



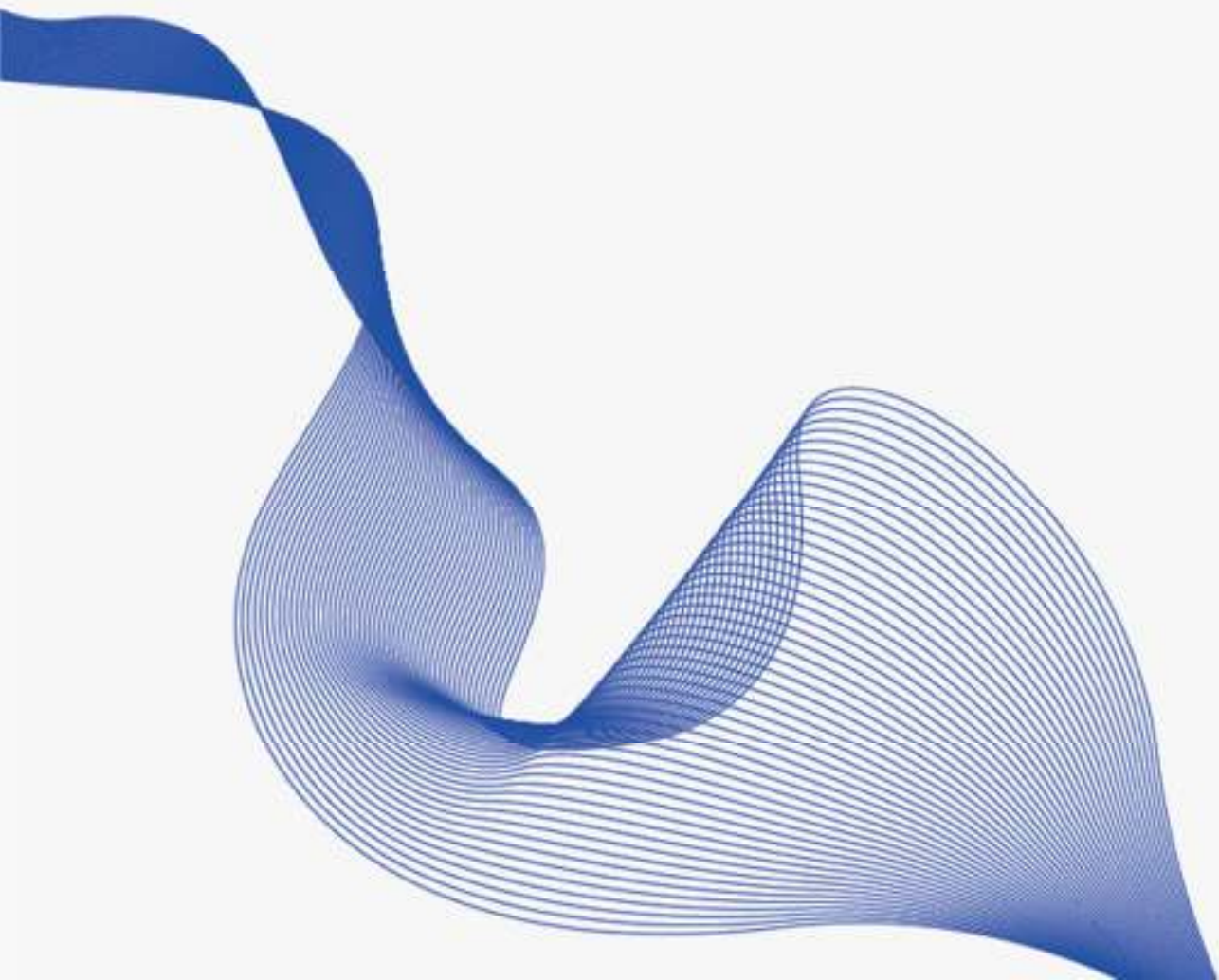
PRACOWNIA HTA

ANALIZA EKONOMICZNA

Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego
(Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów
z zespołem Guillain Barre

Wersja 1.00
Kraków, lipiec 2014

Autorzy:



Spis treści

Streszczenie.....	7
1. Wstęp	9
1.1. Cel i zakres analizy.....	9
1.2. Problem decyzyjny	10
1.3. Problem zdrowotny.....	10
1.4. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	11
1.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	11
1.6. Grupa limitowa.....	23
2. Metodyka analizy ekonomicznej	24
2.1. Strategia analityczna	24
2.2. Perspektywa	24
2.3. Horyzont czasowy	25
2.4. Technika analityczna	25
2.5. Dyskontowanie.....	25
2.6. Analiza wrażliwości.....	26
3. Założenia modelu ekonomicznego oraz dane wejściowe	27
4. Odnalezione analizy ekonomiczne i kosztowe	28
5. Walidacja	31
6. Dane uwzględnione w analizie	32
6.1. Ocena wyników zdrowotnych	32
6.2. Masa ciała pacjentów z GBS.....	33
6.3. Jakość życia – użyteczność stanów zdrowia.....	34
6.4. Schemat i dawkowanie immunoglobulin oraz plazmaferezy leczniczej	34
7. Ocena kosztów	36
7.1. Koszt hospitalizacji	37
7.2. Koszt immunoglobulin i plazmaferezy leczniczej	41

8.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	44
8.1.	Porównanie IVIG w programie lekowym vs IVIG w leczeniu szpitalnym.....	44
8.2.	Porównanie IVIG w programie lekowym vs PE w leczeniu szpitalnym	47
9.	Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe	50
10.	Dyskusja i ograniczenia.....	51
11.	Bibliografia.....	53
12.	Spis tabel.....	55
13.	Spis rysunków	57
14.	Aneks.....	58
14.1.	Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz kosztowych	58

Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza Kliniczna (<i>Clinical Analysis</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA Registry	<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-minimization analysis</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
GBS	Zespół Guillain-Barre (<i>Guillain-Barre Syndrome</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Central Statistical Office</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie (<i>intravenous</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IG	Immunoglobuliny (<i>Immunoglobulin</i>)
IMIG	Immunoglobuliny do podania domięśniowego (<i>intramuscular immunoglobulin</i>)
IVIG	Immunoglobuliny do podania dożylnego (<i>intravenous immunoglobulin</i>)
IVIG LSzp	IVIG finansowane w ramach leczenia szpitalnego
IVIG PL	IVIG finansowane w ramach programu lekowego
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAX	Wartość maksymalna / scenariusz maksymalny
MIN	Wartość minimalna / scenariusz minimalny
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
NETSCC, HTA	<i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
PE	Plazmafereza lecznicza (<i>Plasma Exchange</i>)

PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PNO	Pierwotne niedobory odporności (<i>Primary Immunodeficiencies</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
s.c.	podskórnice (<i>subcutaneous</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego immunoglobulin w podaniu dożylnym (IVIg) w leczeniu zespołu Guillain-Barre (GBS), zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktów Leczniczych Octagam® oraz Octagam 10%®. W analizie porównano terapię immunoglobulinami i.v. w ramach proponowanego programu lekowego z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego oraz z plazmaferezą w ramach leczenia szpitalnego pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej Analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz Analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż immunoglobuliny dożylne oraz plazmafereza lecznicza to jedyne opcje terapeutyczne stosowane i zalecane w leczeniu GBS.

Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w leczeniu pacjentów z GBS, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony. Założono również, iż skuteczność IVIG w ramach leczenia szpitalnego oraz IVIG w ramach proponowanego programu lekowego jest również taka sama (obie interwencje podawane pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego), dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków finansowania ze środków publicznych świadczeń zdrowotnych z zakresu leczenia szpitalnego oraz refundacji produktów leczniczych (w tym założeń proponowanego programu lekowego - „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne. W analizie oszacowano bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii), koszt immunoglobulin oraz koszt plazmaferezy leczniczej.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy w warunkach polskich. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy odpowiada długości okresu leczenia zespołu Guillain-Barre (hospitalizacja związana z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin lub z przeprowadzeniem zabiegów plazmaferezy leczniczej).

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniając zmianę wartości następujących parametrów: masa ciała pacjentów z GBS oraz liczba zabiegów plazmaferezy leczniczej w ramach terapii.

W ramach analizy przeprowadzono również przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytocznymi AOTM oraz *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* i spełnia minimalne wymagania określone dla analiz ekonomicznych zawarte w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań,*

jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki analizy

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż IVIG oraz PE charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain Barre, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony.

Porównanie całkowitych kosztów ocenianych interwencji (IVIG w ramach programu lekowego względem IVIG lub PE w ramach leczenia szpitalnego) pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analiza terapia immunoglobulinami w ramach programu lekowego u chorych na GBS jest interwencją opłacalną kosztowo (jest tańsza) względem IVIG w ramach leczenia szpitalnego. W perspektywie płatnika publicznego całkowity koszt inkrementalny dla porównania IVIG PL względem IVIG LSzp wynosi -19 156,50 zł / pacjenta. Leczenie immunoglobulinami jest natomiast droższe niż plazmafereza lecznicza (koszt inkrementalny na jednego pacjenta dla porównania IVIG PL względem PE wynosi od 251,00 do 8 756,00 zł w zależności od założeń przyjętych w analizie wrażliwości).

Należy jednak podkreślić, iż wprowadzenie programu lekowego dla immunoglobulin w leczeniu pacjentów z GBS zastąpi terapię immunoglobulinami finansowaną w ramach leczenia szpitalnego. W wariantcie bazowym analizy progowa cena zbytu netto (cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (IVIG PL) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (IVIG LSzp) jest równa 0) dla produktu leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%® jest wyższa o 20,7% od proponowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że całkowity koszt terapii immunoglobulinami finansowanej w ramach programu lekowego jest znacznie niższy niż całkowity koszt tej terapii finansowanej w ramach leczenia szpitalnego. Zmiana sposobu finansowania immunoglobulin ze środków publicznych przyczyni się do uzyskania oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

1. Wstęp

1.1. Cel i zakres analizy

Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (OCTAPHARMA Poland Sp. z o.o.), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o finansowanie normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze Octagam® oraz Octagam 10%®) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”.

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego immunoglobulin w podaniu dożylnym (IVIG) w leczeniu zespołu Guillain-Barre (GBS), zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktów Leczniczych Octagam® oraz Octagam 10%®. W analizie porównano terapię immunoglobulinami i.v. w ramach proponowanego programu lekowego z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego oraz z plazmaferezą w ramach leczenia szpitalnego pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej Analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz Analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż immunoglobuliny dożylne oraz plazmafereza lecznicza to jedyne opcje terapeutyczne stosowane i zalecane w leczeniu GBS.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) [10] 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 (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*) (zwanym w dalszej części dokumentu Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.). [9]

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [8] jasno sprecyzowano badaną interwencję – immunoglobulina ludzka do podawania dożylnego (Octagam® oraz Octagam 10%®), stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki):

Populacja: pacjenci z zespołem Guillain-Barre, zarówno dzieci, jak również dorośli

Interwencja: immunoglobulina ludzka do podawania dożylnego – IVIG (produkty lecznicze Octagam® i Octagam 10%®) finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”

Komparator: immunoglobuliny ludzkie do podania dożylnego finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego oraz plazmafereza lecznicza – istniejąca praktyka. Są to opcje terapeutyczne obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce (refundowane technologie opcjonalne). Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych immunoglobulin w podaniu dożylnym w ramach programu lekowego, terapia ta najprawdopodobniej zastąpi jednak wyłącznie świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, które jest finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (nastąpi zmiana sposobu finansowania terapii immunoglobulinami).

