

ANALIZA EKONOMICZNA

HYQVIA W LECZENIU PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

Wersja 1.00

Kaja Kostrzewska
Robert Plisko

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 28 listopada 2014

Uzupełnienie analizy w odpowiedzi na pismo MZ-PLR-4610-916(3)/DD/15: 27 lutego 2015 r.

W opracowaniu w szerokim zakresie wykorzystano opracowanie zostało opracowanie:

Pochopień M, Biernat P. Analiza ekonomiczna. Immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. HTA Consulting, 2013 [1]

Kierownik projektu: Kaja Kostrzewska

Autorzy:

Kaja Kostrzewska metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy i aplikacji obliczeniowej

Robert Plisko metodyka analizy

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

Kontrola obliczeń: Bartosz Sekiewicz

Korekta językowa: Robert Plisko

Kontrola merytoryczna: Robert Plisko

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Baxter Polska Sp. z o.o.

ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentował

Łukasz Miłek

Business Manager

BioTherapeutics & Vaccines

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Problem zdrowotny.....	11
1.3. Interwencja oceniana	12
1.4. Komparatory.....	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
2. METODYKA	18
2.1. Technika analityczna.....	18
2.2. Populacja docelowa	18
2.3. Stan aktualny	18
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.7. Efekty zdrowotne.....	22
2.8. Kategorie kosztowe.....	22
2.9. Dyskontowanie.....	23
2.10. Analiza wrażliwości	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji.....	24
3.2. Dawkowanie	24
3.3. Koszty.....	27
4. CHARAKTERYSTYKA ANALIZY	39
4.1. Założenia.....	39
4.2. Opcje obliczeń.....	40
5. WYNIKI	42
5.1. Wyniki zdrowotne.....	42
5.2. Porównanie kosztów terapii: fSClg vs SClg.....	44
5.3. Porównanie kosztów terapii: fSClg (PL) vs IVlg (PL) i IVlg (LSzp)	49

5.4. Parametry infuzji	53
5.5. Podsumowanie.....	54
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	55
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	55
6.2. Wyniki.....	55
7. WALIDACJA.....	60
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	61
9. OGRANICZENIA.....	64
10. DYSKUSJA	65
11. PIŚMIENICTWO	67
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	69
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	71
14. ANEKS.....	74
14.1. Wyniki dodatkowych obliczeń analizy	74
14.2. Przeszukanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.....	79
14.3. Parametry aplikacji obliczeniowej	85



INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
fSCIg	Ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (<i>Facilitated subcutaneous Immunoglobulin</i>)
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka (<i>Human Normal Immunoglobulin</i>)
IMIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo (<i>Intramuscular Immunoglobulin</i>)
IVIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LSzp	Leczenie szpitalne
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PNO	Pierwotny niedobór odporności (<i>Primary Immunodeficiency</i>)
PL	Program lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SCIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (<i>Subcutaneous Immunoglobulin</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia[®], fSCIg, ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – *facilitated subcutaneous immunoglobulin*) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u dorosłych.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Wobec faktu, że terapia immunoglobulinami należy do terapii substytucyjnej, nie jest konieczne wykazywanie ich skuteczności względem braku leczenia. Aktualnie płatnik publiczny ponosi całkowite koszty prowadzenia terapii pacjentów z PNO z zastosowaniem immunoglobulin. Finansowanie w ramach programu lekowego odbywa się w obrębie dwóch grup limitowych różniących preparaty Ig ze względu na drogę podania (SCIg – preparaty podawane podskórną, IVIg – preparaty podawane dożylnie). Do końca sierpnia 2014 roku preparaty immunoglobulin dostępne dla pacjentów dorosłych dostępne były wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego – program lekowy dla tej populacji wprowadzony został we wrześniu 2014 roku. W programie dla pacjentów dorosłych dostępnych jest obecnie 5 preparatów immunoglobulin [2]. Sposób rozliczania świadczeń w tym programie regulowany jest zarządzeniem Prezesa NFZ z 20 listopada 2014 r [3]. W oparciu o zapisy Ustawy Refundacyjnej [4] (Art. 2 Pkt 18), zgodnie z którymi technologia lekowa w programie lekowym nie jest składową innych świadczeń gwarantowanych, przyjęto, że po wprowadzeniu programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO, świadczenia w ramach tego programu są jedyną formą rozliczania terapii z zastosowaniem immunoglobulin. Jednocześnie należy zauważyć, że dotychczas nie uległo zmianie zarządzenie dotyczące leczenia szpitalnego w zakresie Katalogu świadczeń odrębnych i Katalogu do sumowania, w ramach których uprzednio rozliczane było podanie immunoglobulin w populacji docelowej. Opublikowano dotychczas jedynie projekt tego zarządzenia [5]. W ramach tego projektu, wykluczono możliwość rozliczania podań immunoglobulin rozliczanych w ramach systemu JGP u pacjentów otrzymujących te immunoglobuliny w programie lekowym. Ze względu na fakt, że nie jest znany moment wprowadzenia odpowiedniego zarządzenia, w analizie uwzględniono również porównanie interwencji ocenianej z immunoglobulinami rozliczanymi w ramach świadczeń szpitalnych. To porównanie ma wyłącznie charakter uzupełniający, ponieważ – jak zaznaczono powyżej – świadczenia podania immunoglobulin rozliczane w ramach systemu JGP nie są już obecnie lub w najbliższej przyszłości nie będą stosowane w praktyce klinicznej w Polsce. *W okresie przygotowywania uzupełnienia niniejszego dokumentu w odpowiedzi na pismo przekazane firmie Baxter z Ministerstwa Zdrowia w dniu 18 lutego 2015 roku (pismo znak MZ-PLR-4610-916(3)/DD/15) obowiązywało już właściwe zarządzenie Prezesa NFZ – Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, w którym wyłączono możliwość podania immunoglobulin rozliczanych w systemie JGP pacjentom włączonym do programu lekowego. Ze względu na zachowanie spójności z rozrządzeniami legislacyjnymi obowiązującymi w dniu składania wniosku, w analizie zachowano jednak porównanie interwencji ocenianej z immunoglobulinami rozliczanymi w ramach systemu JGP.*

Zgodnie z wytycznymi leczenia PNO wszystkie aktualnie możliwe do stosowania produkty lecznicze Ig należy traktować jako równoważne pod względem efektywności leczenia. W nawiązaniu do wyników analizy klinicznej, niniejsza analiza sprowadza się do porównania bardzo zbliżonych interwencji z punktu widzenia klinicznego. W analizie klinicznej udowodniono, że zarówno fSCIg, SCIg jak i IVIg są skuteczną formą terapii w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO, nie zostały wykazane jednak istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi interwencjami w zakresie kluczowych parametrów skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym efekty zdrowotne generowane w trakcie terapii z zastosowaniem Ig, jak i ewentualne działania niepożądane uznano w analizie za pomijalne i potraktowano jako elementy nieróżnicujące. Ze względu na powyższe oraz z uwagi na potencjalne różnice w kosztach stosowania preparatów o różnych drogach podania, w niniejszej analizie przeprowadzono następujące porównania:

- fSCIg finansowane w ramach programu lekowego vs SCIg – finansowane w ramach programu lekowego i finansowane w zakresie leczenia szpitalnego (rozliczane w ramach JGP – porównanie dodatkowe),
- fSCIg finansowane w ramach programu lekowego vs IVIg – finansowane w ramach programu lekowego i finansowane w zakresie leczenia szpitalnego (rozliczane w ramach JGP – porównanie dodatkowe).

Uzupełnieniem opracowania jest ponadto ocena potencjalnych kosztów zastosowania w populacji docelowej preparatów immunoglobulin, które nie są obecnie dostępne w programie leczenia dorosłych pacjentów z PNO w przypadku, gdyby były one dostępne w ramach tego programu (przy zachowaniu wyceny obowiązującej w programie leczenia dzieci z PNO).

Z uwagi na brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych generowanych przez oceniane interwencje [6] wszystkie uwzględnione w analizie porównania przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnych lat terapii.

Dawkowanie Ig przyjęte w analizie zostało określone na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej w zależności od masy ciała pacjenta.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom. W analizie nie uwzględniono perspektywy świadczeniodawcy, której przyjęcie nie jest wymagane zgodnie z wytycznymi AOTM [7] lub w ramach rozporządzenia o minimalnych wymaganiach dla analiz składanych wraz z wnioskiem refundacyjnym [8]. Jednocześnie – można zauważyć, że ze względu na niższe wykorzystanie materiałów jednorazowych przy podaniach leku (rzadsze i krótkie iniekcje) – przyjęcie tej perspektywy pozwoliłoby na uwzględnienie dodatkowych oszczędności wynikających z zastosowania fSCIg w miejsce IVIg lub SCIg.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig, koszty monitorowania terapii Ig, koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg w warunkach domowych. Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę, nie uwzględniono kosztów materiałów jednorazowych, które stanowią obciążenie z perspektywy świadczeniodawcy.

Wyniki

Wyniki analizy dla porównania fSCiG (PL) z SCiG (PL) i SCiG (LSzp)

Wyniki oceny ekonomicznej

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia i Subcuvia w programie lekowym są równe i wynoszą w przypadku uwzględnienia cen uwzględniających marże hurtowe 126,69 tys. zł w pierwszym roku terapii i 125,74 tys. zł w kolejnych latach terapii, natomiast w przypadku uwzględnienia danych kosztowych Producenta: 120,82 tys. zł w pierwszym roku terapii i 119,87 tys. zł w kolejnych latach terapii. W tych kwotach odpowiednio 123,21 tys. zł (w przypadku uwzględnienia cen uwzględniających marże hurtowe) i 117,34 tys. zł (w przypadku pominięcia marży hurtowej) to koszt preparatów immunoglobulin.

Terapia SCiG w warunkach leczenia szpitalnego (JGP) wiąże się z kosztem 173,04 tys. zł rocznie i jest droższa od leczenia preparatem HyQvia w warunkach programu lekowego – łącznie o 46,35 tys. zł rocznie w pierwszym roku stosowania fSCiG i 47,30 tys. zł w kolejnych latach terapii w przypadku uwzględnienia cen zawierających marże hurtowe oraz o 52,22 tys. zł rocznie w pierwszym roku stosowania fSCiG i 53,17 tys. zł w kolejnych latach terapii w przypadku uwzględnienia danych kosztowych producenta.

Cena progowa

Cena progowa preparatu HyQvia w zestawieniu z preparatem SCiG rozliczanym w warunkach programu lekowego w przeliczeniu na 1g jest identyczna z proponowanym kosztem za 1 g przy proponowanych cenach preparaty HyQvia (212,50 zł).

Cena progowe preparatu HyQvia w zestawieniu z SCiG IVIg rozliczanymi w ramach systemu JGP są wyższe niż ceny proponowane we wniosku o refundację. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości ze względu na masę ciała pacjenta są spójne z wynikami analizy podstawowej: koszt terapii fSCiG i SCiG jest taki sam w warunkach programu lekowego. Terapia w programie lekowym z zastosowaniem fSCiG jest natomiast tańsza niż terapia z zastosowaniem SCiG w warunkach leczenia szpitalnego (rozliczenie w systemie JGP).

Analiza wrażliwości przeprowadzona w odniesieniu do dawkowania preparatów immunoglobulin wskazuje, że nie można ignorować niepewności wyników podstawowych analizy. W scenariuszu, w którym różnica dawek fSCiG i SCiG jest największa na korzyść fSCiG, terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest tańsza niż terapia z zastosowaniem preparatu SCiG w warunkach programu lekowego o niemal 40 tys. zł rocznie, natomiast scenariuszu, w którym relacja dawek zmienia się w stosunku do założeń podstawowych najbardziej na korzyść SCiG, terapia fSCiG w warunkach programu lekowego jest o blisko 40 tys. zł rocznie droższa niż terapia SCiG. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają, że terapia fSCiG w warunkach programu lekowego jest tańsza niż terapia SCiG rozliczana w systemie JGP – przy czym różnice kosztów pomiędzy poszczególnymi wariantami sięgają kilkudziesięciu tys. zł rocznie.

