 oraz 1 348 chorych.

Według danych AOTM dostarczonych przez wnioskodawcę w Polsce roczne leczenie IVIG wymaga ok. 1 400 chorych (CIDP, MMN, MG, zespół miasteniczny, DM, zapalenie wielomięśniowe oraz MS) (AOTM 2014).

2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Założono, że w chwili obecnej zapotrzebowanie na terapię Sandoglobulin P® w populacji docelowej jest realizowane w 100%. Zmiana sposobu finansowania produktu leczniczego Sandoglobulin P® w populacji docelowej nie wpływa na liczbę osób otrzymujących leczenie. W związku z tym oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawione w rozdziale 2.1.7.2 jest równe rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Całkowita liczba chorych z MG, CIDP oraz GBS w Polsce, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi odpowiednio w 2014, 2015, 2016 oraz 2017 roku 1 339, 1 342, 1 345 oraz 1 348 chorych.

2.1.10. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów na podstawie, których zostały obliczone koszty związane z przeprowadzeniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (MZ 24/06/2014);

- Zarządzenie Nr NFZ 89/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 89/2013);
- Zarządzenie Nr NFZ 5/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 5/2014).

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe kosztów:

- koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych;
- aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym;
- koszty badań diagnostycznych w programie lekowym;
- koszty podania leków w programie lekowym.

Szczegółową kalkulację kosztów przedstawiono w dalszej części raportu.

2.1.10.1. Zużycie zasobów

Podstawą oszacowania wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach jest zużycie IVIG uwzględniające liczbę kursów leczenia przypadających w ciągu roku na jednego chorego w danym wskazaniu, oraz średnią liczbę gramów IVIG podawanych w czasie jednego kursu. Kolejnym elementem tego oszacowania jest ustalenie udziałów wnioskowanego preparatu Sandoglobulin P® oraz pozostałych IVIG w każdym z rozpatrywanych wskazań.

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach (podstawowy, maksymalny i minimalny) opartych na różnym zużyciu dożylniej immunoglobuliny w czasie jednego kursu leczenia. W wariantcie podstawowym zużycie immunoglobulin dożylnych zostało przyjęte na podstawie rzeczywistych danych z badań *Harkins 2009* oraz *Rajabally 2006*, w których przeprowadzono analizę kart szpitalnych chorych leczonych IVIG w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej. W wariantcie maksymalnym analizy przyjęto dawkowanie z *PPL 2014* (oprócz miastonii, gdzie przyjęto zużycie takie samo, jak w wariantcie podstawowym), natomiast wariant minimalny analizy został oparty na danych z Ministerstwa Zdrowia przekazanych przez wnioskodawcę o liczbie procedur podania immunoglobulin w pierwszym półroczu 2013 roku (*MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13*).

Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano zużycie dożylnych immunoglobuliny w czasie pojedynczego kursu leczenia:

- zmiana sposobu finansowania Sandoglobulin P® nie wpłynie na zapotrzebowanie na leczeniu IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG – liczba chorych oraz liczba wymaganych kursów leczenia i dawki IVIG są takie same w scenariuszu aktualnym i scenariuszu nowym;
- aktualne udziały dotychczas stosowanych immunoglobulin w terapii GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowicie zastąpione przez finansowane zgodnie z założeniami scenariusza nowego w ramach programu lekowego produkty lecznicze Sandoglobulin P® oraz Privigen®,
- założono, że chorzy z GBS oraz MG otrzymują rocznie jeden kurs leczenia IVIG, natomiast chorzy na CIDP otrzymują rocznie średnio 3,9 kursów leczenia IVIG (na podstawie badań *Harkins 2009* i *Rajabally 2006*);

Celem badanie *Harkins 2009* było określenie w jakim stopniu rzeczywisty sposób dawkowania IVIG w schorzeniach neurologicznych jest zgodny z obowiązującymi w Nowej Zelandii wytycznymi. W tym celu retrospektywnie przeanalizowano karty chorych leczonych za pomocą IVIG w okresie 5,5 lat. W badaniu *Harkins 2009* pacjenci z zaostrzoną MG lub GBS otrzymywali rocznie jeden kurs leczenia IVIG, natomiast chorzy z CIDP wymagali podania kilku kursów IVIG na rok. Spośród 57 chorych ze schorzeniami neurologicznymi pojedynczy kurs IVIG otrzymało 41 (72%) chorych (*Harkins 2009*). Miastenia jest chorobą, która może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. W przypadku przełomu miastenicznego, czyli ciężkiego zaostrzenia objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej, leczenie polega na ustaleniu i eliminacji czynnika powodującego przełom (*AOTM 164/2013*). Na potrzeby analizy założono, że w ciągu roku chorzy z MG otrzymują jeden cykl leczenia IVIG. Pierwszymi objawami GBS jest osłabienie siły mięśniowej, parestezje w dystalnych częściach kończyn, bóle mięśnie oraz często obustronne porażenie nerwu twarzonego. Progresja deficytu ruchowego, od momentu pojawienia się pierwszych objawów do ich maksymalnego nasilenia, może trwać od 12 godzin do 4 tygodni. Następnie przez około 2 tygodnie trwa faza plateau, po której niedowład zaczyna ustępować. Ten ostatni proces może trwać do kilku miesięcy (*Siemiński 2012*). Założono, że w ciągu roku pacjent z GBS wymaga jednego cyklu leczenia IVIG.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów z MG, GBS oraz CIDP, którzy otrzymywali leczenie za pomocą IVIG z badania *Harkins 2009*.

Tabela 49. Charakterystyka populacji z MG, GBS oraz CIDP z Harkins 2009.

Choroba	Liczba pacjentów	Wiek	Zużycie IVIG [g/pacjent/rok]
GBS	21	54 [12; 90]	25,8
CIDP	10	64 [39; 77]	209,9
MG	9	59 [38; 83]	161,9

Natomiast roczną liczbę cykli leczenia IVIG w populacji chorych na CIDP oszacowano w oparciu o publikację *Rajabally 2006*. Na potrzeby badania *Rajabally 2006* wykonano retrospektywną analizę kart szpitalnych 15 chorych na CIDP leczonych za pomocą IVIG w latach 1997-2005. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji docelowej z badania *Rajabally 2006*.

Tabela 50. Charakterystyka populacji z CIDP na podstawie *Rajabally 2006* – dawka ustabilizowana.

Parametr	Wartość
Suma dawek IVIG w ostatnim podaniu w rozważanej populacji	802
Liczba pacjentów	15
Średnia dawka IVIG w ostatnim podaniu [g/kurs leczenia]	53,5

Średnia ustabilizowana dawka IVIG w czasie pojedynczego kursu leczenia wynosi 53,5 gramów. Iloraz liczby zużytych w ciągu roku gramów IVIG w czasie leczenia chorego z CIDP oraz dawka IVIG przypadająca na kurs leczenia IVIG stanowi średnią liczbę kursów leczenia za pomocą IVIG chorych z CIDP. Na podstawie *Harkins 2009* ustalono, że średnio w ciągu roku jeden chory z CIDP przyjmuje 209,9 gram IVIG, natomiast zgodnie z *Rajabally 2006* na jeden kurs leczenia chorego z CIDP stosuje się średnio 53,5 gram IVIG. W związku z tym średnia liczba cykli IVIG na rok wynosi 3,9 ($=209,9/53,5$) w populacji chorych z CIDP.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjętą w analizie roczną liczbę kursów IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG.

Tabela 51. Roczna liczba kursów IVIG na pacjenta z GBS, CIDP oraz MG.

Wskazanie	Liczba kursów IVIG w ciągu roku na pacjenta
GBS	1,0
CIDP	3,9

Wskazanie	Liczba kursów IVIG w ciągu roku na pacjenta
MG	1,0

We wszystkich wariantach analizy założono, że liczba kursów IVIG w ciągu jednego roku na pacjenta z CIDP wynosi 3,9, natomiast w populacji chorych z GBS i MG wykonywane jest średnio po jednym kursie leczenia IVIG.

Wariant podstawowy analizy został oparty na rzeczywistym zużyciu IVIG w czasie kursu leczenia chorych z GBS, CIDP i MG z publikacji *Harkins 2009* oraz *Rajabally 2006* (patrz: Tabela 49, Tabela 50). Na podstawie badania *Harkins 2009*, przyjęto, że w ciągu roku zużycie IVIG na jednego chorego z GBS wynosi 25,8 g, natomiast na jednego chorego z MG jest równe 161,9 g na rok. Zgodnie z przyjętym założeniem roczne zużycie IVIG w populacji chorych na GBS lub MG jest tożsame ze zużyciem w czasie jednego kursu leczenia IVIG. Z kolei średnia dawka IVIG na jednego pacjenta z CIDP wynosi 53,5 g (*Rajabally 2006*).

Tabela 52. Średnia dawka na kurs leczenia IVIG na pacjenta – wariant podstawowy.

Wskazanie	Średnia dawka [g/kurs]	Źródło
GBS	25,8	<i>Harkins 2009</i>
CIDP	53,5	<i>Rajabally 2006</i>
MG	161,9	<i>Harkins 2009</i>

Całkowite roczne zużycie IVIG w populacji docelowej (MG, CIDP, GBS) jest iloczynem średniej rocznej dawki IVIG oraz liczby chorych z określonym wskazaniem, którzy otrzymują takie leczenie (Tabela 47). Oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało szczegółowo opisane w Rozdziale 2.1.7.2.

Tabela 53. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych z MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie *Harkins 2009* – wariant podstawowy.

	Średnia dawka [g/rok]	Scenariusz aktualny^^			Scenariusz nowy^^		
		2015	2016	2017	2015	2016	2017
GBS	25,8	16 460	16 486	16 512	16 460	16 486	16 512
CIDP	209,9	84 380	84 590	84 800	84 380	84 590	84 800
MG	161,9	48 894	49 056	49 218	48 894	49 056	49 218
Łącznie		149 734	150 132	150 529	149 734	150 132	150 529

^^ założono, że zmiana sposobu finansowania preparatów IVIG, nie będzie miała wpływu na zapotrzebowanie na leczenie IVIG, dlatego zużycie IVIG w scenariuszu aktualnym i nowym w poszczególnych latach w podziale na wnioskowane wskazania jest takie samo.

Z kolei roczna całkowita liczba kursów leczenia IVIG we wnioskowanej populacji jest ilorazem całkowitego rocznego zużycia IVIG w populacji docelowej oraz średniego zużycia IVIG na kurs. Przykładowo dla GBS w 2015 roku roczna liczba kursów IVIG została oszacowana następująco: $638 = 16\,460 \text{ g} / 25,8 \text{ g}$. W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę kursów IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG leczonych IVIG w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym (liczba kursów leczenia jest taka sama również we wszystkich analizowanych wariantach).