Wyniki: konsekwencje zdrowotne
koszty, w tym:

- koszt hospitalizacji (zawierający koszty diagnostyki i kwalifikacji do leczenia, a także koszty podania i monitorowania leczenia),
- koszt immunoglobulin,
- koszt plazmaferezy leczniczej.

1.3. Problem zdrowotny

Populację docelową dla produktu leczniczego Octagam® / Octagam 10%® w niniejszej analizie stanowią pacjenci z zespołem Guillain-Barre, zarówno dzieci, jak i dorośli.

Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [8]

1.4. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych

Opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [8]

1.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu (chorzy z zespołem Guillain-Barre) nie funkcjonuje program lekowy. Pacjenci z GBS są leczeni w ramach leczenia szpitalnego. Zarówno leczenie przetoczeniami immunoglobulin, jak również plazmafereza lecznicza, znajdują się w katalogu świadczeń szpitalnych finansowanych ze środków publicznych. [11, 12] Szczegółowe warunki, sposób i poziom finansowania tych świadczeń przedstawiono w rozdziale 7.

W Polsce dostępnych jest 12 produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie do podawania dożylnego (Tabela 1). Niektóre z nich są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia). W tabelach poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania leków w tym programie lekowym wraz z warunkami realizacji świadczeń (Tabela 2) oraz obecne warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie do podania dożylnego (Tabela 3) [6]. W przypadku dwóch immunoglobulin dożylnych (Gammagard S/D® oraz Kiovig®) Prezes AOTM w dniu 7 lipca 2014 r. wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do stosowania w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności u dorosłych (Tabela 1).

W Tabeli 4 przedstawiono proponowany program lekowy, którego zakres został ustalony przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczący leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, w tym w zespole Guillain-Barre. W Tabeli 5 zestawiono natomiast ceny

i proponowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Octagam® oraz Octagam 10%® w ramach tego programu lekowego. Wszystkie preparaty Octagam® oraz Octagam 10%®, których dotyczy niniejsza analiza są już obecnie refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego "Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci".

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Octagam® oraz Octagam 10%® w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” nie obejmują instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 1. Zestawienie immunoglobulin i.v. dostępnych w Polsce [8]

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	EAN	Rekomendacja AOTM – PNO u dorosłych	Refundacja - PNO u dzieci
Flebogamma DIF	Immunoglobulinum humanum normale	0,05 g/ml	1 fiol.a 10ml	Rpz	INSTITUTO GRIFOLS S.A., HISZPANIA	5909990797851	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909990797899	-	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990797868	-	Tak
			1 fiol.a 400ml			5909990797882	-	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990797875	-	Tak
		0,1 g/ml	1 fiol.a 200ml			5909990836062	-	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990836055	-	Tak
			1 fiol.a 50ml			5909990836079	-	Tak
		Flebogamma IV	Immunoglobulinum humanum			-	1 but.a 200ml	Rp
-	1 but.a 100ml			5909990741038	-	-		
-	1 but.a 50ml			5909990741021	-	-		
-	1 fl.a 10ml			5909990741014	-	-		
2,5 g/50ml	1 but.			Lz	-	-	-	
Gammagard S/D	Immunoglobulinum humanum	10 g	1 fiol. (+1zest.)	Rp	BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	5909990756315	-	-
		0,5 g				5909990756018	-	-
		5 g				5909990756216	Tak	Tak
		2,5 g				5909990756117	-	-
Gamunex 10%	Immunoglobulinum humanum	0,1 g/ml	1 fiol.a 50ml	Rp	PHARMA INNOVATIONS SP. Z O.O., POLSKA	5909990043859	-	-
			1 fiol.a 200ml			5909990043873	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909990043866	-	-
			1 fiol.a 10ml			5909990043842	-	-
Ig Vena	Immunoglobulinum	0,05 g/ml	1 fiol.a 100ml	Lz	KEDRION S.P.A., WŁOCHY	5909990049875	-	Tak

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	EAN	Rekomendacja AOTM – PNO u dorosłych	Refundacja - PNO u dzieci
	hum.normal.ad usum intrav		1 fiol.a 20ml			5909990049868	-	Tak
			1 fiol.a 50ml			5909990049851	-	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990049882	-	Tak
Intratect	Immunoglobulinum hum.normal.ad usum intrav	0,05 g/ml	1 fiol.a 20ml	Rp	BIOTEST PHARMA GMBH, NIEMCY	5909990571741	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909990571758	-	-
			1 fiol.a 200ml			5909990571772	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909990571765	-	-
	Immunoglobulinum humanum	100 g/l	1 fiol.a 10ml			5909991071806	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909991071820	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909991071837	-	-
			1 fiol.a 200ml			5909991071844	-	-
Kiovig	Immunoglobulinum humanum	0,1 g/ml	1 fiol.a 300ml	Rp	BAXTER AG, NIEMCY	5909990782208	Tak	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990425181	Tak	Tak
			1 fl.a 50ml			5909990425167	Tak	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990425174	Tak	Tak
			1 fiol.a 25ml			5909990425150	Tak	Tak
			1 fiol.a 10ml			5909990425143	Tak	Tak
Octagam	Immunoglobulinum humanum	5 g/100ml	100 ml	Rp	OCTAPHARMA (IP) LTD, WIELKA BRYTANIA	5909990762613	-	Tak
		10 g/200ml	1 but.a 200ml			5909990762712	-	Tak
		2,5 g/50ml	1 but.a 50ml			5909990762514	-	Tak
Octagam 10%	Immunoglobulinum humanum normale	0,1 g/ml	50 ml (butelka)	Lz	OCTAPHARMA (IP) LTD, WIELKA BRYTANIA	5909990763870	-	Tak
			100 ml (butelka)			5909990763887	-	Tak
			200 ml (butelka)			5909990763894	-	Tak

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	EAN	Rekomendacja AOTM – PNO u dorosłych	Refundacja - PNO u dzieci
			1 fiol.a 20ml			5909990763863	-	Tak
Pentaglobin	Immunoglobulinum humanum	0,05 g/ml	1 fiol.a 10ml	Rp	BIOTEST PHARMA GMBH, NIEMCY	5909990853274	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909990066742	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909990066735	-	-
Privigen	Immunoglobulinum humanum normale	0,1 g/ml	1 fiol.a 50ml	Rpz	CSL BEHRING GMBH, NIEMCY	5909990725786	-	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990725809	-	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990725793	-	Tak
			3 fiol.a 100ml			5909990725830	-	-
			3 fiol.a 200ml			5909990725847	-	-
			1 fiol.a 25ml			5909990725823	-	Tak
Sandoglobulin P	Immunoglobulinum humanum	6 g	1 fiol.s.subs.	Rp	IMED POLAND SP. Z O.O., POLSKA	5909990354412	-	Tak
		3 g				5909990354313	-	-

Rp – leki wydawane z przepisu lekarza; Rpz - leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Lz – leki stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym.

Tabela 2. Program lekowy „Leczenie 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)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>1. Kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie pierwotnych zaburzeń odporności - według definicji WHO (World Health Organization na podstawie klasyfikacji IUIS: Frontiers in Immunology, 2011; 2: 54); 2) wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności; 3) stężenie IgG poniżej 400mg/dl jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii substytucyjnej; Kwalifikacja do programu przeprowadzana jest przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej, a w uzasadnionych przypadkach trudnych klinicznie, po zasięgnięciu opinii konsultanta wojewódzkiego lub konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia Ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu. Towarzyszący niedoborowi IgG niedobór IgA z występowaniem przeciwciał przeciwko IgA wymaga leczenia w ośrodku z oddziałem intensywnej terapii.</p>	<p>1. Dawkowanie 1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,6-0,8 g/kg m.c. we wlewie iv. w celu znormalizowania poziomu stężenia IgG w surowicy (dawka może być podzielona na dwa wlewy w odstępie 24 godzin). 1.2. Kontynuacja leczenia wlewami w dawce do 0,6 g/kg m. c. w odstępach 3 do 5 tygodni. Modyfikacja dawki odpowiednio do udokumentowanego, osiągniętego ochronnego poziomu IgG w surowicy i stanu klinicznego pacjenta. Ewentualne dodatkowe przetoczenia przy ciężkich infekcjach. W szczególnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 0,8 g/kg m.c.). W przypadku postaci farmaceutycznej do podań podskórnych preparat powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG. Świadczeniobiorca może wymagać podania dawki nasycającej co najmniej 0,2 do 0,5 g/kg m.c. w okresie tygodnia (0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w okresie jednego dnia). Po osiągnięciu stałego poziomu skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg m.c. należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami. Dawkowanie preparatów gammaglobulin do podawania podskórnego: Podskórne preparaty gammaglobulin wydawane są przez szpital (Poradnia Immunologii lub Oddział Immunologii) do domu. Świadczeniobiorca samodzielnie lub z pomocą podaje je przez pompę infuzyjną nie częściej niż 1 raz w tygodniu. Zależnie od stanu pacjenta i poziomu IgG w surowicy system podawania może być modyfikowany w ten sposób, że podanie leku następuje 1 raz na 7 – 14 dni. Sumaryczna miesięczna dawka odpowiada dawkom preparatów dożylnych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) oznaczanie subpopulacji limfocytów; 5) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgG lub swoistych przeciwciał; 6) proteinogram; 7) badanie czynności fagocytarnych i neutralizacji patogenów; 8) badanie ekspresji cząstek adhezyjnych; 9) badanie składowych dopełniacza; 10) test stymulacji limfocytów.</p> <p>W przypadku preparatów gammaglobulin do podawania dożylnego lub podskórnego: badania wirusologiczne (zakażenia HBV, HCV) - przed włączeniem leczenia. O zestawie badań decyduje lekarz specjalista immunologii klinicznej podczas kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia 2.1 Immunoglobuliny dożylne Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania: a) morfologia krwi z rozmazem, b) AIAT, c) AspAT, d) poziom IgG w surowicy. Raz na 3 miesiące (przed podaniem immunoglobulin); w przypadku braku komplikacji raz na pół roku: - oznaczanie stężenia immunoglobulin IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał w surowicy krwi. W przypadku wskazań dodatkowo:</p>

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
		<p>a) IgA w surowicy krwi, b) IgM w surowicy krwi. Raz na 6 miesięcy: - USG jamy brzusznej. Powikłania infekcyjne stanowią wskazania do wykonania badań: a) oznaczanie stężenia immunoglobulin IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał w surowicy krwi. b) IgA w surowicy krwi, c) IgM w surowicy krwi, d) USG jamy brzusznej.</p> <p>2.2 Immunoglobuliny podskórne Badania kontrolne są wykonywane standardowo co 4-6 miesięcy: a) badania efektywności leczenia (stężenie IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał), b) morfologia krwi z rozmazem, c) AlAT, d) AspAT. Raz na 6 miesięcy: - USG jamy brzusznej. Raz na rok: - badania wirusologiczne (zakażenia HBV, HCV). O zestawie badań w trakcie monitorowania leczenia w ramach programu lekowego decyduje lekarz specjalista immunologii klinicznej.</p>