Wyniki analizy dla porównania IVIg (PL) z IVIg (LSzp)

Wyniki oceny ekonomicznej

W wariantcie z uwzględnieniem marży hurtowej, całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w pierwszym i kolejnym roku terapii wynoszą odpowiednio 126,69 tys. zł i 125,74 tys. zł, natomiast w wariantcie z pominięciem marży hurtowej: odpowiednio 120,82 tys. zł i 119,87 tys. zł. Koszty terapii preparatami IVIg w programie lekowym: odpowiednio 95,91 tys. zł i 95,58 tys. zł, natomiast całkowite koszty terapii IVIg finansowanej w ramach LSzp niezależnie od etapu leczenia wynoszą 162,90 tys. zł rocznie.

Terapia preparatem HyQvia jest droższa niż terapia preparatami IVIg w PL w wariantcie z naliczaniem marży hurtowej o 30,78 tys. zł w pierwszym roku terapii i 30,15 tys. zł w kolejnych latach, natomiast w wariantcie bez naliczania marży hurtowej: o 24,91 tys. zł w pierwszym roku terapii i o 24,29 tys. zł rocznie w kolejnych latach leczenia. Jednocześnie terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest tańsza od terapii IVIg (LSzp). Różnica w całkowitych kosztach w pierwszym roku terapii pomiędzy preparatem HyQvia i IVIg (LSzp) wynosi w wariantcie z naliczaniem marży hurtowej 36,12 tys. zł w pierwszym roku i 37,16 tys. zł w kolejnych latach, natomiast w wariantcie pominięcia cen hurtowych zgodnie z deklaracją producenta - pierwszym roku terapii -42,08 tys. zł, a w kolejnych latach: -43,03 tys. zł

Cena progowa

W przypadku porównania fSClg z IVIg podawanymi w ramach programu lekowego, w zależności od etapu terapii i przyjętej marży hurtowej cena zbytu netto za 1 g fSClg mieści się w zakresie 159,42 zł–168,52 zł, jest więc niższa, niż koszt 1 g fSClg przy cenie zaproponowanej przez Producenta (212,50 zł netto za 1 g lg).

W przypadku porównania fSClg ze SClg rozliczanymi w ramach systemu JGP, w zależności od etapu terapii i przyjętej marży hurtowej cena zbytu netto za 1 g fSClg mieści się w zakresie 274,96 zł–290,42 zł, jest więc wyższa, niż koszt 1 g fSClg przy cenie zaproponowanej przez Producenta (212,50 zł netto za 1 g lg).

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej. W każdej z przeprowadzonych analiz zachowana została relacja pomiędzy kosztem terapii preparatem HyQvia i Subcuvia oraz kosztami terapii dla preparatu HyQvia i SClg (LSzp). Jednocześnie różnice w wartościach bezwzględnych uzyskiwane w poszczególnych wariantach wskazują, że zakres realnych kosztów terapii – z uwzględnieniem indywidualnego dawkowania dla konkretnych pacjentów – jest szeroki.

■ Wnioski

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy leczenie pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem preparatu HyQvia wiąże się z identycznym kosztem z perspektywy NFZ jak leczenie z zastosowaniem preparatu Subcuvia w warunkach programu lekowego. Terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest natomiast droższa niż leczenie preparatami IVIg dostępnymi w programie lekowym.

Jednocześnie, terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia w ramach programu lekowego jest tańsza niż stosowanie terapii SClg lub IVIg zgodnie z wyceną właściwą dla rozliczeń w ramach systemu JGP.

Należy zwrócić uwagę, że faktyczna ocena opłacalności powinna być przeprowadzana z poziomu pojedynczych pacjentów i konkretnych stosowanych u nich dawek – w analizie wrażliwości wykazano, że w zależności od przyjętych w obliczeniach schematów dawkowania zmieniać się może wnioskowanie o opłacalności poszczególnych interwencji.

Choć analiza przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów, należy zwrócić uwagę, że zastosowanie fSClg w miejsce SClg i IVlg przynosi pacjentom realne dodatkowe korzyści. W porównaniu z IVlg terapia z zastosowaniem fSClg wiąże się z możliwością podawania leku samodzielnie przez pacjenta w domu (brak konieczności hospitalizacji związanej z wlewem dożylnym Ig), natomiast w porównaniu ze SClg terapia SClg charakteryzuje się wielokrotnie mniejszą liczbą iniekcji. W badaniu Wasserman 2012 [9], mediana miesięcznej liczby iniekcji dla fSClg wyniosła 1,09, natomiast dla SClg: 21,43.

W tym kontekście kluczowy wynik analizy, to wskazanie na **brak różnic w kosztach przy stosowaniu fSClg i SClg w programie lekowym**. Oznacza to, że dodatkowe korzyści nie wiążą się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego. Przy objęciu finansowaniem preparatu HyQvia przy zakładanej w analizie cenie, pacjenci w Polsce będą mogli korzystać z nowoczesnej terapii, zdecydowanie preferowanej przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych (79% chorych w wieku ≥ 14 lat, którzy wypełnili odpowiedni kwestionariusz preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVlg lub SClg [6]) przy zachowaniu kosztów identycznych jak w przypadku obecnie refundowanego leczenia.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia®), fSCIg, ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – *facilitated subcutaneous immunoglobulin*) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u dorosłych.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli z pierwotnym niedoborem odporności wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

Interwencja

Immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną hialuronidazą ludzką podawana podskórnie finansowana w ramach programu lekowego.

Komparatory

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie oraz podskórnie finansowana w ramach programu lekowego lub leczenia szpitalnego.

Punkty końcowe

Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to szeroka grupa schorzeń związanych z upośledzeniem funkcji układu odpornościowego. Spowodowane są wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy. Przyczyną większości PNO są zaburzenia genetyczne związane z defektami w pojedynczych genach.

Mutacje w genach odpowiedzialnych za tworzenie i funkcjonowanie składowych układu immunologicznego doprowadzają do obniżenia efektywności odpowiedzi immunologicznej. [6]

Najczęściej spotykanymi objawami PNO są nawracające zakażenia układu oddechowego, pokarmowego oraz skóry. W porównaniu z zakażeniami występującymi u osób z prawidłowo wykształconym układem immunologicznym, infekcje u chorego z PNO mogą być cięższe, bardziej uporczywe i trudniejsze do zwalczania. Rokowanie u pacjentów z PNO jest zróżnicowane i zależy w dużej mierze od rodzaju jednostki chorobowej oraz zastosowania odpowiedniej formy terapii. [6]

Wczesne wykrycie choroby i zastosowanie leczenia pozwala zmniejszyć częstość infekcji i jednocześnie poważnych powikłań układowych, a w niektórych zespołach niedoboru odporności istnieje nawet możliwość całkowitego wyleczenia. Leczenie PNO odbywa się na trzech poziomach:

- profilaktyka,
- leczenie podtrzymujące,
- leczenie przyczynowe.

W zależności od typu PNO leczenie ma zróżnicowany przebieg. Profilaktyka obejmuje unikanie kontaktu z osobami chorymi, regularną kontrolę stanu zdrowia, a w uzasadnionych przypadkach, stosowanie szczepień ochronnych. Leczenie podtrzymujące w przypadku zaburzeń funkcjonowania limfocytów B oraz zaburzeń mieszanych opiera się na przewlekłej terapii substytucyjnej za pomocą Ig. W przypadku wystąpienia infekcji konieczne jest zastosowanie terapii przyczynowej (antybiotyki, leki przeciwwgrzybicze itd.). U niektórych chorych konieczne są działania terapeutyczne polegające na przeszczepie szpiku kostnego/komórek macierzystych, które znajduje zastosowanie w skrajnych niedoborach odporności związanych najczęściej z upośledzeniem kilku składowych układu immunologicznego i nie dotyczy pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania limfocytów B.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie klinicznej [6].

1.3. Interwencja oceniana

Normalna immunoglobulina ludzka

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościową immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Pozyskiwana jest na drodze frakcjonowania osocza ludzkiego. W produkcie leczniczym znajdują się przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Rozkład podklas IgG jest proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. [10–13]

Mechanizm działania polega na substytucji pozwalającej na uzyskanie prawidłowego poziomu IgG. W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne, mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. [10–13]

1.3.1. Normalna immunoglobulina ludzka z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia)

Grupa farmakoterapeutyczna

Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie (kod ATC: J06BA).

Skład jakościowy i ilościowy

Produkt leczniczy HyQvia to zestaw dwóch fiolek składający się z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Immunoglobulina 10% lub Ig 10%) i jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

1 ml produktu leczniczego HyQvia zawiera 100 mg Ig o czystości $\geq 98\%$ IgG.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG1: $\geq 56,9\%$, IgG2: $\geq 26,6\%$, IgG3: $\geq 3,4\%$, IgG4: $\geq 1,7\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mcg/ml.

Wskazania do stosowani

- **Leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności**, takimi jak:
 - wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia,
 - ciężki złożony niedobór odporności,
 - pospolity zmienny niedobór odporności,
 - niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami.
- Leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) ze szpiczakiem lub przewlekłą białaczką limfocytową z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności

Leczenie należy rozpoczynać i początkowo monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

Produkt leczniczy HyQvia składa się z dwóch fiolek. Każda fiołka Ig 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. Schemat podawania HyQvia przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Normalna immunoglobulina ludzka 10%	
Objętość (ml)	Ilość białka (g)	Objętość (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami:
 - dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi 0,4–0,8 g/kg/miesiąc,
 - odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia stacjonarnego waha się od 2 do 4 tygodni,
 - stężenia minimalne należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń (aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawkowania w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych (>6 g/l)),
 - na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami należy stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie,
- Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podawaną dożylnie:
 - pacjentom zmieniających leczenie bezpośrednio z Ig podawaną dożylnie, lub pacjentom, którzy wcześniej przyjmowali Ig dożylnie w udokumentowanych dawkach HyQvia należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu Ig dożylną,
- Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podawaną podskórną:
 - u pacjentów aktualnie leczonych immunoglobuliną podawaną podskórną, początkowa miesięczna dawka HyQvia powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu podskórnym, ale dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami, w przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z immunoglobuliny podawanej podskórną, pierwszą infuzję HyQvia należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.

Podanie podskórne można przeprowadzić w warunkach domowych. Oba składniki produktu leczniczego należy podawać po kolei z użyciem tej samej igły, rozpoczynając od podania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, a następnie podając Ig 10%. Sugerowanymi miejscami infuzji są brzuch i uda. Składnik zawierający rekombinowaną hialuronidazę ludzką należy podawać ze stałą szybkością bez zwiększania szybkości podawania Ig 10% powyżej zalecanych wartości, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię HyQvia. W pierwszej kolejności podaje się pełną dawkę roztworu rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej z szybkością od 1 do 2 ml/minutę na miejsce

infuzji. W ciągu 10 minut od jej zakończenia, w tym samym miejscu wkłucia igły, należy rozpocząć infuzję wymaganej dawki Ig 10%.

Zaleca się stosowanie następujących szybkości infuzji Ig 10%:

- Pacjenci ważący ≥ 40 kg: Ig 10% należy podawać z początkową szybkością 10 ml/godz./miejsce infuzji. Jeśli infuzja będzie dobrze tolerowana, szybkość podawania można zwiększać w odstępach co najmniej 10 min. do maksymalnej szybkości 240 ml/godz./miejsce infuzji przy pierwszej lub pierwszych dwóch infuzjach. Przy kolejnych infuzjach szybkość można dostosować do wartości maksymalnej 300 ml/godz./miejsce infuzji.
- Pacjenci ważący < 40 kg: Ig 10% należy podawać z początkową szybkością 5 ml/godz./miejsce infuzji. Przy dobrej tolerancji infuzji, szybkość podawania można zwiększać w odstępach co najmniej 10 min. do maksymalnej szybkości 80 ml/godz./miejsce infuzji przy pierwszej lub przy pierwszych dwóch infuzjach. Przy kolejnych infuzjach szybkość można dostosować do wartości maksymalnej 160 ml/godz./miejsce infuzji.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy HyQvia został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Innovations GmbH przez Komisję Europejską dnia 16 maja 2013 r. W dniu 12 września 2014 r. na podstawie decyzji wydanej przez FDA HyQvia uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA. [6]

1.4. Komparatory

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy klinicznej [6]. Przy doborze komparatorów kierowano się wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych [7]. Aktualnie stosowane interwencje w populacji docelowej to SCIg i IVIg finansowane w ramach programu lekowego. Dodatkowo rozważono w analizie również SCIg i IVIg stosowane w leczeniu szpitalnym (w ramach JGP) – jako porównanie uzupełniające (proces wprowadzania regulacji prawnych związanych z przeniesieniem świadczenia podania immunoglobulin pacjentom PNO z systemu JGP do programu lekowego nie został jeszcze zakończony).

W ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO dostępnych jest obecnie 5 preparatów immunoglobulin: do podawania dożylnego: Kiovig, Gammagard S/D, Privigen i Ig VENA oraz do podawania podskórnego: Subcuvia.

W analizie w zakresie leczenia szpitalnego nie rozróżniono poszczególnych preparatów Ig stanowiących komparatory dla uwzględnionych interwencji. Stosowanie Ig w ramach leczenia szpitalnego (w systemie JGP) powoduje, iż płatnik publiczny ponosi stałe koszty niezależnie od rodzaju preparatów zakupywanych przez świadczeniodawców.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej [6].

Zgodnie z aktualnym stanem prawnym płatnik publiczny ponosi całkowite koszty prowadzenia terapii pacjentów z PNO z zastosowaniem immunoglobulin. Od początku września 2014 roku terapia dorosłych z PNO finansowa jest w ramach programu lekowego [14]. Finansowanie w ramach programu lekowego odbywa się w obrębie dwóch grup limitowych różniących preparaty Ig ze względu na drogi podania (SCIg – preparaty podawane podskórnie, IVIg – preparaty podawane dożylnie). Sposób realizacji świadczeń w tym programie opisany został w odpowiednim zarządzeniu Prezesa NFZ [3].

Do końca sierpnia terapia z zastosowaniem immunoglobulin u pacjentów dorosłych z PNO realizowana była w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie i katalog świadczeń do sumowania). Zmiana regulacji prawnych w tym zakresie – ostateczne wyłączenie podania immunoglobulin pacjentom z PNO z zakresu świadczeń rozliczanych w systemie JGP jest obecnie na etapie projektu (projekt zarządzenia Prezesa NFZ z 4 listopada [5]). W odniesieniu do zapisów Ustawy Refundacyjnej [4] należy jednak przypuszczać, że po wprowadzeniu programu lekowego, świadczenia w tym programie będą jedyną dopuszczalną formą finansowania terapii z zastosowaniem immunoglobulin u pacjentów dorosłych. Zapisy Ustawy (Art. 2 Pkt 18), wskazują, że substancja czynna technologii lekowej w programie lekowym nie może być składową innych świadczeń gwarantowanych. Pomimo wskazanej interpretacji, przez wzgląd na fakt, że zakres świadczenia podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego – przez wyłączenie z niego podań dla pacjentów dorosłych z PNO – nie został dotychczas formalnie zmieniony, w analizie przeprowadzono dodatkowe porównanie preparatu HyQvia z immunoglobulinami rozliczanymi według zasad właściwych leczeniu szpitalnemu.

Wnioski z analizy klinicznej [6] sugerują, że fSCIg, SCIg i IVIg można traktować jako równoważne pod względem efektywności leczenia. W szczególności brak jest możliwości wskazania – na podstawie oceny statystycznej wyników skuteczności i bezpieczeństwa – lepszego spośród trzech rozważanych sposobów podawania Ig. Warto przy tym zwrócić uwagę, że choć dostępne dane kliniczne nie pozwalają na jednoznaczne wartościowanie poszczególnych interwencji, w badaniach preferencji pacjentów widoczna jest zdecydowana przewaga fSCIg nad komparatorami: po okresie stosowania fSCIg 83% pacjentów, preferowało kontynuację leczenia fSCIg nad IVIg lub SCIg [6].

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniach uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej jest jakość życia pacjentów z PNO leczonych Ig. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej pacjenci stosujący SCIg w warunkach domowych mają wyższą jakość życia od pacjentów leczonych IVIg w warunkach szpitalnych. W związku z takimi wynikami badań klinicznych rozważano przeprowadzenie oceny w formie analizy kosztów-użyteczności, pomimo braku możliwości wykazania w analizie klinicznej istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania

preparatów Ig o różnych drogach podania. Zgodnie z wytycznymi AOTM analizę kosztów-użyteczności powinno się stosować, gdy:

- zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii,
- porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie.

Stosowanie fSCIg, SCIg i IVIg związane jest z uzyskiwaniem tego samego typu efektów zdrowotnych, w związku z tym przeprowadzenie w przypadku porównania tych trzech interwencji w formie analizy kosztów-użyteczności byłoby uzasadnione wyłącznie w przypadku spełnienia pierwszego z wymienionych powyżej warunków. W kontekście faktu, że komfort pacjenta jest kluczowym obszarem, na którym można wskazać przewagę fSCIg nad IVIg i SCIg, może się wydawać, że wskazany warunek dotyczący jakości życia jest spełniony. Jednakże, należy tu zwrócić uwagę, że w wytycznych AOTM wyraźnie zaznaczono, iż jakość życia uwzględniana w analizach kosztów-użyteczności powinna odzwierciedlać stan zdrowia pacjentów. Jakość życia w tym kontekście rozumiana jest jako czynnik, który może być – dzięki wskazaniu na konkretne stany zdrowia, w jakich znajdują się pacjenci – przełożona na użyteczność stanów zdrowia (skwantyfikowanie stanu pacjenta na skali, w której 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 – zgon). Jednakże – w oparciu o dostępne dane – nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, że forma podania preparatów Ig ma wpływ na stan zdrowia pacjentów z PNO, a tym samym - na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Realne korzyści ze stosowania fSCIg lub szerzej – Ig w warunkach domowych – trudno jest wiarygodnie umieścić na skali użyteczności stanów zdrowia. Choć ogólna jakość życia pacjentów, wygoda stosowania leku i komfort prowadzenia terapii są kluczowe w przypadku ocenianej interwencji, to brak jest danych, umożliwiających przełożenie tych ogólnych parametrów jakości życia na jakość życia zależną od zdrowia i wreszcie – na użyteczność. Z tego powodu nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w oparciu o dostępne dane o preferencjach pacjentów i podstawową ocenę wygody prowadzenia terapii (częstość i czas iniekcji) pominięcie ewentualnych różnic w zakresie jakości życia zależnej od zdrowia jest rozwiązaniem konserwatywnym. Można oczekiwać, że jeśli te różnice istnieją (na poziomie widocznym w skali użyteczności stanów zdrowia), to wskazują ona na przewagę terapii fSCIg.

Ze względu na fakt, że skuteczność uwzględnionych w analizie interwencji jest porównywalna, wyznaczenie w analizie wskaźników dotyczących długości życia lub długości życia skorygowanej jakością nie prowadziłyby do zmiany wniosku w analizie – uzyskane wyniki w zakresie lat życia lub lat życia skorygowanych jakością byłyby równe, niezależnie od uwzględnionego rodzaju leczenia.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów z uwagi na brak zasadniczych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi interwencjami. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone roczne koszty terapii. W przypadku analizy minimalizacji kosztów, oceniana terapia jest interwencją opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika są ujemne.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli z pierwotnym niedoborem odporności wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin.

2.3. Stan aktualny

Obecnie leczenie pacjentów z PNO wymagających zastosowania terapii substytucyjnej za pomocą Ig finansowane jest w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia. Dostępne są dwie formy finansowania Ig w terapii PNO w Polsce:

- w przypadku dzieci - w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” [2]
- w przypadku dorosłych - w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dorosłych”. W ramach tego programu możliwe jest obecnie 5 preparatów immunoglobulin: Kiovig®, Gammagard S/D®, Privigen®, Ig VENA® i Subcuvia®).

Do sierpnia 2014 roku refundacja immunoglobulin u pacjentów dorosłych realizowana była w ramach leczenia szpitalnego w obrębie świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* [15].

Do programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” kwalifikowane są dzieci (tj. pacjenci w wieku poniżej 18 lat) z rozpoznaniem PNO (według definicji WHO [16]) po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń odporności i stwierdzeniu stężenia IgG poniżej 400 mg/dl w surowicy krwi pacjenta. Głównym celem leczenia w ramach programu jest znormalizowanie poziomu tego wskaźnika.

Do programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych” kwalifikowane są osoby dorosłe z rozpoznaniem PNO (zgodnie z obowiązującymi kryteriami) po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń odporności i stwierdzeniu stężenia IgG poniżej dolnej granicy

normy dla wieku. Kryterium stężenia IgG nie dotyczy pacjentów z rozpoznaniem wybiórczy niedobór podklas immunoglobulin G (IgG) – kod ICD10 D80.3 oraz pacjentów z niedoborem przeciwciał ze stężeniem immunoglobulin zbliżonym do normy lub z hiperimmunoglobulinemią – kod ICD10 D80.6

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* obejmuje pacjentów ze wskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” [15]. W projekcie zarządzenia Prezesa NFZ z 4 listopada zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [5], w charakterystyce tego świadczenia umieszczony został zapis, że wyłączenie możliwości rozliczenia tego produktu obejmuje zarówno dzieci, jak i dorosłych leczonych w ramach programów lekowych leczenia pierwotnych niedoborów odporności.

W nawiązaniu do wskazanych regulacji, należy zwrócić uwagę, że w odniesieniu do populacji docelowej jednoznaczne określenie aktualnego stanu dostępności i finansowania immunoglobulin jest obecnie utrudnione. Od początku września 2014 roku terapia dorosłych z PNO dostępna jest formalnie w ramach programu lekowego [14]. Sposób finansowania świadczeń w tym programie określony jednak został właściwym zarządzeniem Prezesa NFZ dopiero 20 listopada [3]. 4 listopada 2014 opublikowany został ponadto projekt zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, w którym wyklucza się możliwość rozliczania podania immunoglobulin w ramach systemu JGP pacjentom dorosłym z PNO leczonym w ramach programu lekowego (do 26 listopada można zgłaszać uwagi do tego projektu) [5]. Dzięki publikacji wymienionego projektu wskazany został jednoznacznie kierunek, w jakim przeprowadzane będą niezbędne regulacje dotyczące finansowania immunoglobulin, tj. przeniesienie Ig stosowanych u pacjentów z PNO z systemu JGP do programu lekowego, jednak obowiązujący uprzednio sposób rozliczeń nie został dotychczas formalnie zmieniony w pełnym zakresie. Obecnie, tj. w sytuacji, gdy najprawdopodobniej dopiero trwa zawieranie umów dotyczące realizacji programu leczenia PNO u pacjentów dorosłych pomiędzy świadczeniodawcami a płatnikiem publicznym, świadczenia podania immunoglobulin są przypuszczalnie jeszcze rozliczane w ramach systemu JGP.

W ramach programów lekowych Ig mogą być podawane przez wlew dożylny (IVIg) w warunkach szpitalnych bądź w formie podskórnej (SCIg) w warunkach domowych. W ramach świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* Ig mogą być podawane wyłącznie w warunkach szpitalnych.