Tabela 54. Łączna liczba kursów IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie Harkins 2009.

	Średnia dawka [g/kurs]	Scenariusz aktualny – wariant podstawowy*			Scenariusz nowy – wariant podstawowy*		
		2015	2016	2017	2015	2016	2017
GBS	25,8	638	639	640	638	639	640
CIDP	53,5	1 577	1 581	1 585	1 577	1 581	1 585
MG	161,9	302	303	304	302	303	304
łącznie		2 517	2 523	2 529	2 517	2 523	2 529

* liczba kursów IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG jest taka sama w wariantach podstawowym, maksymalnym oraz minimalnym.

Zmiana sposobu finansowania immunoglobulin w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza aktualnego nie powinna wpłynąć na zapotrzebowanie na lek. Oznacza to, że liczebność chorych na GBS, CIDP oraz MG leczonych IVIG nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu w życie scenariusza nowego. Łączna Liczba kursów IVIG w populacji chorych z GBS, MG i CIDP w 2015 roku wyniesie 2 517, w 2016 roku – 2 523, natomiast w 2017 roku – 2 529.

Głównym parametrem analizy wpływu na budżet jest zużycie immunoglobulin dożylnych w pojedynczym kursie leczenia i jednocześnie oszacowanie tego parametru obarczone jest największą niepewnością. Zatem w poszczególnych wariantach analizy rozpatrywano alternatywne wartości tego parametru.

W wariantach maksymalnym analizy dawkowanie IVIG zostało oparte na treści PPL 2014. Zgodnie z PPL 2014 dawka pierwszego podania immunoglobulin wynosi 0,4g/kg m.c. we wlewie dożylnym. Natomiast ogólna dawka leku w jednym kursie trwającym od 2 do 5 dni wynosi 1-2 g/kg m.c. Dawkowanie we wszystkich wskazaniach, tj. GBS, CIDP oraz MG jest identyczne. Ze względu na fakt, że zgodnie z PPL 2014 immunoglobuliny podawane są w przeliczeniu na masę ciała pacjentów, wykonano przegląd publikacji pod względem informacji o masie ciała chorych z GBS, CIDP oraz MG. Na podstawie

badania zidentyfikowanych w wyniku przeglądu oszacowano, że średnia masa ciała chorych z GBS, CIDP i MG wyniosła 70,4 kg (patrz: Załącznik 4.1).

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie immunoglobulin w czasie pojedynczego kursu leczenia na jednego chorego z MG, CIDP lub GBS, będącej iloczynem średniej dawki IVIG i średniej masy ciała pacjenta z MG/CIDP/GBS.

Tabela 55. Zużycie immunoglobulin w jednym kursie podawania IVIG na podstawie PPL 2014.

	Dawka w jednym kursie na chorego [g/kg m.c.]	Średnia masa chorego [kg]	Zużycie immunoglobulin w jednym kursie podawania IVIG [g]
GBS / MG / CIDP	1,5	70,4 *	105,6

* patrz: Załącznik 4.1.

Zużycie immunoglobulin w jednym kursie podawania oszacowane na podstawie dawkowania podanego w PPL 2014 bez względu na wskazanie wyniosło 105,6 g/kurs/pacjent. Jednakże zużycie na jednego chorego na kurs IVIG w populacji chorych na MG oszacowane zgodnie z PPL 2014 jest niższe niż rzeczywiste zużycie w badaniu Harkins 2009 równe 161,9 g/pacjent/kurs. W związku z tym założono, że w populacji chorych na MG w wariancie maksymalnym analizy zużycie IVIG jest takie, jak w badaniu Harkins 2009. W populacji chorych na GBS oraz CIDP w wariancie maksymalnym analizy oszacowanie zużycia zasobów oparto o PPL 2014. W poniższej tabeli przedstawiono średnią dawkę na kurs w wariancie maksymalnym analizy.

Tabela 56. Średnia dawka na kurs leczenia IVIG na pacjenta – wariant maksymalny.

Wskazanie	Średnia dawka na kurs [g/pacjent/kurs]	Źródło
GBS	105,6	PPL 2014
CIDP	105,6	PPL 2014
MG	161,9	Harkins 2009

Ze względu na niezmienną liczebność populacji docelowej, wynikającą z założenia o braku wpływu sposobu finansowania immunoglobulin na zapotrzebowanie na IVIG, liczba kursów leczenia IVIG nie zmienia się w poszczególnych wariantach analizy. Liczba kursów IVIG w populacji MG, CIDP oraz GBS w wariancie maksymalnym jest równa liczbie cykli w wariancie podstawowym (patrz: Tabela 54). Iloczyn średniej dawki IVIG na kurs wg dawkowania z PPL 2014 (dla MG wg Harkins 2009) oraz łącznej liczby cykli w populacji docelowej jest całkowitym zużyciem IVIG w populacji chorych na GBS, MG i CIDP w wariancie maksymalnym. Następnie znając całkowite zużycie IVIG w populacji w podziale na

wskazania oraz liczebność populacji docelowej w kolejnych latach obliczono średnią roczną dawkę immunoglobulin podawaną pacjentom z GBS, CIDP oraz MG.

W poniższej tabeli przedstawiono ilość zużytych gramów IVIG w ciągu roku w łącznej populacji docelowej w wariancie maksymalnym analizy opartym na dawkowaniu immunoglobulin z *PPL 2014* dla chorych z GBS i CIDP oraz z *Harkins 2009* dla MG w scenariuszu nowym oraz aktualnym.

Tabela 57. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie Harkins 2009 i PPL 2014 – wariant maksymalny.

	Średnia dawka [g/rok]	Liczba pacjentów	Scenariusz aktualny – wariant maksymalny			Scenariusz nowy – wariant maksymalny		
			2015	2016	2017	2015	2016	2017
GBS	105,5	636	67 363	67 469	67 574	67 363	67 469	67 574
CIDP	414,2*	400	166 528	166 942	167 356	166 528	166 942	167 356
MG	161,9	300	48 894	49 056	49 218	48 894	49 056	49 218
Łącznie			282 785	283 466	284 148	282 785	283 466	284 148

* średnia liczba cykli IVIG na rok wynosi 3,9 (na podstawie *Harkins 2009, Rajabally 2006*).

Wariant minimalny analizy został oparty na danych z Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Departament dysponuje danymi przekazanyymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia za okres od 1 stycznia 2013 roku do 30 czerwca 2013 roku dotyczącymi wydatków poniesionych przez płatnika publicznego na leczenia przetoczeniami immunoglobulin. Z przesłanych przez płatnika informacji wynika, że liczba świadczeń sfinansowanych w 2013 roku przez NFZ w ramach katalogu świadczeń do sumowania, stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późn. zm., w ramach kodu 5.53.01.0001401, nazwa świadczenia: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin, wynosi 60 090 (dane na dzień 20.09.2013 rok) (*MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13*). Na podstawie tych danych oszacowano, że w ciągu całego roku 2013 liczba procedur podania immunoglobulin wyniesie 120 180. Zgodnie z załącznikiem 1c do Zarządzenia Nr 89/2013 świadczenie leczenia przetoczeniami immunoglobulin rozliczane jest za każdy 1 gram immunoglobulin oraz zgodnie z charakterystykami produktu leczniczego zatem informacje od MZ są równoznaczne z całkowitym zużyciem immunoglobulin w rozważanej populacji docelowej. Założono, że corocznie zużycie immunoglobulin w populacji docelowej będzie przyrastać proporcjonalnie do przyrostu ogólnej ludności Polski. W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane zużycie immunoglobulin do leczenia GBS, MG oraz CIDP w wariancie minimalnym analizy na podstawie danych MZ.

Tabela 58. Prognozowane zużycie immunoglobulin do leczenia GBS, MG, CIDP w wariantcie minimalnym analizy na podstawie MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13.

2013	2014	2015	2016	2017
120 180	120 185	120 191	120 196	120 201

Udział ilości gramów immunoglobulin zastosowanych w poszczególnych wskazaniach został obliczony proporcjonalnie do rozkładu zużycia w zależności od wskazania (GBS, MG, CIDP) w wariantcie podstawowym. Następnie znając całkowite zużycie IVIG w populacji w podziale na wskazania oraz liczebność populacji docelowej w kolejnych latach (patrz: rozdział 2.1.7.2) obliczono średnią roczną dawkę immunoglobulin podawaną pacjentom z GBS, CIDP oraz MG.

Tabela 59. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13 – wariant minimalny.

	Średnia dawka [g/rok]*	Liczba pacjentów	Scenariusz aktualny – wariant minimalny			Scenariusz nowy – wariant minimalny		
			2015	2016	2017	2015	2016	2017
GBS	20,8	636	13 213	13 199	13 185	13 213	13 199	13 185
CIDP	169,4	400	67 731	67 723	67 715	67 731	67 723	67 715
MG	130,6	300	39 247	39 274	39 302	39 247	39 274	39 302
Łącznie			120 191	120 196	120 201	120 191	120 196	120 201

* średnia roczna dawka IVIG jest ilorazem całkowitego zużycia IVIG w czasie terapii chorych z określonym schorzeniem i liczebności pacjentów z IVIG z daną chorobą (2013 rok), przykładowo dla GBS: $13\ 247 / 636 = 20,8$ [g/rok].

Założono, że zmiana sposobu finansowania terapii IVIG nie wpłynie na zapotrzebowanie na liczbę przeprowadzanych kursów IVIG (patrz: Tabela 55). Dlatego średnia dawka na kurs na pacjenta jest ilorazem całkowitego zużycia immunoglobulin w danym wskazaniu oraz liczby kursów IVIG.

Tabela 60. Średnia dawka na kurs leczenia IVIG na pacjenta – wariant minimalny.

Wskazanie	Średnia dawka na kurs [g/pacjent/kurs]	Źródło
GBS	20,8	Rozdział 2.1.7.2, Tabela 59
CIDP	43,2	Rozdział 2.1.7.2, Tabela 59
MG	130,6	Rozdział 2.1.7.2, Tabela 59

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie immunoglobulin we wnioskowanej populacji w wariantcie podstawowym maksymalnym oraz minimalnym.

oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r (*Komunikat DGL 26/03/2014*). W załączniku 4.2 zaprezentowano zestawienie sprzedaży preparatów immunoglobulin refundowanych w ramach programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci. Łączne zużycie preparatów IVIG w 2013 roku w ramach programu lekowego B.17. wyniosło 19 139 gramów, w tym 15 gram stanowił lek Privigen®, a 266 g Sandoglobulin P®. Ilość gram Sandoglobulin P® oraz Privigen® w poszczególnych wskazaniach (po odliczeniu PID oraz MG, gdzie refundowany jest tylko Sandoglobulin P®) przyjęto za proporcjonalna do ogólnego zużycia IVIG.