Tabela 3. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających IVIG (30 produktów leczniczych - refundowane w leczeniu PNO u dzieci) [6]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności / Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Immunoglobulinum humanum	FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 200 ml	5909990797875	2012-07-01 / 2 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1890	1984,5	1701	B.17. („Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”)	bezpłatne / 0
	FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 400 ml	5909990797882			3780	3969	3402		
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990797868			945	992,25	850,5		
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990797899	472,5		496,13	425,25			
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990836055	1890		1984,5	1701			
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 200 ml	5909990836062	3780		3969	3402			
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990836079	945		992,25	850,5			
	Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g	1 fiol.a 10 ml	5909990425143	2014-01-01 / 2 lata		205,2	215,46	170,1		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990425150			513	538,65	425,25		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g	1 fiol.a 50 ml	5909990425167			1026	1077,3	850,5		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990425174			2052	2154,6	1701		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g	1 fiol.a 200 ml	5909990425181			4104	4309,2	3402		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g	1 fiol.a 300 ml	5909990782208			6156	6463,8	5103		
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990725786			1053	1105,65	850,5		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności / Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990725793			2106	2211,3	1701		
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 200 ml	5909990725809			4212	4422,6	3402		
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990725823			526,5	552,83	425,25		
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g	1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik	5909990756216			1150,2	1207,71	850,5		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851			499,5	524,48	425,25		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 20 ml	5909990049868			199,8	209,79	170,1		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875			999	1048,95	850,5		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882			1998	2097,9	1701		
	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	1 but.a 50 ml	5909990762514			615,6	646,38	425,25		
	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	1 but.a 100 ml	5909990762613			1231,2	1292,76	850,5		
	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	1 but.a 200 ml	5909990762712			2462,4	2585,52	1701		
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 20 ml	5909990763863			492,48	517,1	340,2		
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 50 ml	5909990763870			1231,2	1292,76	850,5		
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 100 ml	5909990763887	2462,4	2585,52	1701					

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności / Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 200 ml	5909990763894			4924,8	5171,04	3402		
	Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g	1 but.a 6 g	5909990354412			972	1020,6	1020,6		

Tabela 4. Proponowany zakres programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0) (zakres programu ustalony przez Ministerstwo Zdrowia)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>4. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń.</p> <p>4.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP): 1) potwierdzenie badaniami EMG co najmniej 4 nerwów.</p> <p>4.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN): 1) potwierdzenie badaniem EMG co najmniej 6 nerwów; 2) postępująca niesprawność ruchowa określona w skali MRC⁺ w okresie ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>4.3. Miastenia (MG): 1) ocena wydolności oddechowej; 2) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy.</p> <p>4.4. Zespoły paranowotworowe o ostrym i podoстрыm przebiegu klinicznym takie jak zespół miastenicznym Lamberta-Eatona, zapalenie limbiczne mózgu, polineuropatia ruchowa lub ruchowoczuciowa (2 z 3-ech) udokumentowane badaniami dodatkowymi: 1) poziom przeciwciał przeciwnowotworowych; 2) EMG; 3) RM.</p> <p>4.5. Zapalenie skórno-mięśniowe (DM): 1) nieskuteczne leczenie kortykosteroidami (terapia 2. rzutu).</p> <p>4.6. Miopatie zapalne: 1) nieskuteczne leczenie kortykosteroidami (terapia 2. rzutu).</p> <p>4.7. Zespół Guillain-Barre: 1) narastające objawy niesprawności ruchowej; 2) narastający niedowład mm. twarzy; 3) dyzartia; 4) dysfagia; 5) zaburzenia oddechowe.</p> <p>4.8. Zespół Devica potwierdzony badaniami: 1) RM mózgu i rdzenia kręgowego;</p>	<p>2. Dawkowanie</p> <p>1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv., ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewaniami w dawce do 0,4 g/kg m.c. w odstępach 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN dawkowanie ustala się indywidualnie.</p>	<p>3. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11) morfologia krwi z rozmazem; 12) AIAT; 13) AspAT; 14) oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał; 15) proteinogram; 16) EMG; 17) RM; 18) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 19) poziom przeciwciał przeciwnowotworowych; 20) poziom przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 21) wzrokowe potencjały wywołane; 22) poziom przeciwciał anty-NMDA; 23) konsultacja ginekologiczna. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p> <p>4. Monitorowanie leczenia Badanie przeprowadzone przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) proteinogram; 5) oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał.

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>2) potencjałów wzrokowych; 3) oznaczeniem przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 4) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego.</p> <p>4.9. Zapalenie mózgu anty-NMDA potwierdzone: 1) RM mózgu; 2) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; 3) badaniem poziomu przeciwciał NMDA.</p> <p>Dodatkowo wymagana jest konsultacja ginekologiczna.</p> <p>5. Określenie czasu trwania leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>6. Kryteria wyłączenia Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu.</p> <p>W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.</p>		

Tabela 5. Cena i proponowane warunki objęcia refundacją ocenianych produktów leczniczych w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit	Odpłatność pacjenta
Octagam, roztwór do infuzji (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum)							
Octagam, 2,5 g/50 ml	1 but.a 50 ml	5909990762514	1066.0, Immunoglobulinum humanum	■	■	■	bezpłatne
Octagam, 5 g/100 ml	1 but.a 100 ml	5909990762613		■	■	■	
Octagam, 10 g/200 ml	1 but.a 200 ml	5909990762712		■	■	■	
Octagam 10%, 100 mg/ml	1 but.a 20 ml	5909990763863		■	■	■	
Octagam 10%, 100 mg/ml	1 but.a 50 ml	5909990763870		■	■	■	
Octagam 10%, 100 mg/ml	1 but.a 100 ml	5909990763887		■	■	■	
Octagam 10%, 100 mg/ml	1 but.a 200 ml	5909990763894		■	■	■	

1.6. Grupa limitowa

Produkty lecznicze Octagam® oraz Octagam 10%® znajdują się w aktualnie obowiązującym wykazie leków refundowanych i finansowane są w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” w obrębie grupy limitowej 1066.0, *Immunoglobulinum humanum*.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Octagam® oraz Octagam 10%® nie zakładają utworzenia odrębnej grupy limitowej.

2. Metodyka analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Po określeniu, w drodze przeglądu systematycznego, efektywności klinicznej immunoglobulin i.v. względem plazmaferezy leczniczej [7], uzyskane dane wykorzystano w niniejszej analizie ekonomicznej (założono, iż skuteczność IVIG finansowanych w ramach programu lekowego oraz IVIG finansowanych w ramach leczenia szpitalnego jest taka sama – w przypadku obu terapii immunoglobuliny podawane są pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego).

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków finansowania ze środków publicznych świadczeń zdrowotnych z zakresu leczenia szpitalnego oraz refundacji produktów leczniczych (w tym założeń proponowanego programu lekowego - „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne.

W obliczeniach przeprowadzonych w analizie uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn. zm.). [10]

2.2. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [9] oraz Wytycznymi AOTM [1] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Leczenie zespołu Guillain-Barre w Polsce finansowane jest w całości ze środków publicznych przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). W związku z tym, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są równe (świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem GBS).

2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność.

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy odpowiada długości okresu leczenia zespołu Guillain-Barre (hospitalizacja związana z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin lub z przeprowadzeniem zabiegów plazmaferezy leczniczej).

2.4. Technika analityczna

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony. Założono również, iż skuteczność IVIG w ramach leczenia szpitalnego oraz IVIG w ramach proponowanego programu lekowego jest również taka sama, dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Analiza minimalizacji kosztów polega tylko na porównaniu kosztów. Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnej różnicy kosztów generowanych przez analizowane strategie terapeutyczne (zestawienie kosztów dla ocenianych interwencji).

2.5. Dyskontowanie

Z uwagi na horyzont czasowy analizy nieprzekraczający 1 roku, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [9] oraz wymogami Wytycznych AOTM [1], w analizie nie uwzględniono dyskontowania.

2.6. Analiza wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które obarczone są niepewnością oszacowania i mają wpływ na wyniki.

Szczegółowe uzasadnienie przyjętych zakresów zmienności dla parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości opisano w poszczególnych rozdziałach, które zostały wskazane poniżej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- masa ciała pacjentów z GBS (rozdział 6.2),
- liczba zabiegów plazmaferezy leczniczej w ramach terapii (rozdział 6.4).

3. Założenia modelu ekonomicznego oraz dane wejściowe

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel 2010. Obejmuje on analizę kosztów immunoglobulin oraz kosztów zabiegów plazmaferezy zastosowanych w trakcie leczenia (horyzont analizy) pacjentów (dorosłych oraz dzieci) z zespołem Guillain-Barre.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która z uwagi na sposób finansowania leczenia pacjentów z zespołem Guillain-Barre w Polsce jest równa perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent nie współfinansuje terapii).

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego oraz dane wejściowe dla wariantu podstawowego (bazowego) (Tabela 6) oraz dla wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości (Tabela 7).

Tabela 6. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariantcie podstawowym analizy

Parametr		Wartość	Źródło
Masa ciała pacjenta [kg]		65,80	rozdział 6.2
Liczba podań	IVIG	5	rozdział 6.4
	PE	5	
Dawka / podanie	IVIG [g / kg m.c.]	0,4	rozdział 6.4
	PE [ml]	do 3 000	
Koszt hospitalizacji [zł]		3 640,00	rozdział 7.1
Cena hurtowa brutto IVIG [zł / g]	Leczenie szpitalne	312,00	rozdział 7.2.1
	Program lekowy	■	rozdział 7.2.2
Koszt PE / zabieg [zł]		3 692,00	rozdział 7.2.3

Tabela 7. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie wrażliwości

Parametr		Wartość parametru	Źródło
Masa ciała pacjenta [kg]		52,64	rozdział 6.2
		78,96	
Liczba podań PE		6	rozdział 6.4

4. Odnalezione analizy ekonomiczne i kosztowe

Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania dla analiz ekonomicznych oraz kosztowych (kwerendy przeprowadzone w poszczególnych bazach bibliograficznych) przedstawiono w rozdziale 14.1. Do analizy włączono łącznie 6 analiz ekonomicznych opublikowanych w formie pełnych tekstów (Tabela 8). Z analizy wykluczono natomiast 5 doniesień naukowych ze względu na formę publikacji (abstrakty konferencyjne) (Tabela 9).

Wszystkie analizy ekonomiczne odnalezione w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej to analizy ekonomiczne typu minimalizacji kosztów, w których przyjęto długość horyzontu czasowego zgodnie z długością okresu leczenia pacjentów z GBS (oceniana choroba to schorzenie o ostrym przebiegu, trwające kilka do kilkunastu tygodni). Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego lub z perspektywy świadczeniodawcy. W żadnej z prac nie szacowano kosztów z perspektywy pacjenta, co wynika z tego, iż bezpośrednie koszty medyczne terapii GBS pokrywa płatnik publiczny lub ubezpieczyciel. W większości prac porównywano koszty IVIG względem kosztów PE i tylko w jednej z analiz przeprowadzono porównanie IVIG względem zarówno PE, jak również terapii łączonej IVIG+PE, a także względem leczenia objawowego (Oczko-Walker 2010). Analizy dotyczyły pacjentów z GBS bez względu na wiek (dorośli i dzieci). Przedstawione modele dotyczą Stanów Zjednoczonych (4 spośród 6 analiz) oraz Indii i Tajwanu. W tabeli poniżej zestawiono wyniki oraz wnioski poszczególnych analiz.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych są zróżnicowane. W trzech pracach wykazano, iż koszty IVIG są niższe niż koszty PE, równocześnie w 3 innych analizach wskazano na przeciwne wyniki, gdzie koszty IVIG były wyższe niż koszty PE. W jednym z doniesień naukowych (Nagpal 1999), gdzie wykazano, iż koszty PE są niższe niż koszty IVIG, wskazano, że na całkowite koszty leczenia IVIG najistotniejszy wpływ ma cena immunoglobulin i przy przyjęciu ceny immunoglobulin na poziomie ceny najtańszych dostępnych w kraju preparatów, wydatki inkrementalne związane z leczeniem IVIG są dużo niższe niż te uzyskane w analizie podstawowej. Różnice pomiędzy wynikami poszczególnych analiz mogą wynikać również z przyjęcia i oceny różnych kategorii kosztowych. W analizie Tsai 2007 wykazano, że koszt immunoglobulin jest wyższy niż koszt produktów stosowanych przy PE, mimo to całkowity koszt terapii IVIG jest istotnie statystycznie niższy niż koszt terapii PE. Wynika to ze skrócenia długości hospitalizacji, obniżenia kosztów samej procedury oraz hospitalizacji, mniejszej liczby komplikacji oraz zmniejszonej konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji.