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 21 marca 2014 r. (najnowsze dostępne dane) przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Status dostępności opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [17]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w programach lekowych dla pacjentów z PNO	
			Program dla dzieci	Program dla dorosłych
IVIg				
Kiovig	Baxter	Rp.	✓	✓
Flebogamma DIF	Grifols	Rp.	✓	-
Gammagard S/D	Baxter	Rp.	✓	✓
Gamunex 10%	Talecris Biotherapeutics (obecnie Grifols)	Rp.	-	-
Ig Vena	Kedrion	Rp.	✓	✓
Intratect	Biotest Pharma	Rp.	-	-
Octagam	Octapharma	Rp.	✓	-
Pentaglobin	Biotest Pharma	Rp.	-	-
Privigen	CSL Behring	Rp.	✓	✓
Sandoglobulin P	Imed Poland	Rp.	✓	-
SCIg				
Subcuvia	Baxter	Rp.	✓	✓
Gammanorm	Octapharma	Rp.	✓	-
Hizentra	CSL Behring	Rp.	✓	-
Vivaglobin	CSL Behring	Rp.	-	-
fSCIg				
HyQvia	Baxter	RPZ		

PL – refundacja w ramach programu lekowego; LSz – refundacja w ramach leczenia szpitalnego,

W ramach programów lekowych Ig finansowane są w obrębie dwóch grup limitowych: 1066.0 – *Immunoglobulinum humanum* oraz 1066.1 – *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*, dla których wysokość limitu finansowania określa Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) [2].

2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania terapii z zastosowaniem preparatu HyQvia z immunoglobulinami typu IVIG i SCIg finansowanymi w ramach programu lekowego oraz leczeniem preparatami SCIg i IVIg w ramach leczenia szpitalnego (analiza dodatkowa).

Porównanie z leczeniem szpitalnym należy traktować jako porównanie uzupełniające, świadczenia tego typu najprawdopodobniej nie są już obecnie lub w krótkim czasie przestaną być praktyką w terapii pacjentów z PNO.

Tabela 3.
Zestawienie porównań przeprowadzonych w ramach analizy

Interwencja oceniana			Komparator		
Preparat	Miejsce podania	Finansowanie	Preparat	Miejsce podania	Finansowanie
			Subcuvia	Dom pacjenta	Program lekowy
HyQvia	Dom pacjenta	Program lekowy	Kiovig [®] , Gammagard S/D [®] , Privigen [®] , Ig VENA [®]	Szpital	Program lekowy
			SCIg (ogółem)	Szpital	Leczenie szpitalne
			IVIg (ogółem)	Szpital	Leczenie szpitalne

a) wszystkie preparaty dostępne w ramach leczenia szpitalnego

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedycejskich oraz kosztów pośrednich. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [7].

W analizie nie uwzględniono kosztów zestawów do podania podskórnego, ponieważ koszty te nie są ponoszone przez płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano procedury / świadczenia w ramach którego możliwe byłoby rozliczenie tych kosztów. Zestawy do podań podskórnych preparatu Subcuvia dostarczane są świadczeniodawcom bezpłatnie przez firmę Baxter[®], identyczne rozwiązanie – zastosowane zostanie w przypadku preparatu HyQvia[®]. Koszty zestawów do podawania immunoglobulin zestawione zostały w celach poglądowych w rozdziale. Koszty te nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnych lat terapii.

Leczenie PNO za pomocą Ig jest terapią substytucyjną, prowadzoną dożywotnio. W analizie rozpatrzono wyłącznie koszty rocznej terapii, jako że dla każdego kolejnego roku leczenia będą one identyczne. Jedyna różnica występuje w pierwszym roku, kiedy to pacjent musi odbyć szkolenie dotyczące samodzielnego stosowania (w przypadku leczenia fSCiG lub SCiG w warunkach

domowych) oraz zostać zakwalifikowanym do leczenia. Wyniki analizy przedstawiono zatem osobno dla pierwszego roku terapii i dowolnego kolejnego roku leczenia.

Uzyskane wyniki analizy przy założonym horyzoncie czasowym pozwalają na ocenę różnic między kosztami ocenianych technologii medycznych. W związku z powyższym, pod tym względem założony w analizie ekonomicznej horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTM.

2.7. Efekty zdrowotne

Ze względu na fakt, że w analizie klinicznej [6] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fSCIg a IVIg i SCIg w zakresie kluczowych parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. W konsekwencji nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.

2.8. Kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich związanych z leczeniem PNO. Zgodnie z wytycznymi AOTM [7] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyceńskie oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej, perspektywa płatnika obejmuje bowiem jedynie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na opiekę zdrowotną, a perspektywa pacjentów zastosowana w tej analizie dotyczy kosztów leków i innych wyrobów medycznych ponoszonych w przypadku współpłacenia.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig,
- koszty monitorowania terapii Ig,
- koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii fSCIg lub SCIg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków),

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Wyniki analizy klinicznej nie pozwalają na wskazanie istotnych statystycznie różnic w zakresie ich efektywności oraz bezpieczeństwa w aspekcie częstości występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. W związku z tym przyjęto, że wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.

2.9. Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego analizy (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania.

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- masy ciała pacjentów z populacji docelowej:
 - średnia masa ciała dorosłych pacjentów z PNO (scenariusz 0),
 - średnia masa ciała dorosłych pacjentów z PNO jak dla grupy wiekowej o najniższej masie ciała (scenariusz 1b),
 - średnia masa ciała dorosłych pacjentów z PNO jak dla grupy wiekowej o najwyższej masie ciała (scenariusz 1c),
 - wpływ wzrostu masy ciała pacjenta o 1 kg (scenariusz 1a);
- dawkowania Ig:
 - na podstawie badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej (scenariusz 0),
 - wartość minimalna z uwzględnionych badań (scenariusz 2a);
 - wartość maksymalna z uwzględnionych badań (scenariusz 2b)
 - na podstawie badania Ochs 2006 [18] (scenariusz 2c),
 - na podstawie badania Thepot 2010 [19] (scenariusz 2d);
 - dawka fSClg o 8% większa niż dawka IVlg – na podstawie badania Wasserman 2012 [9]

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Dawkowanie immunoglobulin zależne jest od masy ciała pacjentów. Sposób uzyskania omawianego parametru wraz z uzasadnieniem wartości uwzględnionych w analizie wrażliwości został w sposób szczegółowy opisany w dokumencie analizy finansowej [20]. Z uwagi na brak danych dotyczących masy ciała dorosłych z PNO w analizie finansowej przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta z PNO jest równa średniej masie ciała osoby będącej w tym samym wieku z populacji ogólnej w Polsce. Średnią masę ciała osób w Polsce oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego. Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaną wartością, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia związane ze wzrostem masy ciała pacjentów z PNO o 1 kg. Ponadto rozważono wariant minimalny i maksymalny, w którym przyjęto, że średnia jest równa odpowiednio najniższej i najwyższej z wartości właściwych dla poszczególnych grup wiekowych.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w dokumencie analizy finansowej [20]. Wartości parametrów zastosowane w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Średnia masa ciała dorosłych z PNO uwzględniona w analizie

Wiek	Masa ciała
Średnia masa ciała (analiza podstawowa)	72,97 kg
Zmiana o 1 kg (scenariusz 1a)	73,97 kg
Wartość minimalna (scenariusz 1b)	63,60 kg
Wartość maksymalna (scenariusz 1c)	75,85 kg

3.2. Dawkowanie

W celu określenia realnego zużycia zasobów w przyjętym horyzoncie czasowym należy określić wielkość dawki jednorazowej oraz częstość podania Ig. Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego [2] oraz charakterystykami produktów leczniczych [10–13], przyjęto że podanie SCIg następuje raz na tydzień, natomiast podanie fSCIg i IVIg raz na cztery tygodnie, co daje odpowiednio 52 i 13 podań rocznie. Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Podanie immunoglobulin

Droga podania	Liczba podań rocznie
fSCIg	13
SCIg	52
IVIg	13

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych” [2] a także zaleceniami zawartymi w ChPL dla ocenianych preparatów Ig, terapia z zastosowaniem tych leków rozpoczyna się od podania dawki początkowej stosowanej aż do uzyskania poziomu IgG w wysokości co najmniej 5-6 g/l. Następnie leczenie jest kontynuowane za pomocą indywidualnie dobranej dawki leku ustalonej w zależności od odpowiedzi na terapię, wyników odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz stanu klinicznego pacjenta. Wielkość pojedynczej dawki leku uzależniona jest od masy ciała pacjenta.

Zgodnie z zapisami programu lekowego dawka początkowa Ig do podania dożylnego (IVIg) wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała i jest podawana co 2-4 tygodnie. Wielkość dawki podtrzymującej wynosi co najmniej 0,2 g/kg masy ciała i podawana jest co 3-6 tygodni. Dawka początkowa Ig do podania podskórnego (SCIg) określona w przytoczonym dokumencie wynosi co najmniej 0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia. Dawki podtrzymujące podawane są w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę wielkości co najmniej 0,2 g/kg masy ciała. Dawkowanie fSCIg w projekcie rozszerzenia programu lekowego określone zostało zgodnie z ChPL HyQvia tj. na poziomie 0,4-0,8 g/kg masy ciała/miesiąc.

Z uwagi na sposób określenia schematów dawkowania Ig w populacji pacjentów z PNO, ściśle uzależnionych od stanu zdrowia i cech charakterystycznych pacjentów, dawkowanie Ig w analizie zostało określone na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej [6]. Odnaleziono dane pozwalające na wyznaczenie rzeczywistej dawki Ig liczonej w gramach na kilogram masy ciała na jedno podanie. Na podstawie odnalezionych danych można stwierdzić, że skumulowana dawka miesięczna (zakładając w miesiącu cztery podania SCIg i jedno IVIg – brak danych o dawce fSCIg) jest bardzo zbliżona, a różnica wynikać może z różnych źródeł danych włączonych do obliczeń dla każdej z terapii. Wartości te są zgodne z charakterystykami produktów leczniczych oraz aktualnym programem lekowym. W tabeli poniżej zaprezentowano odnalezione dane.

Tabela 6.
Dawkowanie immunoglobulin

Badanie	IVIg		SCIg	
	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]
Bezrodnik 2013 [21]	13	0,556	13	0,139
Gaspar 1998 [22]	x	x	26	0,160
Jolles 2011 [23]	24	0,526	19	0,107

Badanie	IVIg		SCIg	
	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]
Ochs 2006 [18]	65	0,464	65	0,158
Shapiro 2013 [24]	60	0,610	213	0,141
Chapel 2000 [25]	27	0,557	30	0,147
Wasserman 2011 [26]	49	0,604	x	x
Pac 2005 [27]	15	0,400	15	0,098
Thepot 2010 [19]	60	0,604	60	0,108
Kanegane 2014 [28]	24	0,309	24	0,088

a) Dawki przy założeniu podawania IVIg raz na 4 tygodnie oraz SCIg raz w tygodniu

Większość odnalezionych badań zostało przeprowadzonych na pacjentach w wieku poniżej 18 lat bądź bez wyróżniania grup wiekowych. Tylko jedno spośród odnalezionych badań (Chapel 2000 [25]) zostało przeprowadzone wyłącznie na dorosłych. Jednak na podstawie odnalezionych badań można stwierdzić, że dawkowanie w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie różni się pomiędzy dorosłymi a dziećmi.

W analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące dawkowania wyznaczone jako średnia ważona liczebnościami populacji z wszystkich badań. Średnią dawkę skumulowaną na 4 tygodnie wyznaczono łącznie dla SCIg i IVIg. Postępowanie to jest zgodne z europejską literaturą [29], która mówi o równej miesięcznej dawce dla SCIg i IVIg. Następnie z tak wyznaczonej miesięcznej dawki obliczono dawkę na podanie zgodnie z liczbą podań zaprezentowaną powyżej. W analizie wrażliwości (scenariusze 2a i 2b) zastosowano wartości skrajne z odnalezionych badań w celu określenia maksymalnego wpływu dawkowania na wyniki niniejszej analizy. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono również dane z badań, w których zaobserwowano największe różnice w dawkowaniu pomiędzy IVIg i SCIg. W badaniu Ochs 2006 [18] łączna miesięczna dawka SCIg jest o 37% większa, niż dawka IVIg – efekt ten uwzględniono w scenariuszu 2c analizy wrażliwości. W obliczeniach tego scenariusza uwzględniono bezpośrednie wartości dawki z badania Ochs 2006, a nie zmianę procentową dawki względem wartości z analizy podstawowej, ponieważ uwzględnienie procentowej zmiany wielkości dawki zastosowanej do wartości dawki IVIg z analizy podstawowej prowadziło do znacznego zwiększenia dawki SCIg (uzyskano wartość, która przewyższała raportowaną maksymalną dawkę SCIg o prawie 20%). Z drugiej strony, w badaniu Thepot 2010 [19] badano wpływ obniżenia dawki SCIg o 28% względem dawki IVIg. Wielkości dawek raportowane w tym badaniu uwzględniono w scenariuszu 2d analizy wrażliwości.