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie IVIG w Polsce ze względu na wskazanie w którym są stosowane w scenariuszu aktualnym w wariantcie podstawowym analizy oraz udziały leków Sandoglobulin P® oraz Privigen®.

Tabela 62. Udziały IVIG – scenariusz aktualny, wariant podstawowy (2013 rok).

Wskazanie	Razem IVIG		Privigen®		Sandoglobulin P®		Inne IVIG	
	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]#	Udział [%]
GBS								
CIDP								
MG**								
PID (dzieci)								
Pozostałe wskazania								
Razem								

W scenariuszu aktualnym, w wariantcie podstawowym analizy oszacowane zużycie produktu leczniczego Sandoglobulin P® wynosi [redacted] w populacji chorych z GBS, [redacted] w populacji pacjentów z CIDP oraz [redacted] w populacji chorych z MG. Produkt leczniczy Sandoglobulin P® stosowany jest w [redacted] przypadków chorych z GBS przyjmujących IVIG, w [redacted] chorych z CIDP oraz u wszystkich pacjentów z MG poddanych terapii immunoglobulinami.

W wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym udziały innych immunoglobulin stosowanych u chorych z GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowite przejęte przez Sandoglobulin P® (GBS, CIDP, MG) oraz Privigen® (GBS, CIDP) proporcjonalnie do scenariusza aktualnego. Zapotrzebowanie na IVIG w programie leczenia niedoboru odporności u dzieci oraz na pozostałe wskazania nie ulegnie zmianie.

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie IVIG w Polsce ze względu na wskazanie w którym są stosowane w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym analizy oraz udziały leków Sandoglobulin P® oraz Privigen®.

Tabela 63. Udziały IVIG – scenariusz nowy, wariant podstawowy.

Wskazanie	Razem IVIG		Privigen®		Sandoglobulin P®		Inne IVIG	
	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]#	Udział [%]
GBS	████	██	████	██	████	██	█	██
CIDP	████	██	████	██	████	██	█	██
MG**	████	██	█	██	████	██	█	██
PID (dzieci)	████	██	██	██	████	██	████	██
Pozostałe wskazania	████	██	████	██	████	██	████	██
Razem	████	██	████	██	████	██	████	██
	████	██	████	██	████	██	████	██
	████	██	████	██	████	██	████	██
	████	██	████	██	████	██	████	██

Ponieważ w chwili przygotowywania analizy we wnioskowanym programie lekowym nie są refundowane inne preparaty IVIG, w obliczeniach założono, że 100% populacji docelowej (GBS, CIDP, MG) w scenariuszu nowym otrzymuje produkt Sandoglobulin P® lub Privigen®. Jest to jednak scenariusz hipotetyczny, ponieważ należy się spodziewać, że w przypadku uruchomienia rozważanego programu lekowego, analogiczne rozszerzenie wskazań będzie miało miejsce w przypadku także innych IVIG. Jednakże, w chwili obecnej nie jest możliwe ustalenie jakie to będą preparaty i jakie będą mieć udziały, dlatego w analizie nie zostało to uwzględnione.

W scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym analizy zużycie produktu leczniczego Sandoglobulin P® wynosi █████ w populacji chorych z GBS, █████ w populacji pacjentów z CIDP oraz █████ w populacji chorych z MG. Produkt leczniczy Sandoglobulin P® zostanie zastosowany w █████ przypadków chorych z GBS przyjmujących IVIG, w █████ chorych z CIDP oraz u wszystkich pacjentów z MG poddanych terapii immunoglobulinami.

W wariantach minimalnym i maksymalnym analogicznie jak w wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym udziały innych immunoglobulin stosowanych u chorych z GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowite przejęte przez Sandoglobulin P® (GBS, CIDP, MG) oraz Privigen® (GBS, CIDP). Zapotrzebo-

Natomiast w scenariuszu nowym w wariancie maksymalnym analizy zużycie produktu leczniczego Sandoglobulin P® wzrośnie do [redacted] w populacji chorych z GBS, [redacted] w populacji pacjentów z CIDP oraz pozostanie równe [redacted] w populacji chorych z MG (zużycie jak w wariancie podstawowym). Produkt leczniczy Sandoglobulin P® zostanie zastosowany w [redacted] przypadków chorych z GBS przyjmujących IVIG, w [redacted] chorych z CIDP oraz u wszystkich pacjentów z MG poddanych terapii immunoglobulinami.

Tabela 65. Udziały IVIG w scenariuszu nowym i aktualnym – wariant minimalny.

Wskazanie	Razem IVIG		Privigen®		Sandoglobulin P®		Inne IVIG	
	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]	Udział [%]	Ilość [g]#	Udział [%]
<u>Scenariusz aktualny</u>								
GBS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CIDP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MG**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PID (dzieci)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe wskazania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Scenariusz nowy</u>								
GBS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CIDP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MG**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PID (dzieci)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe wskazania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W scenariuszu aktualnym w wariancie minimalnym analizy zużycie produktu leczniczego Sandoglobulin P® wynosi [redacted] w populacji chorych z GBS, [redacted] w populacji pacjentów z CIDP oraz [redacted] w populacji chorych z MG. Produkt leczniczy Sandoglobulin P® stosowany jest w [redacted]

przypadkach chorych z GBS przyjmujących IVIG, w [] chorych z CIDP oraz u wszystkich pacjentów z MG poddanych terapii immunoglobulinami.

Natomiast w scenariuszu nowym w wariantcie maksymalnym analize zużycie produktu leczniczego Sandoglobulin P® wzrosnie do [] w populacji chorych z GBS, do [] w populacji pacjentów z CIDP oraz do [] w populacji chorych z MG. Produkt leczniczy Sandoglobulin P® zostanie zastosowany w [] przypadkach chorych z GBS przyjmujących IVIG, u [] chorych z CIDP oraz u wszystkich pacjentów z MG poddanych terapii immunoglobulinami.

W scenariuszu aktualnym w wariantcie podstawowym analize liczba kursów w podziale na główne preparaty IVIG jest iloczynem aktualnego udziału procentowego poszczególnych preparatów IVIG oraz aktualnej rocznej liczby kursów IVIG w danym wskazaniu (odpowiednio dla 2015, 2016 oraz 2017 roku). Liczba kursów w podziale na główne preparaty IVIG w wariantcie podstawowym nowego scenariusza została obliczona wykorzystując odpowiadający scenariuszowi nowemu procentowy udział poszczególnych preparatów IVIG oraz roczną liczbę kursów IVIG w podziale na wskazania (odpowiednio dla 2015, 2016 i 2017 roku). Analogicznie wykonano obliczenia dla wariantu maksymalnego i minimalnego (scenariusz nowy i aktualny). W poniższej tabeli przedstawiono oszacowaną liczbę kursów leczenia IVIG poszczególnymi preparatami w wariantcie podstawowym oraz w wariantach skrajnych analize opartych na wielkości zużycia immunoglobulin.

Tabela 66. Liczba kursów w podziale na główne IVIG w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym – wariant podstawowy, wariant maksymalny, wariant minimalny.

Preparat IVIG	Wskazanie	Scenariusz aktualny			Scenariusz nowy		
		2015	2016	2017	2015	2016	2017
<u>Wariant podstawowy</u>							
Sandoglobulin P®	GBS	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	CIDP	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	MG	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Privigen®	GBS	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	CIDP	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	MG	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Inne IVIG	GBS	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	CIDP	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	MG	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Preparat IVIG	Wskazanie	Scenariusz aktualny			Scenariusz nowy		
		2015	2016	2017	2015	2016	2017
Łącznie		■	■	■	■	■	■
<u>Wariant maksymalny</u>							
Sandoglobulin P®	GBS	■	■	■	■	■	■
	CIDP	■	■	■	■	■	■
	MG	■	■	■	■	■	■
Privigen®	GBS	■	■	■	■	■	■
	CIDP	■	■	■	■	■	■
	MG	■	■	■	■	■	■
Inne IVIG	GBS	■	■	■	■	■	■
	CIDP	■	■	■	■	■	■
	MG	■	■	■	■	■	■
Łącznie		■	■	■	■	■	■
<u>Wariant minimalny</u>							
Sandoglobulin P®	GBS	■	■	■	■	■	■
	CIDP	■	■	■	■	■	■
	MG	■	■	■	■	■	■
Privigen®	GBS	■	■	■	■	■	■
	CIDP	■	■	■	■	■	■
	MG	■	■	■	■	■	■
Inne IVIG	GBS	■	■	■	■	■	■
	CIDP	■	■	■	■	■	■
	MG	■	■	■	■	■	■
Łącznie		■	■	■	■	■	■

Zgodnie z założeniami analizy zmiana sposobu finansowania preparatów IVIG nie wpłynie na łączne zapotrzebowanie na stosowanie IVIG w Polsce, czyli liczby cykli leczenia IVIG w scenariuszu nowym. Jednakże wprowadzenie w życie scenariusza nowego zmieni udział poszczególnych preparatów IVIG w populacji wnioskowanej. Preparaty lecznicze Sandoglobulin P® oraz Privigen® przejmą całkowicie udziały innych immunoglobulin stosowanych obecnie we wnioskowej populacji (GBS, CIDP, MG).

2.1.10.2. Analiza kosztów

Zasadnicza część analizy kosztów została oszacowana w analizie ekonomicznej, w rozdziale 1.3.5.1.1. Oszacowano tam koszty związane z rozliczeniem procedury przetoczenia immunoglobulin w scenariuszu aktualnym oraz koszty ryczałtu diagnostycznego i podania leku w scenariuszu nowym. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości kosztów kursu leczenia IVIG w wariantach skrajnych analizy, opartych na zużyciu zasobów (patrz: Rozdział 2.1.10.1) w scenariuszu aktualnym i nowym.

Tabela 67. Koszt jednostkowy – wariant podstawowy, wariant maksymalny, wariant minimalny (PPP/PPP+P).

Preparat IVIG	Wskazanie	Składowe koszty	Scenariusz aktualny		Scenariusz nowy	
			PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
<u>Wariant podstawowy</u>						
Sandoglobulin P®	GBS	Koszty leku	8 049,60	8 049,60	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
	CIDP	Koszty leku	16 692,00	16 692,00	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
	MG	Koszty leku	50 512,80	50 512,80	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
<u>Wariant maksymalny</u>						
Sandoglobulin P®	GBS	Koszty leku	32 942,48	32 942,48	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
	CIDP	Koszty leku	32 942,48	32 942,48	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
	MG	Koszty leku	50 512,80	50 512,80	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
<u>Wariant minimalny</u>						
Sandoglobulin P®	GBS	Koszty leku	6 494,88	6 494,88	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
	CIDP	Koszty leku	13 468,07	13 468,07	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00
	MG	Koszty leku	40 756,65	40 756,65	■	■
		Pozostałe koszty	0,00	0,00	403,00	403,00

2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w kolejnych podrozdziałach, oddzielnie w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku dotychczasowego finansowania produktu leczniczego Sandoglobulin P® (scenariusz aktualny), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Sandoglobulin P®;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Sandoglobulin P®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Sandoglobulin P®.