Tabela 8. Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych i kosztowych

Analiza / Kraj	Populacja	Typ analizy / perspektywa	Horyzont czasowy / dyskontowanie	Oceniane interwencje	Wyniki analizy (koszt całkowity / leczenie)	Wnioski autorów analizy
Gajjar 2013 [14] / Indie	GBS	CMA (na podstawie danych z badania prospektywnego) / świadczeniodawca	Okres leczenia / brak	IVIG vs PE	Koszt PE – 30 000 Rs Koszt IVIG – 174 000 Rs	PE jest opcją kosztowo efektywną względem IVIG u pacjentów z GBS.
Winters 2011 [15] / Stany Zjednoczone	GBS	CMA / świadczeniodawca (szpital)	Okres leczenia / brak	IVIG vs PE	Koszt PE – 4 638 \$ Koszt IVIG – 10 329 \$	Bezpośrednie koszty medyczne związane z IVIG są ponad 2-krotnie wyższe niż koszty związane z PE.
Oczko-Walker 2010 [16] / Stany Zjednoczone	GBS	CMA / płatnik publiczny	Okres leczenia / brak	IVIG vs PE vs IVIG+PE vs leczenie objawowe	Koszt PE – 62 909 \$ Koszt IVIG – 35 507 \$	Praca była ukierunkowana na ocenę IVIG+PE, dlatego wnioski dotyczą oceny tej interwencji, która, jak wykazano, jest dużo droższa niż zastosowanie wyłącznie IVIG lub wyłącznie PE.
Tsai 2007 [17] / Tajwan	GBS	CMA (na podstawie danych z badania retrospektywnego) / płatnik publiczny i ubezpieczyciel	Okres leczenia / brak	IVIG vs PE	Koszt PE - 517 357 NT Koszt IVIG - 360 824 NT	Chociaż koszt immunoglobulin jest wyższy niż koszt produktów stosowanych przy PE, to jednak całkowity koszt IVIG jest istotnie statystycznie niższy niż koszt PE. Wynika to ze skrócenia długości hospitalizacji, obniżenia kosztów samej procedury oraz hospitalizacji, mniejszej liczby komplikacji oraz zmniejszonej konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji.
Nagpal 1999 [18] / Stany Zjednoczone	GBS	CMA / płatnik publiczny	Okres leczenia / brak	IVIG vs PE	Koszt PE – 6 204 \$ Koszt IVIG – 10 165 \$	Koszty IVIG są wyższe niż koszty PE. Na wyniki analizy najbardziej jednak wpływa cena IVIG (koszt inkrementalny wynosi od 304\$ do 6 625\$ w zależności od przyjęcia w analizie ceny IVIG na poziomie ceny różnych IVIG dostępnych w kraju). Obniżenie ceny IVIG nieznacznie poniżej ceny najtańszej dostępnej IVIG powoduje, że koszty leczenia IVIG i PE są takie same.
Dawson 1995 [19] / Stany Zjednoczone	GBS	CMA / płatnik publiczny	Okres leczenia / brak	IVIG vs PE	Koszt PE – 7 900 \$ Koszt IVIG – 6 000 \$	Koszt inkrementalny PE względem IVIG wynosi 1 900\$ (analiza kosztów minimalizacji). Uwzględniając % pacjentów, którzy odpowiedzą na leczenie różnica ta zmaleje i będzie wynosić 1 376\$/pacjenta z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 9. Analizy ekonomiczne wykluczone z analizy

Analiza	Przyczyna wykluczenia
Bhatnagar 2013 [20]	Abstrakt konferencyjny
Britto 2009 [21]	Abstrakt konferencyjny
Elenein 2013 [22]	Abstrakt konferencyjny
Tishuk 2012 [23]	Abstrakt konferencyjny
Yang 2012 [24]	Abstrakt konferencyjny

5. Walidacja

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych oraz analizy kodu programu. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej.

W ramach analizy przeprowadzono również walidację konwergencji i oceniono zgodność uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (w tym Medline, Embase, The Cochrane Library, CRD, CEA Registry oraz inne źródła informacji), odnajdując 6 pierwotnych analiz ekonomicznych dotyczących oceny IVIG względem PE u pacjentów z zespołem Guillain-Barre dla warunków amerykańskich (Stany Zjednoczone) (4 analizy) oraz azjatyckich (2 analizy) (rozdział 4). Wyniki odnalezionych analiz nie są spójne. W trzech pracach wykazano, iż koszty IVIG są niższe niż koszty PE, równocześnie w 3 innych analizach wskazano na przeciwne wyniki, gdzie koszty IVIG były wyższe niż koszty PE. Na koszty leczenia największy wpływ mają koszty preparatów immunoglobulin, dlatego uzyskiwane wyniki będą zależęć w dużej mierze od założeń dotyczących tego parametru.

6. Dane uwzględnione w analizie

6.1. Ocena wyników zdrowotnych

W wyniku kumulacji ilościowej danych z odnalezionych badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego oceniającego skuteczność leczenia - poprawy w skali niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji. W analizie w podgrupach pacjentów przeprowadzonej w jednym z badań klinicznych (PSGBS 1997) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE względem IVIG w odniesieniu do tego punktu końcowego w podgrupie chorych, u których wystąpiła biegunka oraz w podgrupie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji.

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do takich punktów końcowych oceniających skuteczność leczenia jak m.in. liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności, liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia, utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia, a także czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności, czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności, czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności oraz długość hospitalizacji i czas powrotu do pracy.

Odnosnie do liczby pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji, która były oceniana w jednym z badań klinicznych (van der Meche 1992), wykazano, iż IVIG względem PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, jednak uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby.

Terapia immunoglobulinami ludzkimi do podania dożylnego u pacjentów z GBS charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w częstości zgonów, utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych oraz częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem. Terapia IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza natomiast ryzyko mnogich powikłań oraz ryzyko zakończenia leczenia przedterminowo. W grupie IVIG raportowano pojedyncze działania niepożądane takie jak niedociśnienie, nadciśnienie, objawy oponowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek, podejrzenie zawału serca, duszności, nudności lub wymioty, wzrost temperatury ciała, ból głowy oraz bolesny rumień w miejscu infuzji. W obu grupach w okresie po infuzji u części pacjentów otrzymywano nieprawidłowe wyniki dotyczące enzymów wątrobowych, które u większości pacjentów poprawiły się w późniejszym okresie. (Tabela 10)

Tabela 10. Zestawienie najważniejszych wyników badań RCT dla porównania IVIG vs PE

Punkt końcowy	RR/RB/MD/WMD [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść IVIG			
Mnogie powikłania	RR=0,31 [0,12; 0,76]	-0,15 [-0,27; -0,04]	NNT=6,60 [3,71; 24,66]
Zakończenie terapii przedterminowo	RR=0,14 [0,05; 0,36]	-0,12 [-0,17; -0,07]	NNT=8,02 [5,73; 13,35]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE			
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności (podgrupa: pacjenci z biegunką)	MD=0,69 [0,15; 1,23]	ND	ND
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności (podgrupa: pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji)	MD=1,38 [0,69; 2,07]	ND	ND
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	WMD=-0,03 [-0,42; 0,36]	ND	ND
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	RB=1,09 [0,93; 1,28]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia	RR=1,13 [0,28; 4,52]	0,02 [-0,19; 0,23]	NS
Nawrót choroby	RR=0,84 [0,40; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Zgony ogółem	RR=0,78 [0,31; 1,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
AE związane z leczeniem	RR=0,84 [0,54; 1,30]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	RR=0,57 [0,08; 4,07]	-0,03 [-0,21; 0,15]	NS

6.2. Masa ciała pacjentów z GBS

Jednorazowa dawka immunoglobulin stosowana u pacjentów z GBS zależy od masy ciała chorego, dlatego szacowany przeciętny koszt terapii z zastosowaniem immunoglobulin zależy od przyjętej w obliczeniach wartości średniej masy ciała pacjenta. Nie odnaleziono danych dotyczących średniej masy ciała pacjenta z GBS w Polsce. Przyjęto założenie, że średnia masa ciała pacjenta z GBS w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała osoby w populacji ogólnej Polski. Wartość tego parametru oszacowano z wykorzystaniem danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski [2] oraz stanu zdrowia dzieci i młodzieży w Polsce [3], a także liczebności populacji w poszczególnych przedziałach wiekowych [4] (szczegółowe tabele oraz oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym). (Tabela 11)

Na tej podstawie ustalono, iż średnia masa ciała pacjenta z GBS, który wymaga leczenia wynosi 65,80 kg. (Tabela 12)

Ze względu na to, iż analizowany parametr obarczony jest w pewnym stopniu niepewnością oszacowania i ma wpływ na wyniki analizy, uwzględniono go jako jedną ze zmiennych w analizie wrażliwości, sprawdzając, jak zmienią się wyniki końcowe analizy przy przyjęciu innych wartości parametru. Na potrzeby analizy przyjęto zmienność tego parametru w zakresie $\pm 20\%$ (minimalna

i maksymalna średnia masa ciała), uzyskując w ten sposób bardzo szeroki rozrzut ocenianego parametru w zakresie ponad 25 kilogramów. (Tabela 12)

Tabela 11. Średnia masa ciała w populacji Polski

Grupa wiekowa	Populacja Polski (31 XII 2013) [4]	Średnia masa ciała [kg] [2, 3]	Średnia ważona masa ciała [kg]
0-9	3 940 567	20,13	65,80
10-19	3 955 168	55,84	
20-29	5 651 760	68,88	
30-39	6 239 471	73,12	
40-49	4 879 816	74,81	
50-59	5 536 118	74,80	
60-69	4 409 809	75,45	
70-79	2 399 808	72,85	
80-89	1 312 026	68,26	

Tabela 12. Wartość średniej masy ciała przyjęta w analizie

Parametr	Masa ciała [kg]	Źródło
Wartość minimalna	52,64	Założenie analizy (-20%)
Wartość średnia	65,80	GUS [2-4]
Wartość maksymalna	78,96	Założenie analizy (+20%)

6.3. Jakość życia – użyteczność stanów zdrowia

Wyniki analizy klinicznej [7] oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobulin ludzkich do podania dożylnego oraz plazmaferezy leczniczej wskazują na brak różnic w odniesieniu do efektywności klinicznej analizowanych technologii medycznych. Dlatego też niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a co za tym idzie nie wymagała uwzględnienia parametrów dotyczących jakości życia pacjentów (oszacowania użyteczności stanów zdrowia).