Zgodnie z zapisami z charakterystyki produktu leczniczego HyQvia, u pacjentów, którzy uprzednio stosowali IVIg lub SCIg, należy rozpocząć leczenie fSCIg w dawkach identycznych z dawkami stosowanych uprzednio preparatów (stała skumulowana dawka miesięczna/tygodniowa itp.). W związku z powyższym, przyjęto w analizie, że dawka fSCIg jest taka sama, jak dawka IVIg. Jednocześnie, w badaniu klinicznym porównującym fSCIg i IVIg (Wasserman 2012 [9]) wskazano, że dawka fSCIg była średnio o 8% większa niż dawka IVIg – w kontekście opisanych powyżej sytuacji, w

kórych badania porównujące IVIg i SCIG wskazywały na znacznie większe różnice średnich dawek – zależność ta nie powinna być odbierana jako ścisła relacja dawek oby typów immunoglobulin. Wpływ założenia, że dawka fSCIG jest o 8% wyższa od dawki IVIg testowany był w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości wykorzystane w analizie.

Tabela 7.
Dawkowanie immunoglobulin

Scenariusz	Dawka jednorazowa IVIg [g/kg]	Dawka jednorazowa SCIG [g/kg]	Dawka jednorazowa fSCIG = dawka IVIG [g/kg]
Analiza podstawowa	0,539	0,135	0,539
Scenariusz 2a	0,309	0,088	0,334
Scenariusz 2b	0,610	0,160	0,659
Scenariusz 2c	0,464	0,158	0,502
Scenariusz 2d	0,604	0,108	0,652
Scenariusz 2e	0,539	0,135	0,582

3.3. Koszty

3.3.1. Koszty leków

Ludzkie immunoglobuliny w terapii pierwotnych niedoborów odporności finansowane są w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia.

Finansowanie terapii u pacjentów dorosłych od września 2014 roku realizowane jest w ramach programu lekowego [14], przy czym – w związku z faktem, że odpowiednie regulacje dotyczące wyłączenia podania immunoglobulin w populacji docelowej są dotychczas w fazie projektu (projekt zarządzenia Prezesa NFZ z 4 listopada 2014 r. [5], potencjalnie istnieje również możliwość prowadzenia terapii w ramach leczenia szpitalnego (Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami, podanie w ramach świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* [15]).

3.3.1.1. Immunoglobuliny finansowane w ramach programu lekowego

Ceny ocenianych preparatów

Cena preparat HyQvia uzyskana została od Producenta. Również ceny preparatów Subcuvia, Kiovig i Gammagard S/D uzyskane zostały bezpośrednio od Producenta. Różnią się one od aktualnych cen

hurtowych brutto prezentowanych na wykazie leków refundowanych. Związane jest z tym, że na wykazie prezentowane są ceny maksymalne, po jakich świadczeniodawca może zakupić dany preparat [30]. W praktyce marża hurtowa może być niższa niż 5% - np. w sytuacji, gdy lek dostarczany jest bezpośrednio do szpitali z pominięciem hurtowni. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od firmy Baxter Polska uwzględnione ceny brutto preparatów zawierają ewentualne marże hurtowe.

Dla pozostałych preparatów w programie: Privigen i Ig VENA przyjęto w obliczeniach ceny leków z obowiązującego Obwieszczenia MZ [2].

Obliczenia w analizie przeprowadzane były w dwóch wariantach – z zachowaniem cen z Obwieszczenia MZ [2] dla wszystkich preparatów oraz w wariantcie, w którym – zgodnie z przekazanymi przez producenta informacjami, preparaty HyQvia, Subcuvia, Kiovig i Gammagard S/D dostarczane będą do świadczeniodawców bez naliczania marży hurtowej.

Z uwagi na stałe koszty jednostki leku dla ocenianych w analizie preparatów, bez względu na wielkość opakowania, wyniki niniejszej analizy zostały przedstawione bez wyróżniania poszczególnych opakowań tych preparatów.

Z uwagi na sposób dawkowania analizowanych preparatów, w którym wielkość dawki uzależniona jest od masy ciała pacjenta, możliwe jest, iż część leku nie jest wykorzystana. Należy jednak zwrócić uwagę na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów. Taka sytuacja pozwala na optymalny dobór opakowań stosowanego leku ograniczający do minimum konieczność utylizacji niewykorzystanej części leku. W związku z tym w niniejszej analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku.

Tabela 8.
Ceny jednostkowe interwencji ocenianych

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto		Limit – obw.	Koszt NFZ		Gramy w opakowaniu	Koszt za 1 g - NFZ	
	Dane producenta	Obw.		Dane producenta	Obw.		Dane producenta	Obw.
HyQvia								
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml	573,75 zł	602,44 zł	602,44 zł	573,75	602,44 zł	2,5	229,50 zł	240,976 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml	1 147,50 zł	1 204,88 zł	1 204,88 zł	1 147,50 zł	1 204,88 zł	5	229,50 zł	240,976 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml	2 295,00 zł	2 409,75 zł	2 409,75 zł	2 295,00 zł	2 409,75 zł	10	229,50 zł	240,976 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml	4 590,00 zł	4 819,50 zł	4 819,50 zł	4 590,00 zł	4 819,50 zł	20	229,50 zł	240,976 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml	6 885,00 zł	7 229,25 zł	7 229,25 zł	6 885,00 zł	7 229,25 zł	30	229,50 zł	240,976 zł
Kiovig®								
Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g	205,20 zł	215,46 zł	170,10 zł	170,10 zł	170,10 zł	1	170,10 zł	170,10 zł
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	513,00 zł	538,65 zł	425,25 zł	425,25 zł	425,25 zł	2,5	170,10 zł	170,10 zł
Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g	1 026,00 zł	1077,30 zł	850,50 zł	850,50 zł	850,50 zł	5	170,10 zł	170,10 zł
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	2 052,00 zł	2154,60 zł	1 701,00 zł	1 701,00 zł	1 701,00 zł	10	170,10 zł	170,10 zł
Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g	4 104,00 zł	4309,20 zł	3 402,00 zł	3 402,00 zł	3 402,00 zł	20	170,10 zł	170,10 zł
Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g	6 156,00 zł	5463,80 zł	5 103,00 zł	5 103,00 zł	5 103,00 zł	30	170,10 zł	170,10 zł
Gammagard S/D®								
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 g	1 150,20	1 207,71	850,50 zł	850,50 zł	850,50 zł	5	170,10 zł	170,10 zł
Subcuvia®								
Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml	367,20 zł	385,60 zł	385,56 zł	367,20 zł	385,56 zł	1,6	229,50 zł	240,976 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto		Limit – obw.	Koszt NFZ		Gramy w opakowaniu	Koszt za 1 g - NFZ	
	Dane producenta	Obw.		Dane producenta	Obw.		Dane producenta	Obw.
Privigen								
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	-	1077,30 zł	850,50 zł	850,50 zł	850,50 zł	5	170,10 zł	170,10 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	-	2154,60 zł	1701,00 zł	1701,00 zł	1701,00 zł	10	170,10 zł	170,10 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	-	4309,20 zł	3402,00 zł	3402,00 zł	3402,00 zł	20	170,10 zł	170,10 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	-	538,65 zł	425,25 zł	425,25 zł	425,25 zł	2,5	170,10 zł	170,10 zł
Ig VENA								
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml + zest. do infuzji	-	425,25 zł	425,25 zł	425,25 zł	850,50 zł	2,5	170,10 zł	170,10 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml + zest. do infuzji	-	850,50 zł	850,50 zł	850,50 zł	1701,00 zł	5	170,10 zł	170,10 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml + zest. do infuzji	-	1701,00 zł	1701,00 zł	1701,00 zł	3402,00 zł	10	170,10 zł	170,10 zł

Obw.=Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 22 października 2014 roku

Grupa limitowa

Finansowanie immunoglobulin odbywa się w obecnie w obrębie dwóch grup limitowych zawierających preparaty z tą samą drogą podania [2]:

- 1066.0, Immunoglobulinum humanum – preparaty IVIg,
- 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum – preparaty SCIg.

We wniosku o refundację dla preparatu HyQvia wskazuje się, że preparat ten mógłby być włączony do grupy 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum, ze względu na tę samą drogę podania (por rozdz. 1.5).

3.3.1.2. Immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego

Przed uruchomieniem programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO finansowanie immunoglobulin w tej populacji mogło odbywać się wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego. Zapisy regulujące tę formę rozliczania immunoglobulin nie zostały dotychczas zmienione, w związku z czym w analizie rozważono również sytuację, w której pacjenci korzystają z terapii na w ramach leczenia szpitalnego.

Świadczenie przypisane do podania Ig, znajduje się w katalogu świadczeń do sumowania. W poniższej tabeli zaprezentowano wycenę immunoglobulin właściwą dla tego typu finansowania. Wycena świadczenia związanego z podaniem pacjentowi immunoglobulin nie jest zależna od zastosowanego preparatu. W szczególności koszt 1 g leków ponoszony przez płatnika publicznego związany z leczeniem dorosłych z PNO z zastosowaniem immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego (w systemie JGP) jest taki sam niezależnie od drogi podania leku oraz od zastosowanego preparatu.

Tabela 9.
Wycena immunoglobulin stosowanych w ramach leczenia szpitalnego (system JGP)

Świadczenie	Kod	Wycena punktowa	Cena punktu	Wartość
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za 1 gram)	5.53.01.0001401	6 pkt	52,00 zł	312,00 zł

3.3.1.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leków uwzględnionych w obliczeniach niniejszej analizy. Na potrzeby niniejszego opracowania ceny preparatów przedstawiono w przeliczeniu na 1 g produktu leczniczego.

Tabela 10.
Koszty immunoglobulin uwzględnione w analizie

Droga podania / preparat		Koszt 1 g substancji –		Źródło/Uwagi
Immunoglobuliny finansowane w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO				
-	-	Limit refundacji - obwieszczenie	Limit refundacji: dane producenta	-
fSClg	HyQvia	229,50 zł	240,976 zł	Na podstawie informacji Producenta HyQvia, Subcuvia, Kiovig, Gammagard S/D, obwieszczenia MZ [2]
	Kiovig®	170,10 zł	170,10 zł	
	Gammagard S/D®	170,10 zł	170,10 zł	
	Privigen	170,10 zł	170,10 zł	
	Ig VENA	170,10 zł	170,10 zł	
SClg	Subcuvia®	229,50 zł	240,976 zł	
Immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego				
IVIg		312,00 zł		Na podstawie wyceny świadczenia <i>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin</i>
SClg				

W pliku obliczeniowym zamieszczono dodatkowo podsumowanie kosztów leczenia z zastosowaniem poszczególnych preparatów immunoglobulin – również niefinansowanych w ramach programu lekowego przy hipotetycznym założeniu, że byłyby one dostępne w programie lekowym (przy czym poza dopisaniem tych preparatów program lekowy nie uległby innym zmianom – por. rozdz. 14.1).

3.3.2. Koszty podania

Poza kosztami immunoglobulin na całkowity koszt terapii pacjentów z PNO składa się koszt związany z podaniem preparatów. Koszt ten różni się zarówno w zależności od formy finansowania terapii immunoglobulinami, jak i rodzaju preparatu (drogi podania). W poniższych rozdziałach przedstawiono koszty podania immunoglobulin uwzględnione w analizie.