Główny wynik analizy stanowi różnica wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, związana z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P® w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia oparto na danych z Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Departament dysponuje informacjami przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia za okres od 1 stycznia 2013 roku do 30 czerwca 2013 roku dotyczącymi wydatków

poniesionych przez płatnika publicznego na leczenia przetoczeniami immunoglobulin. Z przesłanych przez płatnika informacji wynika, że liczba świadczeń sfinansowanych w 2013 roku przez NFZ w ramach katalogu świadczeń do sumowania, stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późn. zm., w ramach kodu 5.53.01.0001401, nazwa świadczenia: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin, wynosi 60 090 (dane na dzień 20.09.2013 rok). Wartość świadczeń sfinansowanych przez NFZ to 18 733 360 zł. (MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13). Na podstawie tych danych oszacowano, że w ciągu całego roku wartość świadczeń sfinansowanych przez NFZ uwzględniająca same leki będzie co najmniej dwa razy wyższa i wyniesie blisko 37 466 720,00 zł. W kwocie tej nie są zawarte koszty ewentualnych hospitalizacji związanych z podaniem leczenia.

2.1.11.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce.

Tabela 68. Zestawienie wartości parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr modelu	Wartość w analizie			
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy		
Koszt jednostkowy, PPP/PPP+P [zł/kurs]	GBS	Sandoglobulin P®: 8 049,60	Sandoglobulin P®: ██████████ + 403,00	
		Privigen®: 8 049,60	Privigen®: ██████████ + 403,00	
		Inne IVIG: 8 049,60	Inne IVIG: ██████████ + 403,00	
	Wariant podstawowy	CIDP	Sandoglobulin P®: 16 692,00	Sandoglobulin P®: ██████████ + 403,00
			Privigen®: 16 692,00	Privigen®: ██████████ + 403,00
			Inne IVIG: 16 692,00	Inne IVIG: ██████████ + 403,00
	MG	Sandoglobulin P®: 50 512,80	Sandoglobulin P®: ██████████ + 403,00	
		Privigen®: 0	Privigen®: ██████████	
		Inne IVIG: 0	Inne IVIG: ██████████	
	Wariant maksymalny	GBS	Sandoglobulin P®: 32 942,48	Sandoglobulin P®: ██████████ + 403,00
			Privigen®: 32 942,48	Privigen®: ██████████ + 403,00
			Inne IVIG: 32 942,48	Inne IVIG: ██████████ + 403,00
CIDP		Sandoglobulin P®: 32 942,48	Sandoglobulin P®: ██████████ + 403,00	
		Privigen®: 32 942,48	Privigen®: ██████████ + 403,00	
		Inne IVIG: 32 942,48	Inne IVIG: ██████████ + 403,00	
MG	Sandoglobulin P®: 50 512,80	Sandoglobulin P®: ██████████ + 403,00		

Parametr modelu	Wartość w analizie		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Wariant minimalny	Privigen®: 0	Privigen®: []	
	Inne IVIG: 0	Inne IVIG: []	
	GBS	Sandoglobulin P®: 6 494,88	Sandoglobulin P®: [] + 403,00
		Privigen®: 6 494,88	Privigen®: [] + 403,00
		Inne IVIG: 6 494,88	Inne IVIG: [] + 403,00
	CIDP	Sandoglobulin P®: 13 468,07	Sandoglobulin P®: [] + 403,00
		Privigen®: 13 468,07	Privigen®: [] + 403,00
		Inne IVIG: 13 468,07	Inne IVIG: [] + 403,00
	MG	Sandoglobulin P®: 40 756,65	Sandoglobulin P®: [] + 403,00
		Privigen®: 0	Privigen®: []
		Inne IVIG: 0	Inne IVIG: []
	Wariant podstawowy	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
GBS		Sandoglobulin P®: 2015 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
CIDP		Sandoglobulin P®: 2015 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
MG		Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
Liczba kursów leczenia	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
	GBS	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
	CIDP	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
	MG	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
Wariant maksymalny	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	
	GBS	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
	CIDP	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
	MG	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
		Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []

Parametr modelu	Wartość w analizie	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Wariant minimalny	GBS Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
	CIDP Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []
	MG Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []	Sandoglobulin P®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Privigen®: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: [] Inne IVIG: 2015 rok: []; 2016 rok: []; 2017 rok: []

Powyższa tabela zawiera wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, tj. dla porównania wnioskowanej technologii w ramach analizy wpływu na budżet państwa z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

2.1.11.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 69. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja docelowa (Rozdział 2.1.7)	<p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sandoglobulin P® w postaci proszku do sporządzania infuzji, po 6 g (<i>ChPL Sandoglobulin P® 2012</i>), wskazanie do stosowania ludzkiej dożylniej immunoglobuliny obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. <i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>, CIDP), ➤ Zespół Guillaina-Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i>, GB), ➤ Miastenię (z ang. <i>Myasthenia gravis</i>, MG). <p>Zgodnie z treścią dokumentów uzyskanych przez podmiot odpowiedzialny od AOTM, gdzie w oparciu o wskaźniki chorobowości oraz dane z ośrodków leczących przedmiotowe schorzenia neurologiczne (CIDP, MG, GBS) wykonano oszacowanie liczebności chorych kwalifikujących się do terapii IVIG, w analizie przyjęto, że w Polsce leczenia za pomocą IVIG wymaga 400 chorych na CIDP oraz 300 chorych na MG (<i>AOTM 2014</i>). Na potrzeby niniejszej analizy założono, że liczba chorych na GBS wymagających leczenia za pomocą IVIG, ze względu na zbliżoną etiologię i przebieg obu schorzeń bliski związek obu schorzeń jest proporcjonalna do liczby chorych na CIDP wymagających podania IVIG.</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Założenie dotyczące refundacji (Rozdział 2.1.3)</p>	<p>W Polsce w odpowiednio w 2015, 2016 oraz 2017 roku 638, 639 oraz 639 chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, 402, 403, 404 chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz 302, 303, 304 chorych na miastenię będzie wymagało leczenia IVIG.</p> <p>Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawcy, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P®, będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.</p> <p>Warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach znajdują się w jednej grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® będzie stanowił podstawę limitu. Produkt leczniczy Sandoglobulin P® ma najniższą cenę hurtową za 1 gram (brak ustalonej DDD) spośród immunoglobulin dożylnych w wspólnej grupie limitowej (patrz: Tabela 16).</p> <p>W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.</p>
<p>Perspektywa analizy (Rozdział 2.1.4)</p>	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli <i>de facto</i> do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p>
<p>Horyzont czasowy (Rozdział 2.1.5)</p>	<p>W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Sandoglobulin P® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.</p>
<p>Porównywane scenariusze (Rozdział 2.1.6)</p>	<p>Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której zastosowanie produktu leczniczego Sandoglobulin P®, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami) rozliczane jest w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, NFZ 89/2013).</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Sandoglobulin P®, w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.</p>
<p>Ocena kosztów i zużytych zasobów (Rozdział 2.1.10)</p>	<p>W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 luty 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (MZ 24/06/2014). ➤ Zarządzenie Nr NFZ 89/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 89/2013); ➤ Zarządzenie Nr NFZ 5/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 5/2014). <p>W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>następujące składowe kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych; ➤ aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym; ➤ koszty badań diagnostycznych w programie lekowym; ➤ koszty podania leków w programie lekowym. <p>Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano zużycie dożylnych immunoglobuliny w czasie pojedynczego kursu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zmiana sposobu finansowania Sandoglobulin P® nie wpłynie na zapotrzebowanie na leczeni IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG – liczba chorych oraz liczba wymaganych kursów leczenia i dawki IVIG są takie same w scenariuszu aktualnym i scenariuszu nowym; ➤ aktualne udziały dotychczas stosowanych immunoglobuliny w terapii GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowicie zastąpione przez finansowane zgodnie z założeniami scenariusza nowego w ramach programu lekowego produkty lecznicze Sandoglobulin P® oraz Privigen®; ➤ założono, że chorzy z GBS oraz MG otrzymują rocznie jeden kurs leczenia IVIG, natomiast chorzy na CIDP otrzymują rocznie średnio 3,9 kursów leczenia IVIG (na podstawie badań <i>Harkins 2009</i> i <i>Rajabally 2006</i>). <p>Ponieważ w chwili przygotowywania analizy we wnioskowanym programie lekowym nie są refundowane inne preparaty IVIG, w obliczeniach założono, że 100% populacji docelowej (GBS, CIDP, MG) w scenariuszu nowym otrzymuje produkt Sandoglobulin P® lub Privigen®. Jest to jednak scenariusz hipotetyczny, ponieważ należy się spodziewać, że w przypadku uruchomienia rozważanego programu lekowego, analogiczne rozszerzenie wskazań będzie miało miejsce w przypadku także innych IVIG. Jednakże, w chwili obecnej nie jest możliwe ustalenie jakie to będą preparaty i jakie będą mieć udziały, dlatego w analizie nie zostało to uwzględnione.</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 2.1.2).