6.4. Schemat i dawkowanie immunoglobulin oraz plazmaferezy leczniczej

Zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych Octagam i Octagam 10% oraz innych immunoglobulin do podania dożylnego, a także proponowanymi zapisami programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, immunoglobuliny i.v. w terapii GBS podaje się w schemacie 0,4 g/kg m.c. dziennie przez okres 5 dni. [8] W przypadku PE brak jednego zalecanego schematu leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące

schematów leczenia PE stosowanych w badaniach klinicznych, które zostały uwzględnione w Analizie klinicznej. (Tabela 13)

Tabela 13. Schemat terapii PE (badania RCT włączone do Analizy klinicznej)

Badanie	Schemat leczenia z wykorzystaniem plazmaferezy leczniczej
Diener 2001	5 zabiegów wymiany osocza 40-50 ml osocza/kg w okresie 14 dni – łączna objętość wymienionego osocza 200-250 ml/kg
El-Bayoumi 2011	5 zabiegów wymiany osocza w ciągu 5 dni
PSGBS Study Group 1997	5 zabiegów wymiany osocza 50 ml osocza/kg w okresie 8-13 dni – łączna objętość wymienionego osocza 250 ml/kg; w razie nieosiągnięcia łącznej objętości 250 ml/kg dodatkowy szósty zabieg
van der Meche 1992	5 zabiegów wymiany osocza 40-50 ml osocza/kg w okresie 7-14 dni - łączna objętość wymienionego osocza 200-250 ml/kg
Nomura 2001	do 7 zabiegów wymiany osocza w okresie 4 tyg. - łączna objętość wymienionego osocza 200-250 ml/kg

Na podstawie tych danych w scenariuszu podstawowym przyjęto, iż zarówno IVIG jak i PE jest podawana pięciokrotnie. Ze względu na to, iż liczba zabiegów PE ma wpływ na całkowite koszty leczenia z zastosowaniem tej terapii, w analizie wrażliwości przyjęto, iż 5 zabiegów PE nie wystarcza, by osiągnąć łączną objętość wymienionego osocza na poziomie 250 ml/kg i PE jest przeprowadzana 6-krotnie. (Tabela 14).

Tabela 14. Liczba zabiegów IVIG oraz PE przyjęta w analizie

Scenariusz	Interwencja	Liczba zabiegów / terapię
Scenariusz podstawowy	IVIG	5
Scenariusz podstawowy	PE	5
Analiza wrażliwości		6

Tabela 15. Schemat leczenia immunoglobulinami przyjęty w analizie

Parametr	
Jednorazowa dawka	0,4 g/kg m.c.
Liczba podań leku	5
Liczba dni terapii	5
Łączna dawka	2 g/kg m.c.

7. Ocena kosztów

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, które w tym przypadku są równe (brak współpłacenia pacjenta za udzielane świadczenia mieszczące się w kategoriach kosztowych, które były oceniane w niniejszej analizie).

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach pomiędzy obiema interwencjami ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym.

Koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii),
- koszt immunoglobulin,
- koszt plazmaferezy leczniczej.

Kosztów leczenia działań niepożądanych nie uwzględniono w niniejszej analizie, przyjmując, na podstawie wyników analizy klinicznej oraz odnalezionych rekomendacji klinicznych, iż skuteczność oraz profil bezpieczeństwa IVIG oraz PE są takie same.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku. Oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w podrozdziałach poniżej. W obliczeniach, zgodnie z §2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej. Informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej. (Tabela 16)

Tabela 16. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej

Kategoria kosztowa	Źródło danych	
Koszt hospitalizacji		
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2014 [5]	
Wartość punktowa świadczeń	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [11] Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [12] Zarządzenie Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [13]	
Koszt preparatów immunoglobulin		
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2014 [5]	
Immunoglobuliny	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) [6]	wykaz B (Leki dostępne w ramach programu lekowego)
	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [11] Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [12] Dane od Zamawiającego	
Koszt plazmaferezy leczniczej		
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2014 [5]	
Wartość punktowa świadczeń	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [11] Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [12]	

7.1. Koszt hospitalizacji

Zespół Guillain-Barre to ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna. Jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie. W sytuacji narastania objawów choroby pacjent przyjmowany jest najczęściej w trybie nagłym do szpitala. W kosztach hospitalizacji zawiera się koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia, a także koszt podania terapii oraz jej monitorowania.

7.1.1. Hospitalizacja w ramach leczenia szpitalnego

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów

w rodzaju: leczenie szpitalne, świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (Tabela 23) może być realizowane u pacjentów z zespołem Guillain-Barre:

- albo w ramach katalogu grup JGP – katalog 1a:
 - grupa A30 „Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni” (5.51.01.0001030),
 - grupa A31 „Choroby nerwów obwodowych” (5.51.01.0001031) lub
 - grupa P05 „Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)” (5.51.01.0014005) (Tabela 17),
- albo w ramach świadczeń dedykowanych do sumowania dla określonego świadczenia z katalogu do sumowania (katalog 1b) - Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464) lub Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (5.52.01.0001467) (Tabela 18).

W przypadku plazmaferezy leczniczej istnieje możliwość realizacji świadczenia albo w ramach katalogu grup JGP (grupy JGP wskazane powyżej) (Tabela 17), albo w ramach świadczenia Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją (5.52.01.0000938) (katalog 1b). (Tabela 18)

Tabela 17. Katalog grup JGP (1a)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja
A30	5.51.01.0001030	Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	110
A31	5.51.01.0001031	Choroby nerwów obwodowych	30
P05	5.51.01.0014005	Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)	95

Tabela 18. Katalog świadczeń szpitalnych (1b)

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń		Uwagi
			tryb jednodniowy	hospitalizacja	
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	x	x	
5.52.01.0001467	Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii	0		x	zgodnie z § 17 ust. 10 zarządzenia
5.52.01.0000938	Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją	75	x		" - wymagane wskazanie procedury 99.71; - substytucja do 3 000 ml - nie można łączyć ze świadczeniem 5.53.01.0000938 z katalogu świadczeń do sumowania "

Analiza statystyk JGP za 2013 r. znajdujących się na stronach NFZ wskazuje, że obecnie hospitalizacje pacjentów z GBS rozliczane są w ramach dwóch grup JGP (grupa A30 lub A31). W ramach świadczenia 5.52.01.0001464 i w ramach grupy JGP P05 w 2013 r. nie rozliczono żadnego pacjenta z GBS, natomiast w ramach świadczenia 5.52.01.0000938 rozliczono w 2013 r. tylko 3 pacjentów z GBS, podczas gdy liczba hospitalizacji w 2013 r. pacjentów z GBS rozliczonych w ramach grupy JGP A30 wynosiła 314, a w ramach grupy JGP A31 – 282.

Przy rozliczeniu hospitalizacji pacjenta z GBS w ramach grupy JGP A30 wymagane jest wskazanie jednej procedury z listy procedur A30 (04.13 Elektroneurografia; 89.394 Elektromiografia) oraz dwóch procedur z listy dodatkowej A2:

- A03 Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego
- 87.410 TK klatki piersiowej bez kontrastu
- 87.411 TK klatki piersiowej bez kontrastu i z kontrastem
- 88.911 RM mózgu i pnia mózgu bez kontrastu
- 88.912 RM mózgu i pnia mózgu bez kontrastu i z kontrastem
- 88.931 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka szyjnego bez kontrastu
- 88.932 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka lędźwiowego (lędźwiowo-krzyżowego) bez kontrastu
- 88.933 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka piersiowego bez kontrastu
- 88.936 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka szyjnego bez kontrastu i z kontrastem
- 88.937 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka lędźwiowego (lędźwiowo-krzyżowego) bez kontrastu i z kontrastem
- 88.938 RM kręgosłupa lub kanału kręgowego na poziomie odcinka piersiowego bez kontrastu i z kontrastem
- 89.394 Elektromiografia
- 91.87 Badanie mikroskopowe materiału z innych miejsc - innego określonego narządu - badanie immunohistochemiczne.

W analizie przyjęto zatem, iż połowa pacjentów hospitalizowana z powodu GBS, jest rozliczana w ramach grupy JGP A30, natomiast druga połowa chorych w ramach grupy JGP A31. Średni koszt hospitalizacji związanej z leczeniem GBS (z wykorzystaniem immunoglobulin lub plazmaferezy leczniczej) oszacowany przy tych założeniach wynosi 3 640,00 zł.

Tabela 19. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z GBS w ramach leczenia szpitalnego

Grupa JGP	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt hospitalizacji [zł]	%	Średni koszt hospitalizacji [zł]
A30	5.51.01.0001030	110	52,00	5 720,00	50%	3 640,00
A31	5.51.01.0001031	30		1 560,00	50%	

7.1.2. Hospitalizacja w ramach programu lekowego

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [13], podanie leku wykonane w ramach programu lekowego może być realizowane w trybie ambulatoryjnym bądź w ramach hospitalizacji (hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu). Oba rodzaje hospitalizacji są wycenione na 9 punktów za osobodzień, co przy wartości punktu równej 52 zł (obowiązująca w 2014 roku w Polsce wycena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programów lekowych [5]), przekłada się na koszt jednego dnia hospitalizacji wynoszący 468,00 zł.

Tabela 20. Koszt jednego dnia hospitalizacji w ramach programu lekowego

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt hospitalizacji [zł / dzień]
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9		468,00

Całkowity koszt hospitalizacji zależy od jej długości. Na podstawie statystyk JGP oszacowano, iż średnia długość hospitalizacji związanej z leczeniem GBS wynosi 14 dni.

Tabela 21. Średni czas hospitalizacji pacjenta z GBS rozliczanych w ramach grup JGP

Kod grupy	Liczba rozliczonych hospitalizacji w 2013 r.	Mediana długości hospitalizacji [dni]
A30	314	16
A31	282	11
Średnia ważona		14 dni

Przy założeniu, iż w przypadku proponowanego programu lekowego każdy dzień hospitalizacji zostanie wyceniony na 9 punktów, średni koszt hospitalizacji pacjenta z GBS leczonego immunoglobulinami wynosiłby 6 552,00 zł. Obecnie brak jednak informacji, na jakich zasadach zostanie rozliczona hospitalizacja oraz diagnostyka pacjenta w nowym programie. Dlatego w ramach niniejszej analizy założono, że koszty hospitalizacji wraz z kosztami kwalifikacji i diagnostyki oraz monitorowania leczenia zostaną skalkulowane na poziomie obecnie ponoszonych kosztów w tych kategoriach kosztowych, nie będą zatem kosztami różniącymi ocenianych w niniejszej pracy interwencji.

Przyjmując takie założenie, oszacowane w ramach analizy koszty inkrementalne wskazują wyłącznie różnicę pomiędzy kosztami preparatów immunoglobulin finansowanych w ramach proponowanego programu lekowego a kosztami tych preparatów finansowanych w ramach leczenia szpitalnego lub kosztami zabiegów plazmaferezy leczniczej finansowanej również w ramach leczenia szpitalnego.