3.3.2.1. Immunoglobuliny finansowane w ramach programu lekowego

Podawanie leków w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO – zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ regulującym sposób rozliczania świadczeń w tym programie może być rozliczone jednym z 3 dostępnych świadczeń, których wycena wynosi od 2 pkt. do 9 pkt. za osobodzień, co oznacza koszt od 104,00 zł do 468,00 zł. Omawiane świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych

Świadczenie	Kod	Wymiar	Wycena punktowa	Cena punktu	Wartość
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	1 osobodzień	9		468,00 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	1 osobodzień	9	52,00 zł	468,00 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	1 osobodzień	2		104,00 zł

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że wymagające hospitalizacji podanie immunoglobulin w ramach programu lekowego w przypadku dorosłych powinno być rozliczane świadczeniem *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu* lub *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wybór pomiędzy tymi dwoma świadczeniami nie ma wpływu koszty, z uwagi na identyczną wycenę świadczeń. Natomiast podanie immunoglobulin, które wymaga pomocy personelu medycznego bez konieczności hospitalizacji pacjenta może być rozliczone w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

Koszty podania dla rozważanych w analizie rodzajów immunoglobulin stosowanych w ramach programu lekowego przyjęto na podstawie wyceny rozważanych świadczeń oraz przy uwzględnieniu faktu, iż w przypadku podania we wlewie dożylnym wymagana jest hospitalizacja, natomiast w przypadku wstrzyknięcia podskórnego nie jest ona konieczna. Przyjęto założenie, że hospitalizacja pacjenta odbywa się wyłącznie w przypadku jej bezwzględnej konieczności.

W przypadku stosowania w ramach programu lekowego immunoglobulin podawanych podskórnie istnieje możliwość samodzielnego podawania leków przez pacjentów w warunkach domowych. Taki sposób administracji leków nie wiąże się z żadnymi kosztami dla płatnika publicznego, za wyjątkiem kosztów związanych z wydawaniem pacjentowi odpowiedniej ilości leków do domu oraz kosztów początkowych wizyt ambulatoryjnych związanych z nauką podania SCIg. W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, iż wydanie pacjentowi leków do domu następuje raz na 3 miesiące i odbywa się w ramach kolejnych wizyt diagnostycznych w ramach standardowego monitorowania leczenia, w związku z czym nie generuje dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, podanie SCIg w warunkach domowych musi zostać rozpoczęte w warunkach ambulatoryjnych według następującego schematu:

- pacjent odbywa 6 wizyt w odstępach jednodniowych,
- wizyty 1. i 2.: SCIg podaje personel medyczny,
- wizyty 3. i 4.: SCIg podaje personel medyczny we współpracy z pacjentem / opiekunami pacjenta,

- wizyty 5. i 6.: SCIg administruje samodzielnie pacjent / opiekunowie pacjenta pod nadzorem personelu medycznego.

Podobne reguły dotyczące podania fSCIg wpisane zostały do propozycji rozszerzonego programu lekowego.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto koszty odpowiadające wizycie ambulatoryjnej pacjenta w ramach programu lekowego dla pierwszych sześciu podań fSCIg / SCIg w warunkach domowych, natomiast zerowe koszty dla kolejnych podań fSCIg / SCIg.

3.3.2.2. Immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego (JGP)

W przypadku leczenia szpitalnego podanie leków w ramach świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* może być rozliczone przez jedno z następujących świadczeń:

- *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin,*
- *Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii.* [15]

Z uwagi na to, iż realizacja drugiego z wymienionych świadczeń odbywać się może wyłącznie w określonych oddziałach szpitalnych, prawdopodobnie zdecydowana większość podań immunoglobulin pacjentom w związku z leczeniem PNO następuje w połączeniu z hospitalizacją pierwszego rodzaju. Z uwagi na to w niniejszej analizie przyjęto koszty podania immunoglobulin finansowanych w ramach leczenia szpitalnego na podstawie wyceny świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin.*

Tabela 12.
Wycena podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego

Świadczenie	Kod	Wycena punktowa	Cena punktu	Wartość
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5.52.01.0001464	5 pkt	52,00 zł	260,00 zł

W analizie w przypadku immunoglobulin finansowanych w ramach leczenia szpitalnego przyjęto takie same koszty jednostkowe podania dla IVIg i SCIg. Podskórne podanie immunoglobuliny nie musi być związane z hospitalizacją, jednak stan prawny dla świadczenia podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego nie pozwala na rozliczenie podania immunoglobuliny u dorosłych z PNO w sposób inny niż przez naliczenie kosztów hospitalizacji.

Można przypuszczać, iż konieczność cotygodniowej wizyty w szpitalu w związku z podaniem immunoglobulin podskórnych jest argumentem za wyborem leków podawanych dożylnie, w przypadku których mamy do czynienia z rzadszymi wizytami pacjentów w szpitalu. Najpewniej w ramach leczenia szpitalnego rozliczanego w ramach JGP bardzo rzadko, jeżeli w ogóle, stosuje się podskórną formę

podawania immunoglobulin u dorosłych pacjentów z PNO. W niniejszej analizie rozważono taką możliwość, gdyż jest ona teoretycznie dopuszczalna zgodnie z zapisami dotyczącymi podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego.

3.3.2.3. Koszty zestawów do podawania immunoglobulin podskórnie

Poniżej przedstawione zostały koszty zestawów do podskórnego podawania immunoglobulin otrzymane od Zamawiającego. Koszty te nie są kosztami z perspektywy NFZ ani z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów ponieważ zestawy do podawania immunoglobulin przekazywane są nieodpłatnie przez producenta leków. Zestawienie to ma więc wyłącznie charakter poglądowy.

Zwraca uwagę fakt, że koszty zestawów do podawania immunoglobulin w przeliczeniu na 4 tygodnie są wyższe w przypadku preparatu Subcuvia niż koszty dla preparatu HyQvia.

Tabela 13.
Zestaw do podawania preparatu Subcuvia – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie

Produkt	Zużycie – 4 tygodnie	Cena netto/szt.	Łączny koszt
Strzykawka 3 częściową do pomp infuzyjnych 30 ml (typu luer- lock)	4	1,56 zł	6,24 zł
Igła z drenem typu „motylek” 0,5 x 15 mm x 30 cm 25 G	4	1,15 zł	4,60 zł
Przyrząd do bezigłowego preparatu z fiolki z filtrem 0,22 µm z możliwością dezynfekcji przed każdorazowym podłączeniem strzykawki	4	4,40 zł	17,60 zł
Gazik sterylny 5 x 5 cm pakowany pojedynczo (folia , papier	4	0,45 zł	1,80 zł
Opatrunek sterylny do kaniul, przezroczysty 6 x 7 cm	4	1,16 zł	4,64 zł
Gazik nasączony alkoholem do dezynfekcji skóry w miejscu wkłucia i ampułki przed pobraniem preparatu	4	0,07 zł	0,28 zł
Pojemnik plastikowy na zużyty sprzęt medyczny o pojemności 2 l z zamykanym otworem wrzutowym w pokrywie	1	1,40 zł	1,40 zł
Suma	-	-	36,56 zł

Tabela 14.
Zestaw do podawania preparatu HyQvia – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie

Produkt	Zużycie – 4 tygodnie	Cena netto/szt.	Łączny koszt
Strzykawka 3 częściową do pomp infuzyjnych 30 ml (typu luer- lock)	1	1,65 zł	1,65 zł
Strzykawka 3 częściową do pomp infuzyjnych 50/60 ml (typu luer -lock)	1	1,90 zł	1,90 zł
Igła Sterican 18G	1	0,15 zł	0,15 zł
Przyrząd do bezigłowego preparatu z fiolki z filtrem 0,22 µm z możliwością dezynfekcji przed każdorazowym podłączeniem strzykawki	1	3,15 zł	3,15 zł

Produkt	Zużycie – 4 tygodnie	Cena netto/szt.	Łączny koszt
HI-FLOW INFUSION SET - 24G 6MM	1	10,24 zł	10,24 zł
Gazik sterylny 5 x 5 cm pakowany pojedynczo (folia , papier)	1	0,45 zł	0,45 zł
Opatrunek sterylny do kaniul, przezroczysty 6 x 7 cm	1	1,16 zł	1,16 zł
Gazik nasączony alkoholem do dezynfekcji skóry w miejscu wkłucia i ampułki przed pobraniem preparatu	1	0,07 zł	0,07 zł
Pojemnik plastikowy na zużyty sprzęt medyczny o pojemności 2 l z zamykanym otworem w zutowym w pokrywie	1	1,40 zł	1,40 zł
Suma	-	-	20,17 zł

3.3.2.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów podania immunoglobulin w zależności od rodzaju finansowania preparatów oraz drogi podania, uwzględnionych w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 15.
Koszty podania immunoglobulin uwzględnione w analizie

Droga podania / preparat	Koszt podania	Źródło/Uwagi
Immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego		
IVIg	260 zł	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin</i>
SCIg		
Immunoglobuliny finansowane w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO		
IVIg	Kiovig®	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Hospitalizacja związana z wykonaniem programu oraz Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i>
	Gammagard S/D®	
	Privigen®	
	Ig VENA®	
fSCIg	HyQvia®	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, w przypadku fSCIg podawanego w warunkach domowych koszt naliczany wyłącznie dla pierwszych 6 podań leku</i>
		Dotyczy wyłącznie fSCIg podawanego w warunkach domowych, w przypadku podań leku od 7. włącznie
SCIg		Na podstawie wyceny świadczenia <i>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, w przypadku SCIg podawanego w warunkach domowych koszt naliczany wyłącznie dla pierwszych 6 podań leku</i>
	Subcuvia®	Dotyczy wyłącznie SCIg podawanego w warunkach domowych, w przypadku podań leku od 7. włącznie

3.3.3. Koszty kwalifikacji i monitorowania

W ramach kwalifikacji do programu lekowego pacjent poddawany jest szeregowi badań diagnostycznych, których lista znajduje się w odpowiednim dokumencie zawierającym opis programu. Zgodnie z wytycznymi leczenia PNO terapia z zastosowaniem przetoczeń immunoglobulin wymaga ponadto regularnego monitorowania [31–35]. Wycena świadczeń kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania w programie lekowym skierowanym do dorosłych pacjentów z PNO określona została na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ [3]. Zgodnie z tym zarządzeniem, wartość świadczeń realizowanych w związku z kwalifikacją pacjenta do terapii określona została na 6,25 pkt, natomiast wartość ryczałtowa za roczną diagnostykę pacjentów w programie: na 48,70 pkt. Wartości te oznaczają odpowiednio koszt 325 zł i 2 532,40 zł.

Tabela 16.
Koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia immunoglobulinami w programie lekowym oraz monitorowania w programie lekowym

Świadczenie	Kod	Wycena punktowa	Cena punktu	Wartość
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia pierwotnych niedoborów odporności	5.08.07.0000013	6,25 pkt	52,00 zł	325,00 zł
Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych	5.08.08.0000070	48,70 pkt	52,00 zł	2 532,40 zł

W analizie przyjęto, że po dołączeniu preparatu fSClg do programu lekowego wycena świadczeń nie ulegnie zmianie.

W analizie przyjmuje się, że w przypadku podań SClg i fSClg realizowanych w warunkach domowych, w ramach wizyt diagnostycznych realizowane jest również wydawanie pacjentom leków.

W związku z faktem, że analiza dotycząca rozliczania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego w zakresie JGP ma wyłącznie charakter uzupełniający dla oceny kosztów terapii w programie lekowym, w opracowaniu założono upraszczająco, że terapia rozliczana w ramach systemu JGP nie wiąże się z dodatkowymi kosztami w zakresie kwalifikacji do terapii i diagnostyki w jej trakcie (a świadczenia te realizowane w ramach procedur związanych z podaniem leków). W związku z tym, że dostępność ocenianej interwencji jest rozważana wyłącznie w ramach programu lekowego, pominięcie ewentualnych kosztów świadczeń rozliczanych w ramach systemu JGP jest rozwiązaniem konserwatywnym.