2.1.11.4. Wariant podstawowy

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie podstawowym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji łącznej GBS/CIDP/MG – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	30 559 900	46 717 000	-16 157 100	-34,6%
Sandoglobulin P®	██████████	██████████	██████████	██████████

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Privigen®	████████	████████	████████	████████
Inne IVIG	█	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	█	████████	█
Rok 2016				
RAZEM	<u>30 640 800</u>	<u>46 841 100</u>	<u>-16 200 300</u>	<u>-34,6%</u>
Sandoglobulin P®	████████	████████	████████	████████
Privigen®	████████	████████	████████	████████
Inne IVIG	█	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	█	████████	█
Rok 2017				
RAZEM	<u>30 721 600</u>	<u>46 965 100</u>	<u>-16 243 500</u>	<u>-34,6%</u>
Sandoglobulin P®	████████	████████	████████	████████
Privigen®	████████	████████	████████	████████
Inne IVIG	█	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	█	████████	█

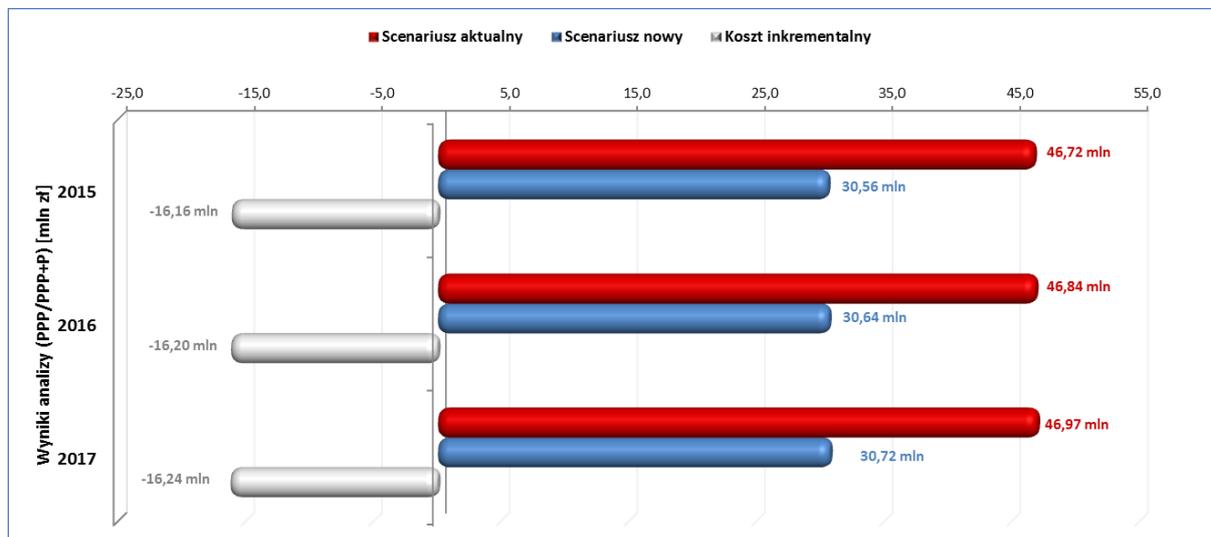
Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **46,72 mln zł** do **46,97 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **30,56-30,72 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą ██████████ w scenariuszu aktualnym, lub ██████████ w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym ██████████ a w scenariuszu nowym od ██████████. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym ██████████ a w scenariuszu nowym 0 zł.

Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **16,16 mln zł**, **16,20 zł** i **16,24 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin

P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 po [redacted] rocznie.

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2017, w wariantcie podstawowym analizy wynosi - [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji (GBS + CIDP + MG).

2.1.11.5. Wariant minimalny

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie minimalnym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji łącznej GBS/CIDP/MG – wariant minimalny (PPP/PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	24 853 500	37 694 000	-12 840 500	-34,1%
Sandoglobulin P®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Privigen®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne IVIG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

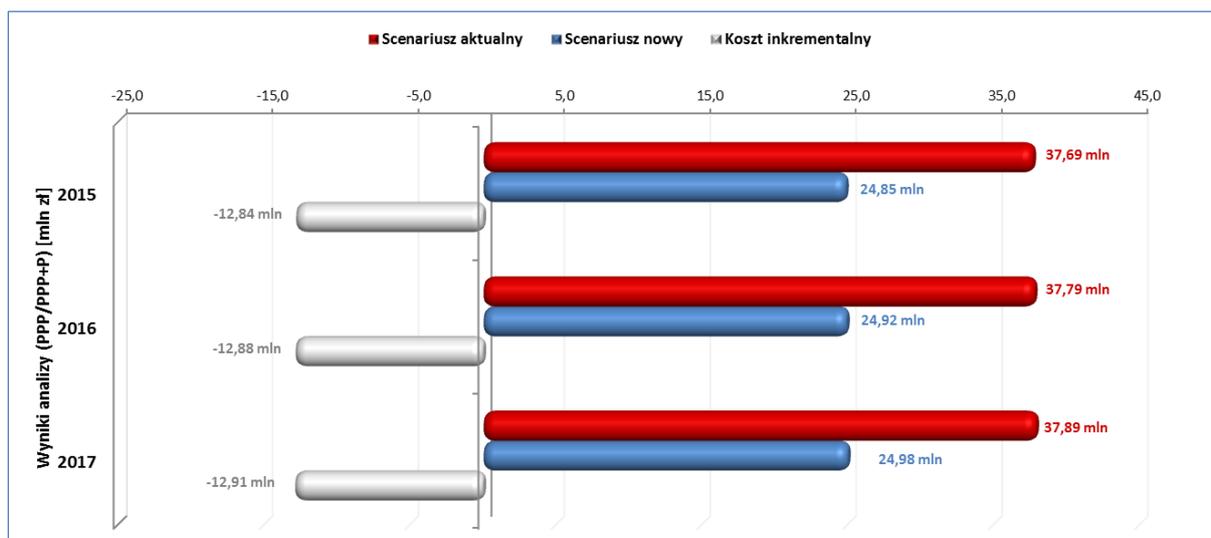
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Pozostałe koszty	█	█	█	█
Rok 2016				
RAZEM	<u>24 919 100</u>	<u>37 794 100</u>	<u>-12 875 000</u>	<u>-34,1%</u>
Sandoglobulin P®	█	█	█	█
Privigen®	█	█	█	█
Inne IVIG	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█
Rok 2017				
RAZEM	<u>24 984 800</u>	<u>37 894 200</u>	<u>-12 909 400</u>	<u>-34,1%</u>
Sandoglobulin P®	█	█	█	█
Privigen®	█	█	█	█
Inne IVIG	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017 scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **37,69 mln zł** do **37,89 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **24,85-24,98 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą █ w scenariuszu aktualnym, lub █ w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym od █ a w scenariuszu nowym od █ Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym od █ a w scenariuszu nowym █

Łączne wydatki z perspektywy PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **12,84 mln zł**, **12,88 zł** i **12,91 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 po █ rocznie.

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP/PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2017, w wariantcie podstawowym analizy wynosi [czarna klatka] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.1.11.6. Wariant maksymalny

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie maksymalnym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji łącznej GBS/CIDP/MG – wariant maksymalny (PPP/PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	56 813 500	88 228 800	-31 415 300	-35,6%
Sandoglobulin P®	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Privigen®	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Inne IVIG	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Pozostałe koszty	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Rok 2016				
RAZEM	56 950 400	88 441 500	-31 491 100	-35,6%

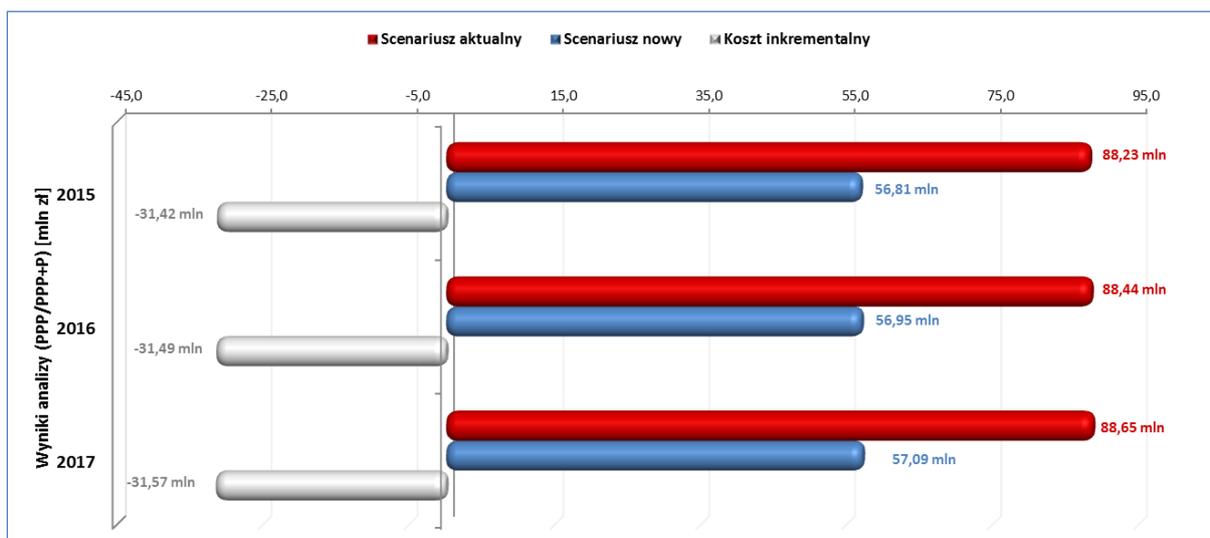
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Sandoglobulin P®	██████████	██████████	██████████	██████████
Privigen®	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne IVIG	█	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	█	██████████	█
Rok 2017				
RAZEM	<u>57 087 300</u>	<u>88 654 200</u>	<u>-31 566 900</u>	<u>-35,6%</u>
Sandoglobulin P®	██████████	██████████	██████████	██████████
Privigen®	██████████	██████████	██████████	██████████
Inne IVIG	█	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	█	██████████	█

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017 scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **88,23 mln zł** do **88,65 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **56,81-57,09 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą ██████████ w scenariuszu aktualnym, lub ██████████ w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym od ██████████ do ██████████ a w scenariuszu nowym ██████████. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym ██████████, a w scenariuszu nowym ██████████.

Łączne wydatki z perspektywy PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio, **31,42 mln zł**, **31,49 mln zł** i **31,57 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach h 2015, 2016 i 2017, odpowiednio ██████████.

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP/PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2017, w wariantcie podstawowym analizy wynosi [czarna klatka] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zmiana sposobu finansowania produktu Sandoglobulin P® z obecnego, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego na wnioskowany, obejmujący refundację w nowym programie lekowym nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

2.3. Aspekty etyczne i społeczne

Brak jest dowodów, by finansowanie preparatu Sandoglobulin P® w nowym programie lekowym mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób.

Decyzja dotycząca zmiany zasad finansowania preparatu Sandoglobulin P® nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

Tabela 73. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Sandoglobulin P® w ramach programu lekowego.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie

Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

2.4. Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy było oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Precyzyjne określenie prawdopodobnych wydatków związanych z refundowaniem produktu Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina), ponoszonych przez płatnika publicznego, było możliwe dzięki opracowaniu modelu pozwalającego oszacować przewidywane liczby kursów leczenia w wyróżnionej populacji docelowej, w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń oszacowano, że liczba chorych w Polsce, którzy wymagają leczenia IVIG w latach 2015-2017 obejmuje ok. 640 chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, ok. 400 chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz ok. 300 chorych na miastenią.

Zmiana sposobu finansowania Sandoglobulin P® nie wpłynie na zapotrzebowanie na leczeni IVIG w populacji chorych z GBS, CIDP oraz MG – liczba chorych oraz liczba wymaganych kursów leczenia i dawki IVIG są takie same w scenariuszu aktualnym i scenariuszu nowym. Założono, że aktualne udziały dotychczas stosowanych immunoglobulin w terapii GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowicie zastąpione przez finansowane zgodnie z założeniami scenariusza nowego w ramach programu lekowego produkty lecznicze Sandoglobulin P® oraz Privigen®.

Nowe warunki refundacji zakładają, że immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach pozostaną w istniejącej obecnie grupie limitowej, w której produkt leczniczy Sandoglobulin P® nadal będzie stanowił podstawę limitu.