7.1.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie wartości dla kosztu hospitalizacji, który, przy uwzględnieniu opisanych powyżej założeń, nie jest kosztem różniącym, dlatego odstąpiono od oceny wpływu tego parametru na wyniki analizy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 22. Koszt hospitalizacji uwzględniony w analizie

Forma podania	Wariant analizy	Koszt jednostkowy [zł]	Opis
Finansowanie w ramach leczenia szpitalnego			
IVIG	Wariant podstawowy	3 640,00	50% realizowane w ramach grupy JGP –A30 50% realizowane w ramach grupy JGP –A31
PE			
Finansowanie w ramach programu lekowego			
IVIG	Wariant podstawowy	3 640,00	Założenie analizy – koszt hospitalizacji w ramach programu lekowego = koszt hospitalizacji w ramach leczenia szpitalnego

7.2. Koszt immunoglobulin i plazmaferezy leczniczej

7.2.1. Immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego

Aktualnie leczenie immunoglobulinami pacjentów z GBS realizowane jest w ramach leczenia szpitalnego (Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; Załącznik 3; 1c - katalog do sumowania). Zgodnie z tym Zarządzeniem świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” wycenione jest na 6 pkt za każdy 1 gram immunoglobulin. (Tabela 23)

Tabela 23. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń			Uwagi	Możliwość sumowania		
			tryb ambulatoryjny	tryb jednodniowy	hospitalizacja		kat. 1a	kat. 1b	świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6		X	X	- za każdy 1 gram immunoglobulin; - zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego #	X		5.52.01.0001464 5.52.01.0001467

- z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami

Koszt 1 grama immunoglobulin podawany w ramach leczenia szpitalnego został oszacowany na poziomie 312,00 zł. (Tabela 24)

Tabela 24. Koszt immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wielkość	Jednostka leku	Waga punktowa jednostki leku [pkt.]	Wartość punktu rozliczeniowego [zł]	Koszt 1g substancji [zł]
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	1	gram	6	52,00	312,00

7.2.2. Immunoglobuliny finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnie obowiązującym wykazem leków refundowanych oraz programem lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” [6] limit finansowania ze środków publicznych za 1 g immunoglobulin dla produktów leczniczych do podawania dożylnego (IVIG) wynosi 170,10 zł. (Tabela 25)

Cena hurtowa brutto / 1 g immunoglobulin produktu leczniczego Sandoglobulin P, która wyznacza limit finansowania w grupie limitowej 1066.0, jest najniższą z cen hurtowych brutto / 1 g immunoglobulin spośród wszystkich cen refundowanych IVIG.

Tabela 25. Podstawa limitu finansowania dla preparatów IVIG

Forma podania	Grupa limitowa	Produkt leczniczy	Opakowanie	EAN	Cena zbytu [zł]	Limit [zł]	Limit [zł/g]
IVIG	1066.0. Immunoglobulinum humanum	Sandoglobulin P 6g	1 but.a 6 g	5909990354412	972,00	1020,60	170,10

7.2.3. Plazmaferaza lecznicza

Leczenie plazmaferazą leczniczą pacjentów z GBS realizowane jest w ramach leczenia szpitalnego (Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; Załącznik 3; 1c - katalog do sumowania). Zgodnie z tym Zarządzeniem świadczenie „Plazmaferaza lecznicza” wycenione jest na 71 pkt za substytucję do 3 000 ml.

Tabela 26. Koszt PE w ramach leczenia szpitalnego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wielkość	Waga punktowa jednostki leku [pkt.]	Wartość punktu rozliczeniowego [zł]	Koszt 1 zabiegu [zł]
5.53.01.0000938	Plazmaferaza lecznicza	substytucja do 3 000 ml	71	52,00	3 692,00 zł

7.2.4. Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono koszty immunoglobulin w zależności od sposobu finansowania świadczenia (leczenie szpitalne / program lekowy) oraz koszt plazmaferazy leczniczej. W obliczeniach wykorzystano wcześniej opisany parametr, mający wpływ, obok ceny produktów leczniczych, na koszt immunoglobulin – masa ciała pacjenta (rozdział 6.2).

Zmiana sposobu finansowania terapii immunoglobulinami pacjentów z GBS (wprowadzenie programu lekowego w miejsce leczenia szpitalnego) skutkować będzie zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego na finansowanie immunoglobulin w ramach tego wskazania.

Tabela 27. Koszt immunoglobulin i plazmaferazy leczniczej uwzględniony w analizie

Forma podania	Koszt [zł/g]	Masa ciała [kg]	Średnia jednorazowa dawka IG [g/kg]	Wartość punktu rozliczeniowego [zł]	Waga punktowa jednostki leku [pkt.]	Koszt / podanie [zł]
Finansowanie w ramach leczenia szpitalnego						
IVIG	312,00	65,80	0,4	52,00	6	8 424,00
PE	x	65,80	x		71	3 692,00
Finansowanie w ramach programu lekowego						
IVIG	170,10	65,80	0,4	x	x	4 592,70

8. Wyniki analizy ekonomicznej

8.1. Porównanie IVIG w programie lekowym vs IVIG w leczeniu szpitalnym

8.1.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie całkowity koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta z zastosowaniem IVIG w programie lekowym (IVIG PL) lub IVIG w leczeniu szpitalnym (IVIG LSzp) z perspektywy płatnika publicznego został oszacowany na poziomie 26 603,50 zł / pacjenta w grupie IVIG PL, natomiast 45 760,00 zł / pacjenta w grupie IVIG LSzp (różnica inkrementalna kosztów wynosi -19 156,50 zł);

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IVIG PL vs IVIG LSzp

Kategoria wyników	IVIG PL [zł]	IVIG LSzp [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00	0,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%)	22 963,50	42 120,00	-19 156,50
KOSZT CAŁKOWITY	26 603,50	45 760,00	-19 156,50

8.1.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – IVIG PL oraz IVIG LSzp z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono następujące punkty końcowe: poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności, liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności oraz działania niepożądane związane z leczeniem, a także całkowite koszty leczenia, w tym koszty hospitalizacji i koszty preparatów immunoglobulin. Ze względu na to, iż oceniane technologie różnią się wyłącznie sposobem finansowania, ich efektywność kliniczna jest taka sama. Zarówno IVIG PL jak i IVIG LSzp są podawane w warunkach szpitalnych pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego.

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IVIG PL vs IVIG LSzp

Kategoria wyników	IVIG PL [zł]	IVIG LSzp [zł]
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	od -0,8 do -1,2	od -0,8 do -1,2
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	141/247 (57,1%)	141/247 (57,1%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	23/176 (13,1%)	23/176 (13,1%)
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%)	22 963,50	42 120,00
KOSZT CAŁKOWITY	26 603,50	45 760,00

8.1.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wyłącznie wpływ zmiany założeń dotyczących masy ciała pacjentów z GBS. Jak wskazano powyżej (rozdział 7.1) parametrem, który mógłby wpływać na uzyskiwane w analizie wyniki, jest koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania leczenia), jednak brak danych odnośnie sposobu planowanej wyceny tego parametru. Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto, iż w związku ze zmianą sposobu finansowania immunoglobulin ze środków publicznych zmieni się wyłącznie koszt preparatów immunoglobulin z perspektywy płatnika publicznego.

Wykazano, iż zmiana wartości przyjętej w analizie masy ciała pacjentów z GBS nie zmienia kierunku wniosku w analizie ekonomicznej. Wykazano, że strategia IVIG PL względem strategii IVIG LSzp jest tańszą opcją terapeutyczną.

Zmiana finansowania terapii immunoglobulinami może prowadzić do oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości od 15,6 do 22,7 tys. zł / pacjenta w sytuacji, gdy pacjent będzie leczony IVIG w ramach programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania IVIG PL vs IVIG LSzp

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]
			IVIG LSzp	IVIG PL	Koszt inkrementalny	IVIG LSzp	IVIG PL	
Wariant BAZOWY			45 760,00	26 603,50	-19 156,50	x	x	x
Masa ciała pacjenta [kg]	min	52,64	37 960,00	22 351,00	-15 609,00	-17,05%	-15,98%	-18,52%
	max	78,96	53 560,00	30 856,00	-22 704,00	17,05%	15,98%	18,52%

8.1.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktów leczniczych Octagam® / Octagam 10%®

Zgodnie z wymogami §5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0 (progowa cena zbytu netto).

W perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) progową cenę zbytu netto dla poszczególnych opakowań produktu leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%® uzyskuje się przy procentowej podwyżce ceny zbytu netto jednego opakowania tego produktu leczniczego o 20,7%, niezależnie od scenariusza.

Tabela 31. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Octagam / Octagam 10%

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto [zł]							% zmiana
	Octagam 2,5 g / 50 ml	Octagam 5 g / 100 ml	Octagam 10 g / 200 ml	Octagam 10% / 20ml	Octagam 10% / 50ml	Octagam 10% / 100ml	Octagam 10% / 200ml	
Obecna cena zbytu netto								x
WARIANT BAZOWY								20,7%
Masa ciała pacjenta [kg]	MIN							20,7%
	MAX							20,7%

8.2. Porównanie IVIG w programie lekowym vs PE w leczeniu szpitalnym

8.2.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie całkowity koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta z zastosowaniem IVIG w programie lekowym (IVIG PL) lub PE w leczeniu szpitalnym (PE LSzp) z perspektywy płatnika publicznego został oszacowany na poziomie 26 603,50 zł / pacjenta w grupie IVIG PL, natomiast 22 100,00 zł / pacjenta w grupie PE LSzp (różnica inkrementalna kosztów wynosi 4 503,50 zł);

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IVIG PL vs PE LSzp

Kategoria wyników	IVIG PL [zł]	PE LSzp [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00	0,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%) / koszty PE	22 963,50	18 460,00	4 503,50
KOSZT CAŁKOWITY	26 603,50	22 100,00	4 503,50

8.2.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – IVIG PL oraz PE LSzp z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono następujące punkty końcowe: poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności, liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności oraz działania niepożądane związane z leczeniem, a także całkowite koszty leczenia, w tym koszty hospitalizacji i koszty preparatów immunoglobulin / plazmaferezy leczniczej.

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IVIG PL vs PE LSzp

Kategoria wyników	IVIG PL [zł]	PE LSzp [zł]
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	od -0,8 do -1,2	od -0,37 do -1,4

Kategoria wyników	IVIG PL [zł]	PE LSzp [zł]
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	141/247 (57,1%)	123/235 (52,3%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	23/176 (13,1%)	29/171 (17,0%)
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%) / koszty PE	22 963,50	18 460,00
KOSZT CAŁKOWITY	26 603,50	22 100,00

8.2.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany założeń dotyczących masy ciała pacjentów z GBS oraz liczby zabiegów PE w ramach terapii.

Wykazano, iż zmiana wartości przyjętej w analizie masy ciała pacjentów z GBS nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. Wykazano, że strategia IVIG PL względem strategii PE LSzp jest droższą opcją terapeutyczną.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania IVIG PL vs PE LSzp

Parametr	Zmienność parametru	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Zmiana kosztów [%]		Zmiana kosztów inkrementalnych [%]
			PE LSzp	IVIG PL	Koszt inkrementalny	PE LSzp	IVIG PL	
Wariant BAZOWY			22 100,00	26 603,50	4 503,50	x	x	x
Masa ciała pacjenta [kg]	min	52,64	22 100,00	22 351,00	251,00	0,00%	-15,98%	-94,43%
	max	78,96	22 100,00	30 856,00	8 756,00	0,00%	15,98%	94,43%
Liczba podań PE	Analiza wrażliwości	6	25 792,00	26 603,50	811,50	16,71%	0,00%	-81,98%

8.2.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktów leczniczych Octagam® / Octagam 10%®

Zgodnie z wymogami §5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem

stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0 (progowa cena zbytu netto).

W perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) progową cenę zbytu netto dla poszczególnych opakowań produktu leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%® uzyskuje się przy procentowej obniżce ceny zbytu netto jednego opakowania tego produktu leczniczego o 35,1%-55,4%.