3.3.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z terapią Ig. W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach nie wykazano różnic pomiędzy fSClg, IVlg i

SCIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej w odnalezionych badaniach ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie [6]

Podanie podskórne wiąże się z wystąpieniem efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, takich jak rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania. Towarzyszą one znacznemu odsetkowi infuzji, mają jednak łagodny i przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość z nich, po zamianie terapii z IVIg na fSCIg lub SCIg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania. [6] Należy również zwrócić uwagę, że pacjenci preferowali stosowanie fSCIg nad SCIg [6]

W związku z powyższym odnalezione dane nie pozwalają na wiarygodne zróżnicowanie występowania poważnych działań niepożądanych w zależności od drogi podania (brak istotnych statystycznie różnic dla odpowiednich punktów końcowych w analizie klinicznej [6]). W przypadku mniej poważnych zdarzeń, koszty leczenia są niewielkie i wydają się być pomijalne z punktu widzenia niniejszej analizy. Z powyższych względów nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych w niniejszej analizie.



4. CHARAKTERYSTYKA ANALIZY

4.1. Założenia

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń niniejszej analizy:

Z uwagi na brak wykazanych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi interwencjami analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która, ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie, stanowi również wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- W analizie przeprowadzono następujące porównania:
 - fSCIg w ramach programu lekowego vs SCIg w ramach programu lekowego i w ramach leczenia szpitalnego,
 - fSCIg w ramach programu lekowego vs IVIg w ramach programu lekowego i w ramach leczenia szpitalnego
- Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym osobno dla pierwszego i kolejnych lat terapii z zastosowaniem Ig.
- Populację docelową analizy stanowią dorośli z pierwotnym niedoborem odporności wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin.
- W konsekwencji przyjętej metodyki analizy nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.
- W analizie zrezygnowano z uwzględnienia wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSCIg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.
- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:
 - koszty leków,
 - koszty podania leków,
 - koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig,
 - koszty monitorowania terapii Ig,
 - koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków).
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Na podstawie wyników analizy klinicznej nie

można wnioskować o różnicach pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa w aspekcie częstości występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. W związku z tym przyjęto, że wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.

- Ceny preparatów HyQvia, Subcuvia, Kiovig i Gammagard S/D uzyskano od Producenta.
- Cenę preparatów Ig w przypadku podania w ramach leczenia szpitalnego rozlicznego w ramach JGP uzyskano na podstawie wyceny świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin*. Przytoczona wycena nie jest zależna od rodzaju stosowanego preparatu.
- Koszty świadczeń w programie lekowym: podania leków, kwalifikacji do programu i diagnostyki w programie określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ [3].
- Koszty podania Ig w ramach leczenia szpitalnego określono na podstawie świadczeń aktualnie funkcjonujących w leczeniu szpitalnym (w systemie JGP) [15].

4.2. Opcje obliczeń

W pliku obliczeniowym niniejszej analizy umożliwiono przeprowadzenie szeregu kalkulacji, przy zastosowaniu wybranych wartości poszczególnych parametrów. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 17).

Tabela 17.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Opis	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych kosztów.
Ustawienia	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parametry	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Ustawienia</i> .
Wyniki podstawowe	Zestawienie wyników analizy podstawowej.
Wyniki dodatkowe	Zestawienie wyników dodatkowych obliczeń analizy.
Dane kosztowe	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Pozostałe dane	Zestawienie pozostałych danych źródłowych wykorzystanych w analizie, dotyczących schematu dawkowania leków oraz charakterystyki początkowej pacjentów.

Arkusz *Ustawienia*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 4 sekcje, odpowiadające kategoriom danych uwzględnionych w obliczeniach.

Parametry związane z terapią

W tej części prezentowane są parametry ogólne porównywanych terapii: komparatory w programie lekowym oraz określana jest liczba wizyt związanych z instruktażem przyjmowania SCIg lub fSCIg.

Parametry kosztowe

W części tej można określić cenę hurtową brutto za 1 gram Ig dla preparatu HyQvia i każdego z preparatów w programie lekowym.

Dla ocenianych preparatów możliwe jest określenie wysokości marży hurtowej. Na jej podstawie oraz podanej ceny hurtowej brutto wyznaczona zostaje cena zbytu netto dla każdego z preparatów wykorzystywana w obliczeniach dotyczących ceny progowej.

Sekcja ta umożliwia ponadto zdefiniowanie sposobu rozliczania podań immunoglobulin dla poszczególnych typów preparatów (podania rozliczane w ramach diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych lub w ramach hospitalizacji).

Parametry związane z dawkowaniem

Oprócz zaimplementowanych i przeprowadzonych w modelu analiz wrażliwości (scenariusze 1 i 2) umożliwiono użytkownikowi uwzględnienie dowolnego dawkowania fSCIg, IVIg i SCIg. Dawkowanie uzależnione jest od trzech parametrów i każdy z nich, po wybraniu opcji „Wartość użytkownika”, może zostać dowolnie zdefiniowany. Parametry możliwe do zmiany to: wielkość dawki jednorazowej na kilogram masy ciała liczonej w gramach, liczba podań w ciągu roku oraz masa ciała pacjenta.

Przeprowadź analizę

Ta część ustawień pozwala użytkownikowi na przejście do sekcji wynikowej pliku obliczeniowego. Opcja „Przeprowadź analizę podstawową” przeniesie użytkownika do sekcji wynikowej, w której zaprezentowano porównanie kosztów dla wybranych interwencji przy wybranych opcjach, natomiast opcja „Przeprowadź analizę dodatkową” przeniesie użytkownika do sekcji wynikowej, w której przedstawiono koszty wszystkich preparatów (używając domyślnych cen Ig) zgodnie z ustawionymi opcjami.

5. WYNIKI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla porównania finansowania fSClg z preparatami SClg i IVlg w leczeniu dorosłych z PNO z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania Ig w PNO, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego będą równe kosztom ponoszonym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

W analizie wyznaczono ponadto współczynniki kosztów-efektywności (CER, cost-effectiveness ratio) tj. iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wyrażonych jako liczba lat życia oraz ilorazy kosztów stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną wyrażonych jako liczba lat życia. Rok terapii oznacza w tym przypadku zarówno roczne koszty leczenia, jak i jeden rok życia (1 LY, *life-year*).

Obliczenia wyników ekonomicznych przeprowadzone zostały w dwóch wariantach – na podstawie cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia [2] oraz w wariacie z uwzględnieniem danych kosztowych otrzymanych od producenta, a więc z pominięciem marży hurtowej dla preparatów HyQvia, Subcuvia, Kiovig i Gammagard S/D.

W związku z tym, że w nawiązaniu do wyników analizy klinicznej, ocena opłacalności przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów i nie przeprowadzono w jej ramach modelowania lat życia skorygowanych o jakość nie było możliwe obliczenie wskazanych ilorazów z uwzględnieniem parametrów lat życia skorygowanych o jakość. Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, że w przypadku przyjętej w opracowaniu równej efektywności porównywanych terapii, ewentualne obliczenie odpowiednich współczynników z wykorzystaniem parametru lat życia skorygowanych o jakość w miejsce parametru lat życia sprowadza się wyłącznie do proporcjonalnego przeskalowania uzyskanych ilorazów, bez wpływu na ich uporządkowanie i określane w odniesieniu do nich ceny progowe.

W sytuacji identycznych wyników klinicznych (1 rok terapii = 1 rok życia) dla porównywanych interwencji ceny progowe wyznaczane tak, by całkowity koszt porównywanych interwencji był równy są równoznaczne z cenami progowymi wyznaczanymi w ten sposób, by dla analizowanej interwencji był nie wyższy od współczynników dla jej komparatorów.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy klinicznej. W oparciu o przedstawione wyniki analizy klinicznej przyjęto, że zasadnym jest przeprowadzenie niniejszej analizy jako analizy

minimalizacji kosztów. Dla głównych punktów końcowych nie zostały wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami, na podstawie zestawionych wyników można oczekiwać, że porównywane interwencje mają zbliżony profil skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 18.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSCiG i SCiG i SCiG vs IViG

Punkt końcowy	fSCiG vs IViG	SCiG vs IViG
Ciężkie infekcje	Podczas stosowania fSCiG oraz IViG osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta	We wszystkich badaniach osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta
Infekcje ogółem	Częstość infekcji ogółem na pacjenta / rok numerycznie niższa w grupie fSCiG niż IViG (2,97 vs 4,51; różnica: 1,54 infekcji na pacjenta / rok).	Wyniki badań RCT są niejednoznaczne. W większości badań nRCT częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCiG w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IViG. Różnica wynosiła od 1 do 4,8 infekcji na pacjenta w skali roku.
Poziom IgG [g/l]	Poziom IgG był porównywalny podczas terapii fSCiG oraz IViG: <12 lat: 9,95 vs 9,63 ≥12 lat: 10,7 vs 10,4	Wzrost poziomu IgG podczas terapii SCiG względem terapii IViG. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SCiG nad IViG (3 BAS), <i>non-inferiority</i> SCiG względem IViG (1 BAS), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (1 BAS) oraz brak istotnych statystycznie różnic przy istotnej statystycznie redukcji dawki Ig (1 BAS). W 1 badaniu (BAS) poziom Ig był porównywalny podczas stosowania SCiG oraz IViG.
Hospitalizacje	Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku była numerycznie niższa w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IViG (0,02 vs 0,06). Średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w ciągu roku wynosiła 0,00 oraz 0,03 w grupie fSCiG i IViG.	Hospitalizacje występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IViG i SCiG.
Nieobecność w szkole/pracy	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy była porównywalna w obu grupach (0,28 vs 0,23).	Nie obserwowano różnic pomiędzy IViG a SCiG w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, natomiast nieobecności ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SCiG niż IViG (1 BAS).
Preferencje pacjentów	83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSCiG.	Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 7 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.
Satysfakcja z leczenia	Pacjenci preferujący fSCiG wskazywali na ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).	W 1 badaniu nRCT 78% uczestników deklaroowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania. W innym badaniu nRCT istotnie statystycznie więcej uczestników z grupy SCiG deklaroowało satysfakcję z terapii oraz wygodę leczenia w porównaniu do grupy IViG. Z kolei w badaniach typu BAS odnotowano znamieny wzrost satysfakcji z terapii oraz jakości życia po zamianie terapii prowadzonej w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych na podanie domowe SCiG.
Bezpieczeństwo	Większość obserwowanych AE w trakcie terapii fSCiG miała charakter łagodny (69%) lub umiarkowany (30%). Układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IViG. Podczas stosowania fSCiG obserwowano reakcje miejscowe na podanie leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd.	SCiG i IViG są dobrze tolerowane. AE miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Niemniej mają one łagodny i przemijający charakter.

5.2. Porównanie kosztów terapii: fSClg vs SClg

W programie lekowym dla dorosłych pacjentów z PNO finansowany jest tylko 1 preparat SClg: Subcuvia® i do tego preparatu ograniczone zostało porównanie ze SClg w ramach programu lekowego. W przypadku leczenia szpitalnego rozliczanego w ramach JGP wyniki obliczeń są niezależne od stosowanego preparatu Ig. Wyniki porównania zaprezentowane zostały w poniższych

5.2.1. Pierwszy rok terapii

5.2.1.1. Dane kosztowe z Obwieszczenia MZ

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia i Subcuvia w programie lekowym są równe i wynoszą 126,69 tys. zł. W tej kwocie 123,21 tys. zł to koszt preparatów immunoglobulin.

Terapia SClg w warunkach leczenia szpitalnego (JGP) wiąże się z kosztem 173,04 tys. zł rocznie i jest droższa od leczenia preparatem HyQvia w warunkach programu lekowego – łącznie o 46,35 tys. zł rocznie.