Pozytywna decyzja odnośnie zmiany sposobu finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Sandoglobulin P® wiąże się z oszczędnościami płatnika publicznego na poziomie 16,2 mln zł rocznie w okresie trzech lat (2015-2017) przyjętego horyzontu czasowego.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

3. Piśmiennictwo

- Aestimo 2014a** [redacted] Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastenii. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2014.
- Aestimo 2014b** [redacted] Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastenii. Analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2014.
- Aiello 1997** Aiello I, Pastorino M, Sotgiu S, Pirastru MI, Sau GF, Sanna G, et al: Epidemiology of myasthenia gravis in northwestern Sardinia. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 199–206.
- Angelini 1991** Angelini C, Micaglio GF, Sartori V, Riviera MP, Ferarri G, Fincati E, et al: Epidemiology of myasthenia gravis in a north-east area of Italy. *J Autoimmun* 1991; 4:xvii–243.
- Anon 1998** Guillain-Barre syndrome variants in Emilia-Romagna, Italy, 1992–3: incidence, clinical features, and prognosis. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 218–224.
- AOTM 164/2013** Rekomendacja nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 roku Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG) jako świadczenia gwarantowanego.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 2014** Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny uzyskane od AOTM, 2014.
- Aragones 2003** Aragones JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, et al: Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003; 60: 1024–1026.
- Arsura 1986** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146(1900-01-03):1365-1368
- Arsura 1988** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci* 1988; 295(5):438-443
- Bak 1985** Bak P: Guillain-Barre syndrome in a Danish county. *Neurology* 1985; 35: 207–211.
- Beghi 1996** Beghi E, Bogliun G: The Guillain-Barre syndrome (GBS): implementation of a register of the disease on a nationwide basis. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 355–361.

- Blackhouse 2009** Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Robertson D, Levine M, Chalk C, Assasi N, Goeree RA. Cost-utility of intravenous immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in Canada. *Value Health* 2009; 12(7):A380-A381
- Blackhouse 2010** Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride J, O'Reilly D, Chalk C, Levine M, Goeree R. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada. *Cost Eff Resour Allocat* 2010; 8
- Bogliun 2004** Bogliun G, Beghi E, Italian GBS Registry Study Group: Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 100–106.
- Britto 2009** Britto APM, Maciel PP, Ferreira MAP, Moreira LB. Cost-effectiveness analysis of intravenous immunoglobulin and plasma exchange therapies for the treatment of guillain-barre syndrome in a universitybased hospital in the south of Brazil. *Value Health* 2009; 12(7):A525
- Casetta 2004** Casetta I, Fallica E, Govoni V, Azzini C, Tola M, Granieri E: Incidence of myasthenia gravis in the province of Ferrara: a communitybased study. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 281–284.
- Cheng 2000** Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, Pedro-Cuesta J: Incidence of Guillain-Barre syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol* 2000; 7: 11–16.
- Chio 2003** Chio A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R, et al: Guillain-Barre syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003; 60: 1146–1150.
- ChPL Sandoglobulin P® 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandoglobulin P® z dnia 24 stycznia 2012 r. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf
Data ostatniego dostępu: 15 kwietnia 2014 r.
- Christensen 1993** Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al: Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology* 1993; 43: 1779–1783.
- Chroni 2004** Chroni E, Papapetropoulos S, Gioldasis G, Ellul J, Diamadopoulous N, Papapetropoulos T: Guillain-Barre syndrome in Greece: seasonality and other clinico-epidemiological features. *Eur J Neurol* 2004; 11: 383–388.
- Cocito 2012** Cocito D, Serra G, Paolasso I, Barilà DA, Lopiano L, Cattel L. Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(4):426-428
- Congia 1989** Congia S, Melis M, Carboni MA: Epidemiologic and clinical features of the GuillainBarre syndrome in Sardinia in the 1961–1980 period. *Acta Neurol* 1989; 11: 15–20.

- Cosi 1991** Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *ACTA NEUROL SCAND* 1991; 84(2):81-84
- Cuadrado 2001** Cuadrado JI, Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillan CA, Diaz M, Duarte J, et al: Guillain-Barre syndrome in Spain, 1985–1997: epidemiological and public health views. *Eur Neurol* 2001; 46: 83–91.
- Cuadrado 2004** Cuadrado JI, Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillan CA, Diaz M, Duarte J, et al: Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barre syndrome in Spain, 1998–1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci* 2004; 25: 57–65.
- D’Ambrosio 1983** D’Ambrosio G, De Angelis G, Vizoli R: Epidemiology of Guillain-Barre syndrome in Campania (South Italy). *Acta Neurol* 1983; 23: 245–252.
- Drac 2009a** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009, tom 5, (2): 68–73
- Drac 2009b** Drac H. Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna i aksonalna — zespół Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009; 5 (2): 61–67
- Ebadi 2013** Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 47(4):510-514
- El-Bayoumi 2011** El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barre syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011; 15(4):R164
- Emilia-Romagna Group 1998** **Study** Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology: Incidence of myasthenia gravis in the Emilia-Romagna region: a prospective multicenter study. *Neurology* 1998; 51: 255–258.
- Farrugia 2002** Farrugia ME: A limited epidemiological study of seropositive myasthenia gravis in Tayside. *Scott Med J* 2002; 47: 132–135.
- Ferrari 1992** Ferrari G, Lovaste MG: Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento (northern Italy). *Neuroepidemiology* 1992; 11: 135–142.
- Gaebel 2009** Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, Chalk C, Levine M, Giacomini M, Goeree R. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 117]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Giagheddu 1989** Giagheddu M, Puggioni G, Sanna G, Tamburini G, Marrosu F, Rachele MG, et al: Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy (1958–1986). *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 326–333.

- Govoni 1999** Govoni V, Granieri E, Tola MR, Casetta I, Ruppi P, Vaghi L: The frequency of clinical variants of Guillain-Barre syndrome in Ferrara, Italy. *J Neurol* 1999; 246: 1010–1014.
- Govoni 2003** Govoni V, Granieri E, Manconi M, Capone J, Casetta I: Is there a decrease in Guillain-Barre syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. *J Neurol Sci* 2003; 216: 99–103.
- Guidetti 1998** Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R, et al: Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiology* 1998; 14: 381–387.
- Gürses 1995** Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *SCAND J INFECT DIS* 1995; 27(3):241-243
- GUS 2013** Witkowsk J, Dmochowska H, Adach-Stankiewicz E, Adamczewski W, Bielak R, Jeznach M, Kamińska-Gawryluk E, Kurska L, Nowak L, Poławska H, Rogalińska D, Szydłowska G, Tkaczyk W, Walkowska K, Woźniak H, Zgierska A, Żyra M. Rocznik demograficzny. Roczniki branżowe. Główny urząd statystyczny. Warszawa 2010
- Haberman 1982** Haberman S, Benjamin B, Rose FC, Capildeo R: North west Thames registry of neurological disease. *J Royal Soc Med* 1982; 75: 443–449.
- Halls 1988** Halls J, Bredkjaer C, Friis ML: Guillain-Barre syndrome: diagnostic criteria, epidemiology, clinical course and prognosis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 118–122.
- Harkins 2009** Harkins C, Hammond-Tooke G, Faed J. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological disorders. *N Z Med J.* 2009;122(1305):41-46.
- Hughes 1997** Hughes RAC. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *LANCET* 1997; 349(9047):225-230
- Hughes 2001** Hughes R, Bensa S, Willison H, Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of neurology* 2001; 50(2):195-201
- Hughes 2006** Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC: No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1301–1304.
- Jiang 1995** Jiang GX, de Pedro-Cuesta J, Fredrikson S: Guillain-Barre syndrome in south-west Stockholm, 1973–1991. 1. Quality of registered hospital diagnoses and incidence. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 109–117.

- Jiang 1997a** Jiang GX, Cheng Q, Link H, de Pedro-Cuesta J: Epidemiological features of Guillain-Barre syndrome in Sweden 1978–1993. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 447–453.
- Jiang 1997b** Jiang GX, Cheng Q, Ehrnst A, Link H, de Pedro-Cuesta J: Guillain-Barre syndrome in Stockholm county, 1973–1991. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 25–32.
- Kinnunen 1998** Kinnunen E, Junntila O, Haukka J, Hovi T: Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of GuillainBarre Syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 69–73.
- Kohler 2011** Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher.* 2011;26(6):347-355.
- Komunikat DGL 26/03/2014** Komunikacie DGL z dnia 26 marca 2014 roku została zamieszczona informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r
- Kostera-Pruszczyk 2010** A. Kostera-Pruszczyk, M. Lipowska, B. Szyluk, B. Ryniewicz, P. Szczudlik, H. Kwiecinski. The Warsaw registry of myasthenia gravis patients. *European Journal of Neurology* 2010, 17(Suppl. 3), 351-625
- Krocza 2011** Krocza S, Świerczyńska A, Kaciński M. Clinical and neurophysiological follow-up of Guillain-Barre syndrome. *Przegl'd Lekarski* 2011;68:11
- Krocza 2012** Krocza S, Steczkowska M. Neurophysiological studies of the median nerve in the assessment of the consequences of being treated in childhood Guillain-Barre syndrome. *Neurol Dziec* 2012; 21, 43: 33-38
- Kuitwaard 2009** Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WCJ, van Gelder T, van Toorenenbergen AW, van Doorn PA, Jacobs BC. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2009;66(5):597-603.
- Larson 1985** Larson JP, Kvale G, Nyland H: Epidemiology of the Guillain-Barre syndrome in the county of Hordaland, Western Norway. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 43–47.
- Lavrnica 1999** Lavrnica D, Jarebinski M, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Lavrnica S, Pavlovic S, et al: Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983–1992). *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 168–174.
- Lazzaro 2014** Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. *Neurol Sci* 2014:1-12

- Leger 2013** Léger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ, PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen® (®) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(2):130-140.
- Lehmann 2007** Lehmann HC, Köhne A, Meyer zu Hörste G, Kieseier BC: Incidence of Guillain-Barre syndrome in Germany. *J Peripher Nerv Syst* 2007; 12: 285
- MacDonald 2000** MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123: 685–676.
- Markoula 2007** Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis AP, Lagos G: Guillain-Barre syndrome in northwest Greece. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 167–173.
- Markvardsen 2013** Markvardsen LH, Debost J-C, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, Otto M, Olsen NK, Lassen LL, Jakobsen J, Danish CIDP and MMN Study Group. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):836-842.
- Markvardsen 2014** Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):147-152.
- McCrone 2003** McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, Illa I, Kilindireas C, Nobile-Orazio E, Swan A, Van Bergh PD, Willison HJ. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2003; 10(6):687-694
- McGrogan 2009** McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):150-163.
- McGrogan 2010** McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-183.
- Michałowska 2009** Michałowska M. Guillain-Barré syndrome *Postępy Nauk Medycznych.*2009;11:889-893.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 24/06/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).

- MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13** Dokument nr MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13 Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji. Warszawa, 17 grudzień 2013 rok.
Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
- Nepal 1999** Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barre syndrome: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Apheresis* 1999; 14(3):107-113
- NFZ 5/2014** Zarządzenie Nr NFZ 5/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
- NFZ 89/2013** Zarządzenie Nr NFZ 89/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- Oczko-Walker 2010** Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome: Critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuro-muscular Dis* 2010; 12(2):55-61
- Oopik 2003** Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J: A population-based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1638–1643.
- Oosterhuis 1989** Oosterhuis HJ: The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1121–1127.
- Opuchlik 2004** Opuchlik A. Stany zagrożenia życia w chorobach nerwowo-mięśniowych. *Przew Lek* 2004, 9, 52-58
- Orphanet 2013** Orphanet Report Series Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Listed in alphabetical order of disease or group of diseases. November 2013.
- Paolasso 2012** Paolasso I, Serra G, Falcone Y, Barilla D.A, Cattel L, Cocito D. Economic evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune polyneuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2012 17:2 (265-266)
- Paolino 1991** Paolino Z, Govoni V, Tola MR, Casetta I, Granieri E: Incidence of the Guillain-Barre syndrome in Ferrara, Northern Italy, 1981–1987. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 105–111.
- Pithadia 2010** Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Rep.* 2010;62(2):220-232.
- Poland 2012** Poland GA, Jacobsen SJ. Influenza vaccine, Guillain-Barré syndrome, and chasing zero. *Vaccine.* 2012;30(40):5801-5803.

- Poulas 2001** Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al: Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 352–356.
- PPL 2014** Projekt programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G26.0). Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę
- Rajabally 2006** Rajabally YA, Seow H, Wilson P. Dose of intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;11(4):325-329.
- Rees 1998** Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RAC: Epidemiological study of Guillain-Barre syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 74–77.
- Robertson 1998** Robertson NP, Deans J, Compston DA: Myasthenia gravis: a population-based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 492–496.
- Ryniewicz 2008** Ryniewicz B. Juvenile myasthenia gravis. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008 (4A).
- Ryniewicz 2009** Ryniewicz B, Immunologiczne i zapalne uwarunkowania chorób nerwowo-mięśniowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009; 5 (4): 17-183
- Schon 1996** Schon F, Drayson M, Thompson RA: Myasthenia gravis and elderly people. *Age Ageing* 1996; 25: 56–58.
- Sedano 1994** Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J: Guillain-Barre syndrome in Cantabria, Spain: an epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 287–292.
- Sejvar 2010** Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):123-133.
- Siemiński 2012** Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012;3:120–128
- Somnier 1991** Somnier FE, Keiding N, Paulson OB: Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark: a longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991; 48: 733–739.
- Somnier 2002** Somnier FE, Engel PJH: The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of myasthenia gravis, 1970–1999. *Neurology* 2002; 59: 92–98.
- Sorenson 1989** Sorensen TT, Holm EB: Myasthenia gravis in the county of Viborg, Denmark. *Eur Neurol* 1989; 29: 177–179.
- Sridharan 1993** Sridharan GV, Tallis RC, Gautam PC: Guillain-Barre syndrome in the elderly: a retrospective comparative study. *Gerontology* 1993; 39: 170–175.

- Storm-Mathisen 1984** Storm-Mathisen A: Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. Acta Neurol Scand 1984; 70: 274–284.
- Thompson 1996** Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol 1996; 243(3):280-285
- Tsai 2007** Tsai C-P, Wang K-C, Liu C-Y, Sheng W-Y, Lee T-C. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barre syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. J Clin Neurosci 2007; 14(7):625-629
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- van Koningsveld 2000** van Koningsveld R, van Doorn PA, Schmitz PI, Ang CW, van der Meche FG: Mild forms of Guillain-Barre syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands. Neurology 2000; 54: 620–625.
- Vincent 2003** Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley EJ, Rothwell PM, UK Myasthenia GS: Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1105–1108.
- Winner 1990** Winner SJ, Evans JG: Age specific incidence of Guillain-Barre syndrome in Oxfordshire. Q J Med 1990; 77: 1297–1304
- Winters 2011** Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski Jr C. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barre syndrome. BMC Health Serv Res 2011; 11:101
- Wirtz 2003** Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, Willems LN, Brahim JJ, Putter H, et al: The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. J Neurol 2003; 250: 698–701.
- Zivadinov 1996** Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M: Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. Neuroepidemiology 1998; 17: 265–272.
- Zwolińska 2013** Zwolińska G. Objawy podmiotowe i przedmiotowe. W: red. Gajewski P, Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków 2013.

Załączniki

Rozdział

V

4.1. Masa ciała chorych z GBS, MG, CIDP – przegląd publikacji.

Tabela 74. Masa ciała chorych z GBS, MG, CIDP.

Źródło	Populacja	N	Wiek	Masa ciała [kg]				
				Średnia/mediana	SD/zakres	SE	dolny	górnny
<i>Ebadi 2013</i>	MG	42	60,2	78,1	20,4	3,1	71,9	84,3
<i>Leger 2013</i>	CIDP	28	58 [22-79]	83,0	[50-118]			
<i>Markvardsen 2013</i>	CIDP	15	53,4	83,9	15,8	4,1	75,9	91,9
<i>Markvardsen 2013</i>	CIDP	15	61,4	83,0	13,9	3,6	76,0	90,0
<i>Kohler 2011</i>	MG	9	62,3	68,9	14,4	4,8	59,5	78,3
<i>Kohler 2011</i>	MG	10	61,7	62,9	11,9	3,8	55,5	70,3
<i>Kuitwaard 2009</i>	GBS	43	52,1	71,0	19,7	3,0	65,1	76,9
<i>Kuitwaard 2009</i>	GBS	45	49,2	74,4	15,1	2,3	70,0	78,8
<i>Kuitwaard 2009</i>	GBS	43	51,8	75,2	13,9	2,1	71,0	79,4
<i>Kuitwaard 2009</i>	GBS	43	45,5	75,2	16,1	2,5	70,4	80,0
<i>Markvardsen 2014</i>	GBS/CIDP/MG	84	60,1	79,0	16,0	1,7	75,6	82,4
Średnia				70,4			65,7	75,1

4.2. Zbiorcze zestawienie sprzedaży preparatów immunoglobulin w ramach programu lekowego B.17. w 2013 roku (Komunikat DGL 23/03/2014)

Tabela 75. Zbiorcze zestawienie sprzedaży preparatów immunoglobulin w ramach programu lekowego B.17. w 2013 roku (Komunikat DGL 26/03/2014)

Preparat	EAN	Wskazanie (spośród wnioskowanych)	Liczba opakowań	Udział [%]	Zawartość [g]	Ilość [g]
Flebogamma DIF 10 g	5909990797875	GBS	223,4	6,4%	10,0	2 233,6
Flebogamma DIF 20 g	5909990797882	GBS	0,0	0,0%	20,0	0,0
Flebogamma DIF 5 g	5909990797868	GBS	193,9	5,6%	5,0	969,3
Flebogamma DIF 2,5 g	5909990797899	GBS	115,8	3,3%	2,5	289,5
Flebogamma DIF 10 g	5909990836055	GBS	13,5	0,4%	10,0	135,2
Flebogamma DIF 20 g	5909990836062	GBS	5,8	0,2%	20,0	116,0
Flebogamma DIF 5 g	5909990836079	GBS	30,2	0,9%	5,0	150,8
Kiovig 1 g	5909990425143	GBS	161,0	4,6%	1,0	161,0

Preparat	EAN	Wskazanie (spośród wnioskowanych)	Liczba opakowań	Udział [%]	Zawartość [g]	Ilość [g]
Kiovig 2,5 g	5909990425150	GBS	226,2	6,5%	2,5	565,5
Kiovig 5 g	5909990425167	GBS	776,5	22,3%	5,0	3 882,7
Kiovig 10 g	5909990425174	GBS	293,0	8,4%	10,0	2 929,8
Kiovig 20 g	5909990425181	GBS	46,3	1,3%	20,0	925,0
Kiovig 30 g	5909990782208	GBS	0,0	0,0%	30,0	0,0
Privigen® 5 g	5909990725786	GBS, CIDP	3,0	0,1%	5,0	15,0
Privigen® 10 g	5909990725793	GBS, CIDP	0,0	0,0%	10,0	0,0
Privigen® 20 g	5909990725809	GBS, CIDP	0,0	0,0%	20,0	0,0
Privigen® 2,5 g	5909990725823	GBS, CIDP	0,0	0,0%	2,5	0,0
Gammagard S/D 5 g	5909990756216	GBS	59,4	1,7%	5,0	297,1
Ig VENA 2,5 g/50 ml	5909990049851	GBS, CIDP	130,6	3,8%	2,5	326,6
Ig VENA 1 g/20 ml	5909990049868	GBS, CIDP	0,0	0,0%	1,0	0,0
Ig VENA 5 g/100 ml	5909990049875	GBS, CIDP	166,8	4,8%	5,0	834,0
Ig VENA 10 g/200 ml	5909990049882	GBS, CIDP	49,9	1,4%	10,0	499,3
Octagam 2,5 g/50 ml	5909990762514	GBS	115,1	3,3%	2,5	287,8
Octagam 5 g/100 ml	5909990762613	GBS	410,8	11,8%	5,0	2 054,1
Octagam 10 g/200 ml	5909990762712	GBS	65,4	1,9%	10,0	654,3
Octagam 10% 2 g/20 ml	5909990763863	GBS	199,4	5,7%	2,0	398,8
Octagam 10% 5 g/50 ml	5909990763870	GBS	111,5	3,2%	5,0	557,7
Octagam 10% 10 g/100 ml	5909990763887	GBS	23,0	0,7%	10,0	230,0
Octagam 10% 20 g/200 ml	5909990763894	GBS	18,0	0,5%	20,0	360,0
Sandoglobulin P® 6 g	5909990354412	GBS, CIDP, MG	44,4	1,3%	6,0	266,4
Łącznie:			3 482,9	100%		19 139,4

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na subpopulacje

4.3.1. Zespół Guillaina-Barrégo

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariacie podstawowym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji GBS – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	3 505 100	5 135 600	-1 630 500	-31,7%
Sandoglobulin P®	████████	████████	████████	████████
Privigen®	████████	████████	████████	████████
Inne IVIG	█	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	█	████████	█
Rok 2016				
RAZEM	3 510 600	5 143 700	-1 633 100	-31,7%
Sandoglobulin P®	████████	████████	████████	████████
Privigen®	████████	████████	████████	████████
Inne IVIG	█	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	█	████████	█
Rok 2017				
RAZEM	3 516 100	5 151 700	-1 635 600	-31,7%
Sandoglobulin P®	████████	████████	████████	████████
Privigen®	████████	████████	████████	████████
Inne IVIG	█	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	█	████████	█

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie chorych z GBS dożylnymi immunoglobuli-

nami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym są na poziomie od **5,14 mln zł** do **5,15 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **3,51-3,52 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą [redacted] rocznie w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym [redacted] rocznie, a w scenariuszu nowym od [redacted]. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG będą równe w scenariuszu aktualnym [redacted] a w scenariuszu nowym [redacted].