Tabela 35. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Octagam / Octagam 10%

Scenariusz		Progowa cena zbytu netto [zł]						% zmiana
		Octagam 2,5 g / 50 ml	Octagam 5 g / 100 ml	Octagam 10 g / 200 ml	Octagam 10% / 20ml	Octagam 10% / 50ml	Octagam 10% / 100ml	
Obecna cena zbytu netto		■	■	■	■	■	■	x
WARIANT BAZOWY		■	■	■	■	■	■	-47,1%
Masa ciała pacjenta [kg]	52,64	■	■	■	■	■	■	-35,1%
	78,96	■	■	■	■	■	■	-55,4%
Liczba podań PE	6	■	■	■	■	■	■	-36,5%

9. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż IVIG oraz PE charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony.

Porównanie całkowitych kosztów ocenianych interwencji (IVIG w ramach programu lekowego względem IVIG lub PE w ramach leczenia szpitalnego) pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy terapia immunoglobulinami w ramach programu lekowego u chorych na GBS jest interwencją opłacalną kosztowo (jest tańsza) względem IVIG w ramach leczenia szpitalnego. W perspektywie płatnika publicznego całkowity koszt inkrementalny dla porównania IVIG PL względem IVIG LSzp wynosi -19 156,50 zł / pacjenta. Leczenie immunoglobulinami jest natomiast droższe niż plazmafereza lecznicza (koszt inkrementalny na jednego pacjenta dla porównania IVIG PL względem PE wynosi od 251,00 do 8 756,00 zł w zależności od założeń przyjętych w analizie wrażliwości).

Należy jednak podkreślić, iż wprowadzenie programu lekowego dla immunoglobulin w leczeniu pacjentów z GBS zastąpi terapię immunoglobulinami finansowaną w ramach leczenia szpitalnego. W wariantcie bazowym analizy progowa cena zbytu netto (cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (IVIG PL) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (IVIG LSzp) jest równa 0) dla produktu leczniczego Octagam® oraz Octagam 10% jest wyższa o 20,7% od proponowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że całkowity koszt terapii immunoglobulinami finansowanej w ramach programu lekowego jest znacznie niższy niż całkowity koszt tej terapii finansowanej w ramach leczenia szpitalnego. Zmiana sposobu finansowania immunoglobulin ze środków publicznych przyczyni się do uzyskania oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

10. Dyskusja i ograniczenia

Zespół Guillain-Barre, czyli ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. Ocenia się, iż zachorowalność roczna na GBS w Polsce wynosi 1,5-2,0/100 000. Oszacowana w analizie roczna liczebność osób z GBS w Polsce wynosi od 285 do 953 osób. Immunoglobuliny do podania dożylnego oraz plazmafereza lecznicza są standardem terapeutycznym, zgodnie z wytycznymi i rekomendacjami klinicznymi, stosowanym u chorych (dorośli i dzieci) z zespołem Guillain-Barre.

W niniejszej analizie porównano strategię leczenia immunoglobulinami IVIG w ramach proponowanego programu lekowego u pacjentów z GBS, względem obecnej praktyki – IVIG finansowanych w ramach leczenia szpitalnego oraz plazmaferezy leczniczej w warunkach szpitalnych, oceniając koszty związane z zastosowaniem tych strategii. Wykazano, iż strategia uwzględniająca terapię IVIG finansowaną ze środków publicznych w ramach programu lekowego jest opłacalna kosztowo w porównaniu ze strategią uwzględniającą terapię przetoczeniami immunoglobulin finansowaną ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. Wyniki modelu wskazują, że koszty związane z terapią IVIG PL są niższe niż koszty związane z terapią IVIG LSzp niezależnie od wartości parametrów przyjętych w analizie.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Wyniki odnalezionych analiz nie są spójne. W trzech pracach wykazano, iż koszty IVIG są niższe niż koszty PE, równocześnie w 3 innych analizach wskazano na przeciwne wyniki, gdzie koszty IVIG były wyższe niż koszty PE. Na bezpośrednie koszty leczenia największy wpływ mają koszty preparatów immunoglobulin, dlatego uzyskiwane wyniki będą zależęć w dużej mierze od założeń dotyczących tego parametru.

Jedynymi ograniczeniami zastosowanego modelu ekonomicznego związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości danych wejściowych.

W odniesieniu do masy ciała pacjentów z GBS w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie danych GUS, przyjmując założenie, że średnia masa ciała pacjenta z GBS w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała osoby w populacji ogólnej Polski. Parametr masy ciała był testowany w analizie wrażliwości. Przyjęto zmienność tego parametru w zakresie $\pm 20\%$ (minimalna i maksymalna średnia masa ciała), uzyskując w ten sposób bardzo szeroki rozrzut ocenianego parametru w zakresie ponad 25 kilogramów. Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych

wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania, choć ma wpływ na szacowane całkowite koszty inkrementalne.

Kolejnym parametrem, w przypadku którego można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest schemat leczenia z wykorzystaniem plazmaferezy. Brak jednego zalecanego schematu przeprowadzenia tej terapii. Również ten parametr został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

W obliczeniach przyjęto koszt ocenianych preparatów z uwzględnieniem obecnego limitu finansowania ze względu na to, iż oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również przyjęcie, iż koszt hospitalizacji w ramach proponowanego programu lekowego będzie taki jak koszt hospitalizacji w ramach leczenia szpitalnego. Przyjmując takie założenie, oszacowane w ramach analizy koszty inkrementalne wskazują wyłącznie różnicę pomiędzy kosztami preparatów immunoglobulin finansowanych w ramach proponowanego programu lekowego a kosztami tych preparatów finansowanych w ramach leczenia szpitalnego lub kosztami zabiegów plazmaferezy leczniczej finansowanej również w ramach leczenia szpitalnego. Obecnie brak informacji, na jakich zasadach zostanie rozliczona hospitalizacja oraz diagnostyka i monitorowanie pacjenta w nowym programie.

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13>
2. GUS – Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. - http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
3. GUS - Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. - http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziemy_w_polsce_2009.zip
4. GUS – Stan i struktura ludności na rok 2013 - <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
5. Informator o umowach NFZ - <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx>
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia->
7. Pracownia HTA. Analiza Kliniczna – Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre – przegląd systematyczny; wersja 1.00, Kraków, lipiec 2014 r.
8. PracowniaHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre. PracowniaHTA – lipiec 2014 r.
9. 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.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
11. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855&szukana=89%2F2013%2FDSOZ>
12. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>
13. Zarządzenie Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)

Analizy ekonomiczne i kosztowe uwzględnione w analizie

14. Gajjar MD, Shah SD, Shah M, et al. Efficacy and Cost Effectiveness of Therapeutic Plasma Exchange in patient of Guillain-Barre Syndrome – A Prospective study. SEAJCRR 2013 (JULY-AUGUST 2(4) ISSN ONLINE: 2319-1090): 218-28.
15. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. BMC Health Serv Res. 2011 May 16;11:101-109.
16. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. J Clin Neuromuscul Dis. 2010 Dec;12(2):55-61.

17. Tsai CP, Kai-Chen Wang KC, Liu CY, et al. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain–Barre´ syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Neuroscience* 14 (2007) 625–629.
18. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apher.* 1999;14(3):107-13.
19. Dawson WB, Phillips LH 2nd. A comparison between IVIg and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: a review and decision analysis of the two treatment modalities. *Clin Neuropharmacol.* 1995 Oct;18(5):377-90.

Analizy ekonomiczne wykluczone z analizy

20. Bhatnagar NM, Gajjar MD, Shah SD, et al. Efficacy and cost effectiveness of therapeutic plasma exchange (TPE) in cases of Guillain-Barre. *Vox Sanguinis* (2013) 105 (Suppl. 1), 65–299 (256); P-569.
21. Britto APM, Maciel PP, Ferreira MAP, Moreira LB. Cost-effectiveness analysis of intravenous immunoglobulin and plasma exchange therapies for the treatment of Guillain-Barré syndrome in a universitybased hospital in the south of Brazil. *Value in Health* (2009) 12:7 (A525).
22. Elenein R, He W, Souayah N. Is intravenous immunoglobulin more cost effective than plasmapheresis in the treatment of pediatric Guillain-Barré syndrome. Data from kids' inpatient database (KID) 1997-2009. *Neurology* (2013) 80:1 Meeting Abstracts.
23. Tishuk P. Ji A.B. Farhad K. Abukwaik W. Patel T. Khan H. Souayah N. Trends in outcome and cost of hospitalization of pediatric GBS patients treated intravenous immunoglobulin. *Clinical Neurophysiology* (2012) 123:6 (e17).
24. Yang L. Bai H.X. Tan L.-M. Xiao B. Miller-fisher variant of Guillain-Barré syndrome: Is treatment cost-effective? *Annals of Neurology* (2012) 72 SUPPL. 16 (S127).

12. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie immunoglobulin i.v. dostępnych w Polsce [8]	13
Tabela 2. Program lekowy „Leczenie 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)	16
Tabela 3. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających IVIG (30 produktów leczniczych - refundowane w leczeniu PNO u dzieci) [6]	18
Tabela 4. Proponowany zakres programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0) (zakres programu ustalony przez Ministerstwo Zdrowia).....	21
Tabela 5. Cena i proponowane warunki objęcia refundacją ocenianych produktów leczniczych w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”	23
Tabela 6. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariancie podstawowym analizy.....	27
Tabela 7. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie wrażliwości	27
Tabela 8. Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych i kosztowych.....	29
Tabela 9. Analizy ekonomiczne wykluczone z analizy	30
Tabela 10. Zestawienie najważniejszych wyników badań RCT dla porównania IVIG vs PE	33
Tabela 11. Średnia masa ciała w populacji Polski.....	34
Tabela 12. Wartość średniej masy ciała przyjęta w analizie.....	34
Tabela 13. Schemat terapii PE (badania RCT włączone do Analizy klinicznej).....	35
Tabela 14. Liczba zabiegów IVIG oraz PE przyjęta w analizie	35
Tabela 15. Schemat leczenia immunoglobulinami przyjęty w analizie	35
Tabela 16. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej	37
Tabela 17. Katalog grup JGP (1a).....	38
Tabela 18. Katalog świadczeń szpitalnych (1b)	38
Tabela 19. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z GBS w ramach leczenia szpitalnego.....	39
Tabela 20. Koszt jednego dnia hospitalizacji w ramach programu lekowego	40
Tabela 21. Średni czas hospitalizacji pacjenta z GBS rozliczanych w ramach grup JGP	40
Tabela 22. Koszt hospitalizacji uwzględniony w analizie.....	41
Tabela 23. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego	42
Tabela 24. Koszt immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego	42

Tabela 25. Podstawa limitu finansowania dla preparatów IVIG	42
Tabela 26. Koszt PE w ramach leczenia szpitalnego	43
Tabela 27. Koszt immunoglobulin i plazmaferezy leczniczej uwzględniony w analizie.....	43
Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IVIG PL vs IVIG LSzp.....	44
Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IVIG PL vs IVIG LSzp.....	45
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania IVIG PL vs IVIG LSzp	46
Tabela 31. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Octagam / Octagam 10%.....	46
Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IVIG PL vs PE LSzp	47
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IVIG PL vs PE LSzp.....	47
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania IVIG PL vs PE LSzp.....	48
Tabela 35. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Octagam / Octagam 10%.....	49
Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Medline (przez Pubmed)	58
Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie The Cochrane Library.....	60
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Embase	62
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie CEA Registry.....	64
Tabela 40. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych i kosztowych w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	64

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych i kosztowych	65
--	----

14. Aneks

14.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz kosztowych

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oraz kosztowych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego oraz interwencji w bazie informacji medycznej Medline przeprowadzono w dniu 12 maja 2014 r., w bazach The Cochrane Library, Embase oraz CEA Registry w dniu 16 maja 2014 r., natomiast w pozostałych źródłach informacji medycznej (w tym w bazie CRD) w dniach 5-6 czerwca 2014 roku, uzyskując: 98 doniesień naukowych w bazie Medline, 216 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym 5 analiz ekonomicznych oraz 2 oceny technologii), 231 doniesień bibliograficznych w bazie Embase, 19 rekordów w bazie CEA Registry oraz 183 pozycje w pozostałych źródłach informacji medycznej, w tym 55 doniesień naukowych w bazie CRD (wraz z powtórzeniami).

Na podstawie analizy odnalezionych tytułów / abstraktów włączono wstępnie 11 analiz ekonomicznych, które oceniono pod kątem spełniania kryteriów włączenia (6 prac zostało ostatecznie uwzględnionych w niniejszej analizie, natomiast 5 prac wykluczono z analizy). Ponowne przeszukanie wybranych baz informacji medycznej (strona internetowa AOTM) przeprowadzono w dniu 11 lipca 2014 roku w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, nie odnajdując żadnych nowych analiz ekonomicznych.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w poszczególnych bazach oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#56	(#54 AND #55)	98
#55	(#37 AND #53)	1979
#54	(cost OR costs OR cost* OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR economic OR HTA OR health technology assessment OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost of illness)	940019
#53	(#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)	37040
#52	acute AND (polyneuritis OR polyradiculoneuritis)	4438
#51	(ophthalmoplegia AND ataxia AND areflexia AND syndrome)	285
#50	((Miller AND Fisher) OR Miller-Fisher) AND (syndrome OR variant)	794

Lp.	Zapytanie	Wynik
#49	„Miller Fisher Syndrome” [Mesh]	450
#48	acute AND autoimmune AND (neuropathy OR neuropathies)	265
#47	inflammatory AND (neuropathy OR neuropathies)	3814
#46	polyradiculoneuropathies	11770
#45	polyradiculoneuropathy	11756
#44	polyneuropathies	22002
#43	polyneuropathy	28399
#42	Landry* AND paralysis	117
#41	Landry's paralysis	7291
#40	(Guillain Barre OR Guillain-Barre OR Guillain Barré OR Guillain-Barré OR Guillaîne Barre OR Guillaîne-Barre OR Guillaîne Barré OR Guillaîne-Barré OR Landry-Guillain-Barre)	7188
#39	GBS	5000
#38	"Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]	3277
#37	#35 OR #36	47896
#36	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	13196
#35	#33 AND #34	47394
#34	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	776175
#33	intravenous OR IV OR i.v. OR intravenously OR intra venous OR into a vein OR "Administration, Intravenous"[Mesh]	930575
#32	(antibody OR antibodies OR IG OR IgG) AND replacement	7033
#31	immune globulin*	3761
#30	immune globulin	740397
#29	immunoglobulin*	298505
#28	immunoglobulin	771279
#27	immunoglobulin[MeSH Terms]	732239
#26	"Immunoglobulins"[Mesh]	732239
#25	Intratect	2
#24	Endobulin	11788
#23	Alphaglobin	11789
#22	VenoglobulinI	11786
#21	Venoglobulin-I	11787
#20	Venoglobulin	11788
#19	Venimmune	11786
#18	Intraglobin	11795

Lp.	Zapytanie	Wynik
#17	GlobulinN	11787
#16	Globulin N	11832
#15	Globulin-N	11832
#14	Gamunex	11791
#13	Gammonativ	11787
#12	Iveegam	11786
#11	Gamimmune	11789
#10	Gamimune	11791
#9	Sandoglobulin	11821
#8	"Ig VENA"	118
#7	Gammagard	11797
#6	Privigen	11792
#5	Kiovig	10
#4	Flebogammadif	2
#3	Flebogamma dif	11787
#2	Octagam	23
#1	IVIG	12971

Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
#54	<u>[#37 AND #53]</u> w tym: <i>Technology Assessments</i> <i>Economic Evaluations</i>	<u>216</u> 2 5
#53	(#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)	1205
#52	acute AND (polyneuritis OR polyradiculoneuritis)	28
#51	(ophthalmoplegia AND ataxia AND areflexia AND syndrome)	1
#50	((Miller AND Fisher) OR Miller-Fisher) AND (syndrome OR variant)	53
#49	MeSH descriptor: [Miller Fisher Syndrome] explode all trees	1
#48	acute AND autoimmune AND (neuropathy OR neuropathies)	64
#47	inflammatory AND (neuropathy OR neuropathies)	343
#46	polyradiculoneuropathies	1
#45	polyradiculoneuropathy	148
#44	polyneuropathies	108
#43	polyneuropathy	476

Lp.	Zapytanie	Wynik
#42	Landry* AND paralysis	5
#41	Landry's paralysis	1
#40	(Guillain Barre OR Guillain-Barre OR Guillain Barré OR Guillain-Barré OR Guillaïne Barre OR Guillaïne-Barre OR Guillaïne Barré OR Guillaïne-Barré OR Landry-Guillain-Barre)	236
#39	GBS	210
#38	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	40
#37	#35 OR #36	3889
#36	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	1455
#35	#33 AND #34	3146
#34	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	17563
#33	intravenous OR IV OR i.v. OR intravenously OR intra venous OR into a vein	76650
#32	(antibody OR antibodies OR IG OR IgG) AND replacement	367
#31	immune globulin*	601
#30	immune globulin	597
#29	immunoglobulin*	8123
#28	immunoglobulin	7335
#27	MeSH descriptor: [Immunoglobulin] explode all trees	14697
#26	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	14697
#25	Intratect	0
#24	Endobulin	10
#23	Alphaglobin	5
#22	VenoglobulinI	1
#21	Venoglobulin-I	5
#20	Venoglobulin	9
#19	Venimmune	2
#18	Intraglobin	11
#17	GlobulinN	1
#16	Globulin N	846
#15	Globulin-N	13
#14	Gamunex	19
#13	Gammonativ	3
#12	Iveegam	5
#11	Gamimmune	5
#10	Gamimune	17

Lp.	Zapytanie	Wynik
#9	Sandoglobulin	45
#8	"lg VENA"	0
#7	Gammagard	17
#6	Privigen	2
#5	Kiovig	1
#4	Flebogammadif	0
#3	Flebogamma dif	1
#2	Octagam	4
#1	IVIG	600

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
#56	#54 AND #55	231
#55	#37 AND #53	7750
#54	'cost'/exp OR cost OR costs OR cost* OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR economic OR hta OR 'health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment OR 'cost comparison' OR 'cost consequence' OR 'cost'/exp OR cost AND of AND ('illness'/exp OR illness)	350145
#53	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	54506
#52	acute AND ('polyneuritis'/exp OR polyneuritis OR 'polyradiculoneuritis'/exp OR polyradiculoneuritis)	2205
#51	'ophthalmoplegia'/exp OR ophthalmoplegia AND ('ataxia'/exp OR ataxia) AND ('areflexia'/exp OR areflexia) AND ('syndrome'/exp OR syndrome)	350
#50	miller AND ('fisher'/exp OR fisher) OR 'miller fisher' AND ('syndrome'/exp OR syndrome OR variant)	866
#49	'miller fisher syndrome'/exp OR 'miller fisher syndrome'	10434
#48	acute AND autoimmune AND ('neuropathy'/exp OR neuropathy OR neuropathies)	1387
#47	inflammatory AND ('neuropathy'/exp OR neuropathy OR neuropathies)	20006
#46	polyradiculoneuropathies	74
#45	'polyradiculoneuropathy'/exp OR polyradiculoneuropathy	12505
#44	'polyneuropathies'/exp OR polyneuropathies	28437
#43	'polyneuropathy'/exp OR polyneuropathy	32386
#42	landry* AND ('paralysis'/exp OR paralysis)	140
#41	landry AND ('paralysis'/exp OR paralysis)	139
#40	guillain AND barre OR 'guillain barre'/exp OR 'guillain barre' OR guillain AND barré OR 'guillain barré' OR guillaine AND barre OR 'guillaine barre' OR guillaine AND barré OR 'guillaine barré' OR 'landry guillain barre'	12477
#39	gbs	6427

Lp.	Zapytanie	Wynik
#38	'guillain barre syndrome'/exp OR 'guillain barre syndrome'	12237
#37	#35 OR #36	426300
#36	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	425796
#35	#33 AND #34	1206
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	540273
#33	'intravenous'/exp OR intravenous OR iv OR i.v. OR intravenously OR intra AND venous OR into AND a AND ('vein'/exp OR vein)	62431
#32	'antibody'/exp OR antibody OR 'antibodies'/exp OR antibodies OR 'ig'/exp OR ig OR 'igg'/exp OR igg AND replacement	12419
#31	immune AND globulin*	8814
#30	immune AND ('globulin'/exp OR globulin)	87139
#29	immunoglobulin*	506236
#28	'immunoglobulin'	511752
#27	'immunoglobulin'/exp OR 'immunoglobulin'	511752
#26	'immunoglobulins'/exp OR 'immunoglobulins'	370170
#25	intratect	30
#24	'endobulin'/exp OR endobulin	360747
#23	alphaglobin	9
#22	venoglobulini	0
#21	'venoglobulin i'/exp OR 'venoglobulin i'	360745
#20	'venoglobulin'/exp OR venoglobulin	360745
#19	venimmune	2
#18	'intraglobin'/exp OR intraglobin	1724
#17	globulinn	1
#16	'globulin'/exp OR globulin AND n	179853
#15	'globulin n'	75
#14	'gamunex'/exp OR gamunex	1667
#13	'gammonativ'/exp OR gammonativ	121654
#12	'iveegam'/exp OR iveegam	360745
#11	gamimmune	49
#10	'gamimune'/exp OR gamimune	360746
#9	'sandoglobulin'/exp OR sandoglobulin	360748
#8	'ig vena'	27
#7	'gammagard'/exp OR gammagard	121662

Lp.	Zapytanie	Wynik
#6	'privigen'/exp OR privigen	121655
#5	'kiovig'/exp OR kiovig	121654
#4	'flebogammadif'/exp OR flebogammadif	360745
#3	'flebogamma'/exp OR flebogamma AND dif	226
#2	'octagam'/exp OR octagam	121659
#1	ivig	8560

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i kosztowych w bazie CEA Registry

Lp.	Zapytanie	Liczba odnalezionych rekordów
#1	immunoglobulin	19
#2	Guillain Barre	0
#3	Guillain-Barre	0

Tabela 40. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych i kosztowych w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	Guillain-Barre OR Guillain Barre	29	
	GBS	26	
	Octagam	0	
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	immunoglobulin	0	
	IVIG	0	
	Octagam	0	
	Guillain-Barre Syndrome	0	
	GBS	0	
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	immunoglobulin	72	
	IVIG	4	
	Octagam	0	
	Guillain-Barre Syndrome	16	
	GBS	9	
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	immunoglobulin	11	
	IVIG	7	
	Octagam	0	
	Guillain-Barre Syndrome	1	
	GBS	0	
AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) (aktualizacja wyszukiwania: 11.07.2014r.)	immunoglobulina	2	4
	immunoglobuliny	5	5
	immunoglobulinum	1	1
	Octagam	0	0

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych i kosztowych