Łączne wydatki z perspektywy PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się o, odpowiednio, **1,63 mln zł**, **1,63 zł** i **1,64 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 po [redacted] rocznie.

4.3.2. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantach podstawowym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji CIDP – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	17 285 400	26 326 500	-9 041 100	-34,3%
Sandoglobulin P®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Privigen®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne IVIG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2016				
RAZEM	17 328 400	26 392 000	-9 063 600	-34,3%
Sandoglobulin P®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Privigen®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Inne IVIG	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
Rok 2017				
RAZEM	<u>17 371 400</u>	<u>26 457 500</u>	<u>-9 086 100</u>	<u>-34,3%</u>
Sandoglobulin P®	■	■	■	■
Privigen®	■	■	■	■
Inne IVIG	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie chorych z CIDP dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym są na poziomie od **26,33 mln zł** do **26,46 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym: **17,29-17,37 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P® wyniosą ■ rocznie w scenariuszu aktualnym, lub ■ w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen® wyniosą w scenariuszu aktualnym ■ rocznie, a w scenariuszu nowym od ■ Wydatki na pozostałe preparaty IVIG będą równe w scenariuszu aktualnym ■ a w scenariuszu nowym ■

Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się, odpowiednio, **9,04 mln zł, 9,06 zł i 9,09 mln zł**. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P®, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015-2017 od ■ rocznie.

4.3.1. Miastenia

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantach podstawowym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji MG – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	9 769 400	15 254 900	-5 485 500	9 769 400
Sandoglobulin P®	■	■	■	■
Privigen®	■	■	■	■
Inne IVIG	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
Rok 2016				
RAZEM	9 801 800	15 305 400	-5 503 600	-36,0%
Sandoglobulin P®	■	■	■	■
Privigen®	■	■	■	■
Inne IVIG	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
Rok 2017				
RAZEM	9 834 100	15 355 900	-5 521 800	-36,0%
Sandoglobulin P®	■	■	■	■
Privigen®	■	■	■	■
Inne IVIG	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie chorych z miastenią dożylnymi immunoglobulinami (tylko Sandoglobulin P®), w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym są na poziomie od **15,25 mln zł** do **15,36 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **9,77-9,83 mln zł** rocznie.

Łączne wydatki z perspektywy PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się o, odpowiednio, **5,49 mln zł**, **5,50 mln zł** i **5,52 mln zł**.

4.4. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[ANALIZA EKONOMICZNA]	analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system – metodyka, obliczenia, ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[ANALIZA EKONOMICZNA]	analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system – metodyka, obliczenia, ocena jakości raportu
[PRZEGLĄD BADAŃ]	przegląd badań dotyczących epidemiologii i przegląd badań ekonomicznych, analiza kosztów, analiza ekonomiczna – obliczenia, opis wyników

4.5. Spis tabel

Tabela 1. Czas trwania mechanicznej wentylacji; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.....	23
Tabela 2. Ocena stopnia niepełnosprawności; badania Gürses 1995 i Hughes 1997.	23
Tabela 3. Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu; badanie Hughes 2001.	25
Tabela 4. Liczba i odsetek chorych z istotną odpowiedzią na leczenie w trakcie terapii IVIG vs placebo; badanie Thompson 1996.....	26
Tabela 5. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P® ; badania Arsura 1986, Arsura 1988 i Cosi 1991.....	28
Tabela 6. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013.....	30
Tabela 7. Katalog świadczeń odrębnych– załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013.....	31
Tabela 8. Dawkowanie bez względu na wskazanie (PPL 2014)	35
Tabela 9.Średnia masa ciała chorych z GBS, MG, CIDP.	35
Tabela 10. Zużycie immunoglobulin w jednym kursie podawania IVIG na podstawie PPL 2014.....	36
Tabela 11. Charakterystyka populacji z MG, GBS oraz CIDP z Harkins 2009.....	37
Tabela 12. Charakterystyka populacji z CIDP na podstawie Rajabally 2006 – dawka ustabilizowana..	37
Tabela 13. Łączna dawka IVIG na kurs na pacjenta.....	38
Tabela 14. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013.....	38
Tabela 15. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).....	39
Tabela 16. Proponowana cena produktów dożylnych immunoglobulin w scenariuszu nowym.	40
Tabela 17. Koszt jednostkowy Sandoglobulin P® w scenariuszu nowym (PPP/PPP+P).	41
Tabela 18. Koszt Sandoglobulin P® w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).....	42
Tabela 19. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 5/2014).....	42
Tabela 20. Długość trwania pojedynczego kursu IVIG (PPL 2014).	43
Tabela 21. Wycena świadczenia ambulatoryjnego w celu podania/wydania leków w programie.....	43
Tabela 22. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz nowy (PPP/PPP+P).....	43
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i aportów HTA dla produktu leczniczego Sandoglobulin.....	45
Tabela 24. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Sandoglobulin.	48
Tabela 25. Łączne koszty w porównywanych scenariuszach (PPP/PPP+P)	50
Tabela 26. Efekty zdrowotne generowane przez zastosowanie IVIG.....	51
Tabela 27. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	52

Tabela 28. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.	53
Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja łączna GBS/CIDP/MG.	56
Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja GBS.....	57
Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja CIDP.....	58
Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja MG.	59
Tabela 33. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.	61
Tabela 34. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja łączna GBS/CIDP/MG (PPP+P/PPP).	62
Tabela 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja GBS (PPP+P/PPP).	64
Tabela 36. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja CIDP (PPP+P/PPP).	65
Tabela 37. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów – populacja MG (PPP+P/PPP).	67
Tabela 38. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013.....	74
Tabela 39. Katalog świadczeń odrębnych– załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013.....	74
Tabela 40. Zapadalność na Zespół Guillaina-Barrégo.....	77
Tabela 41. Wartości zapadalności na GBS w Europie, na podstawie McGrogan 2009.	78
Tabela 42. Wartości zapadalności na GBS w zależności od wieku (Sejvar 2010).	79
Tabela 43. Wartości zapadalności na GBS w Europie, na podstawie McGrogan 2009.	81
Tabela 44. Średnia wartość chorobowości CIDP (AOTM 2014, Drac 2009, Ryniewicz 2009).	83
Tabela 45. Średnia wartość chorobowości GBS (na podstawie Zwolińska 2013).	84
Tabela 46. Liczebność populacji z GBS w Polsce (GUS 2013).	84
Tabela 47. Liczbę chorych na GBS, CIDP oraz MG, którzy wymagają leczenia za pomocą IVIG.....	85
Tabela 48. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	85
Tabela 49. Charakterystyka populacji z MG, GBS oraz CIDP z Harkins 2009.....	89
Tabela 50. Charakterystyka populacji z CIDP na podstawie Rajabally 2006 – dawka ustabilizowana..	89
Tabela 51. Roczna liczba kursów IVIG na pacjenta z GBS, CIDP oraz MG.	89
Tabela 52. Średnia dawka na kurs leczenia IVIG na pacjenta – wariant podstawowy.....	90
Tabela 53. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych z MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie Harkins 2009 – wariant podstawowy.	90

Tabela 54. Łączna liczba kursów IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie Harkins 2009.	91
Tabela 55. Zużycie immunoglobulin w jednym kursie podawania IVIG na podstawie PPL 2014.....	92
Tabela 56. Średnia dawka na kurs leczenia IVIG na pacjenta – wariant maksymalny.	92
Tabela 57. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie Harkins 2009 i PPL 2014 – wariant maksymalny.	93
Tabela 58. Prognozowane zużycie immunoglobulin do leczenia GBS, MG, CIDP w wariacie minimalnym analizy na podstawie MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13.....	94
Tabela 59. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG na podstawie MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13– wariant minimalny.....	94
Tabela 60. Średnia dawka na kurs leczenia IVIG na pacjenta – wariant minimalny.	94
Tabela 61. Łączna ilość zużytych IVIG w ciągu roku w populacji chorych na MG, CIDP oraz GBS leczonych za pomocą IVIG – wariant podstawowy, maksymalny, minimalny.	95
Tabela 62. Udziały IVIG – scenariusz aktualny, wariant podstawowy (2013 rok).....	96
Tabela 63. Udziały IVIG – scenariusz nowy, wariant podstawowy.....	97
Tabela 64. Udziały IVIG w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym – wariant maksymalny.	98
Tabela 65. Udziały IVIG w scenariuszu nowym i aktualnym – wariant minimalny.	99
Tabela 66. Liczba kursów w podziale na główne IVIG w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym – wariant podstawowy, wariant maksymalny, wariant minimalny.	100
Tabela 67. Koszt jednostkowy – wariant podstawowy, wariant maksymalny, wariant minimalny (PPP/PPP+P).....	102
Tabela 68. Zestawienie wartości parametrów analizy wpływu na budżet.....	104
Tabela 69. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.	106
Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji łącznej GBS/CIDP/MG – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).....	108
Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji łącznej GBS/CIDP/MG – wariant minimalny (PPP/PPP+P).	110
Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji łącznej GBS/CIDP/MG – wariant maksymalny (PPP/PPP+P).	112
Tabela 73. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Sandoglobulin P® w ramach programu lekowego.	115
Tabela 74. Masa ciała chorych z GBS, MG, CIDP.	128
Tabela 75. Zbiorcze zestawienie sprzedaży preparatów immunoglobulin w ramach programu lekowego B.17. w 2013 roku (Komunikat DGL 26/03/2014).....	128

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji GBS – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).....	130
Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji CIDP – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).....	131
Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia w populacji MG – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).....	133

4.6. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań epidemiologicznych.....	47
Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja łączna GBS/CIDP/MG.....	57
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja GBS.	58
Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja CIDP.	59
Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (PPP/PPP+P) – populacja MG.....	60
Wykres 6. Zmiany kosztów porównywanych terapii, populacja łączna GBS/CIDP/MG – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).	63
Wykres 7. Zmiany kosztów porównywanych terapii populacja GBS – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).....	65
Wykres 8. Zmiany kosztów porównywanych terapii w populacji CIDP – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).....	66
Wykres 9. Zmiany kosztów porównywanych terapii w populacji MG – scenariusz nowy vs scenariusz aktualny (PPP/PPP+P).....	68
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP/PPP+P).	110
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP/PPP+P). 112	
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP/PPP+P).	114