Tabela 19.
Porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe z obwieszczenia MZ

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SClg (PL)	SClg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs Subcuvia (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs SClg (LSzp)
Koszty leku	123 206*	123 205*	159 519	0*	-36 313
Koszty podania	624	624	13 520	0	-12 896
Koszty kwalifikacji	325	325	0	0	325
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	126 687	126 687	173 039	0	-46 352

*minimalna różnica w kosztach wynika z minimalnych różnic w średnim koszcie Ig wynikającym z zaokrąglenia cen do pełnych groszy i różnic w wielkości opakowań, różnica obliczona w modelu wynosi 0,32 zł/rok

Współczynniki CER dla preparatu HyQvia i Subcuvia stosowanych w programie lekowym są identyczne i wynoszą 126,69 tys. zł. Współczynnik CER dla preparatu Subcuvia stosowanego w warunkach szpitalnych wynosi natomiast 173 039 zł.

Tabela 20.

Współczynniki CER dla porównania fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe z obwieszczenia MZ

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SClg (PL)	SClg (LSzp)
Koszty całkowite	126 687	126 687	173 039
Lata życia	1	1	1
CER	126 687	126 687	173 039

Przy założeniu marży hurtowej 5% dla preparatów HyQvia i Subcuvia cena progowa za 1g fSClg w porównaniu z preparatem SClg rozliczonym w warunkach programu lekowego to 212,50 zł. W porównaniu ze SClg rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, cena progowa dla 1g fSClg wynosi 292,45 zł. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 21.

Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe z obwieszczenia MZ

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SClg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 5%	212,50	292,45
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku	212,50	

5.2.1.2. Dane kosztowe producenta

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia i Subcuvia w programie lekowym są równe i wynoszą 120,82 tys. zł. W tej kwocie 117,34 tys. zł to koszt preparatów immunoglobulin.

Terapia SClg w warunkach leczenia szpitalnego (JGP) wiąże się z kosztem 173,04 tys. zł rocznie i jest droższa od leczenia preparatem HyQvia w warunkach programu lekowego – łącznie o 52,22 tys. zł rocznie.

Tabela 22.

Porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe producenta

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SClg (PL)	SClg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs Subcuvia (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs SClg (LSzp)
Koszty leku	117 338	117 338	159 519	0	-42 180
Koszty podania	624	624	13 520	0	-12 896
Koszty kwalifikacji	325	325	0	0	325
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	120 820	120 820	173 039	0	-52 219

Współczynniki CER dla preparatu HyQvia i Subcuvia stosowanych w programie lekowym są identyczne i wynoszą 120,82 tys. zł. Współczynnik CER dla preparatu Subcuvia stosowanego w warunkach szpitalnych wynosi natomiast 173 039 zł.

Tabela 23.
Współczynniki CER dla porównania fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe producenta

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SClg (PL)	SClg (LSzp)
Koszty całkowite	120 820	120 820	173 039
Lata życia	1	1	1
CER	120 820	120 820	173 039

Przy założeniu, że leki dostarczane będą bezpośrednio przez Producenta do szpitali (marża hurtowa = 0%), cena zbytu netto za 1 g immunoglobulin dla preparatu HyQvia, przy którym koszt stosowania ocenianego preparatu jest taki sam jak koszt stosowania preparatu Subcuvia to 212,50 zł (tj. identyczna z kosztem za 1 g przy proponowanych cenach preparaty HyQvia). W porównaniu ze SClg rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, cena progowa dla 1g fSClg wynosi odpowiednio 307,07 zł. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 24.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe producenta

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SClg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 0%	212,50	307,07
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku	212,50	

5.2.2. Kolejne lata terapii

5.2.2.1. Dane kosztowe z obwieszczenia

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia i Subcuvia w programie lekowym są równe i wynoszą 125,74 tys. zł. W tej kwocie 123,21 tys. zł to koszt preparatów immunoglobulin.

Terapia SClg w warunkach leczenia szpitalnego (JGP) wiąże się z kosztem 173,04 tys. zł w ciągu roku i jest droższa od leczenia preparatem HyQvia w warunkach programu lekowego – łącznie o 47,30 tys. zł rocznie.

Tabela 25.
Porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SClg (PL)	SClg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs Subcuvia (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs SClg (LSzp)
Koszty leku	123 206 zł	123 205 zł	159 519	0	-36 313
Koszty podania	0	0	13 520	0	-13 520
Koszty kwalifikacji	0	0	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	125 738	125 738	173 039	0	-47 301

*minimalna różnica w kosztach wynika z minimalnych różnic w średnim koszcie Ig wynikającym z zaokrąglenia cen do pełnych groszy i różnic w wielkości opakowań, różnica obliczona w modelu wynosi 0,32 zł/rok

Współczynniki CER dla preparatu HyQvia i Subcuvia stosowanych w programie lekowym są identyczne i wynoszą 125,74 tys. zł. Współczynnik CER dla preparatu Subcuvia stosowanego w warunkach szpitalnych wynosi natomiast 173 039 zł.

Tabela 26.
Współczynniki CER dla porównania fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SClg (PL)	SClg (LSzp)
Koszty całkowite	125 738	125 738	173 039
Lata życia	1	1	1
CER	125 738	125 738	173 039

Przy założeniu marży hurtowej 5% dla preparatów HyQvia i Subcuvia, cena progowa za 1g fSClg w porównaniu z preparatem SClg rozliczanym w warunkach programu lekowego to 212,50 zł. W porównaniu ze SClg rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, ceny progowe dla 1g fSClg wynosi 294,08 zł. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 27.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SClg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 5%	212,50	294,08
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku	212,50	

5.2.2.2. Dane kosztowe producenta

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia i Subcuvia w programie lekowym są równe i wynoszą 119,87 tys. zł. W tej kwocie 117,34 tys. zł to koszt preparatów immunoglobulin.

Terapia SCIg w warunkach leczenia szpitalnego (JGP) wiąże się z kosztem 173,04 tys. zł w ciągu roku i jest droższa od leczenia preparatem HyQvia w warunkach programu lekowego – łącznie o 53,17 tys. zł rocznie.

Tabela 28.
Porównanie fSCIg vs SCIg (program lekowy) i SCIg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SCIg (PL)	SCIg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs Subcuvia (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs SCIg (LSzp)
Koszty leku	117 338	117 338	159 519	0	-42 180
Koszty podania	0	0	13 520	0	-13 520
Koszty kwalifikacji	0	0	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	119 871	119 871	173 039	0	-53 168

Współczynniki CER dla preparatu HyQvia i Subcuvia stosowanych w programie lekowym są identyczne i wynoszą 119,87 tys. zł. Współczynnik CER dla preparatu Subcuvia stosowanego w warunkach szpitalnych wynosi natomiast 173 039 zł.

Tabela 29.
Współczynniki CER dla porównania fSCIg vs SCIg (program lekowy) i SCIg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	Subcuvia® - SCIg (PL)	SCIg (LSzp)
Koszty całkowite	119 871	119 871	173 039
Lata życia	1	1	1
CER	119 871	119 871	173 039

Przy założeniu, że leki dostarczane będą bezpośrednio przez Producenta do szpitali (marża hurtowa = 0%), cena zbytu netto za 1 g immunoglobulin dla preparatu HyQvia, przy którym koszt stosowania ocenianego preparatu jest taki sam jak koszt stosowania preparatu Subcuvia to 212,50 zł (tj. identyczna z kosztem za 1 g przy proponowanych cenach preparaty HyQvia). W porównaniu ze SCIg rozliczonymi w warunkach leczenia szpitalnego, ceny progowe dla 1g fSCIg wynosi odpowiednio 308,79 zł. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 30.
Ceny progowe: porównanie fSCIg vs SCIg (program lekowy) i SCIg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SCIg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 0%	212,50	308,79

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SClg (LSzp)
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku		212,50

5.3. Porównanie kosztów terapii: fSClg (PL) vs IVlg (PL) i IVlg (LSzp)

W programie lekowym dla dorosłych pacjentów z PNO finansowany są 4 preparaty IVlg: Kiovig, Gammagard S/D, Privigen i Ig VENA i do tych preparatów ograniczone zostało porównanie z IVlg w ramach programu lekowego. Wartość refundacji za 1 g immunoglobulin jest identyczna w przypadku wszystkich tych preparatów. W związku z powyższym, w wyniki dla preparatów IVlg dostępnych w programie lekowym przedstawiono łącznie – oznaczenie IVlg (PL).

W przypadku leczenia szpitalnego rozliczanego w ramach JGP wyniki obliczeń są niezależne od stosowanego preparatu Ig. Wyniki porównania zaprezentowane zostały w poniższych rozdziałach.

5.3.1. Pierwszy rok terapii

5.3.1.1. Dane kosztowe z obwieszczenia

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w pierwszym roku terapii wynoszą 126,69 tys. zł, preparatami IVlg w programie lekowym: 95,91 tys. zł, natomiast całkowite koszty terapii IVlg finansowanej w ramach LSzp w pierwszym roku leczenia wynoszą 162,90 tys. zł. Terapia preparatem HyQvia jest więc droższa niż terapia preparatami IVlg w ramach programu lekowego i jest jednocześnie tańsza od terapii IVlg (LSzp). Różnica w całkowitych kosztach w pierwszym roku terapii pomiędzy preparatem HyQvia i IVlg (PL) oraz HyQvia i IVlg (LSzp) wynosi odpowiednio 30,78 tys. zł i -36,12 tys. zł.

Tabela 31
Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (LSzp)
Koszty leku	123 206	86 968	159 519	36 237	-36 313
Koszty podania	624	6 084	3 380	-5 460	-2 756
Koszty kwalifikacji	325	325	0	0	325
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	126 687	95 910	162 899	30 777	-36 212

Przy założeniu marży hurtowej 5% dla preparatu HyQvia, cena progowa za 1g fSClg w porównaniu z preparatami IVlg rozliczonymi w warunkach programu lekowego to 159,42 zł. W porównaniu z IVlg

rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, cena progowa dla 1g fSClg wynosi 274,96 zł. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 32.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł]

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs IVlg (PL)	HyQvia vs IVlg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 5% Cena zbytu netto dla ceny z wniosków	159,42	274,96
	212,50	

5.3.1.2. Dane kosztowe producenta

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w pierwszym roku terapii wynoszą 120,82 tys. zł, preparatami IVlg w programie lekowym: 95,91 tys. zł, natomiast całkowite koszty terapii IVlg finansowanej w ramach LSzp w pierwszym roku leczenia wynoszą 162,90 tys. zł. Terapia preparatem HyQvia jest więc droższa niż terapia preparatami IVlg w ramach programu lekowego i jest jednocześnie tańsza od terapii IVlg (LSzp). Różnica w całkowitych kosztach w pierwszym roku terapii pomiędzy preparatem HyQvia i IVlg (PL) oraz HyQvia i IVlg (LSzp) wynosi odpowiednio 24,91 tys. zł i -42,08 tys. zł.

Tabela 33
Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (LSzp)
Koszty leku	117 338	86 968	159 519	30 370	-42 180
Koszty podania	624	6 084	3 380	-5 460	-2 756
Koszty kwalifikacji	325	325	0	0	325
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	120 820	95 910	162 899	24 910	-42 079

Ceny progowe za 1 g immunoglobulin dla poszczególnych porównań i założeń dotyczących naliczania marży hurtowej przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Przy założeniu, że lek dostarczany będzie bezpośrednio przez Producenta do szpitali (marża hurtowa = 0%), cena zbytu netto za 1 g immunoglobulin dla preparatu HyQvia, przy którym koszt stosowania ocenianego preparatu jest taki sam jak koszt stosowania IVlg w programie lekowym to 167,39 zł. W porównaniu z IVlg rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, cena progowa dla 1g fSClg wynosi odpowiednio 288,71 zł (przy marży hurtowej 0%). Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie

podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 34.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł]

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs IVlg (PL)	HyQvia vs IVlg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 0%	167,39	288,71
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku	212,50	

5.3.2. Kolejne lata terapii

5.3.2.1. Dane z obwieszczenia

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w kolejnym roku terapii wynoszą 125,74 tys. zł, preparatami IVlg w programie lekowym: 95,58 tys. zł, natomiast całkowite koszty terapii IVlg finansowanej w ramach LSzp w pierwszym roku leczenia wynoszą 162,90 tys. zł. Terapia preparatem HyQvia jest więc droższa niż terapia preparatami IVlg w ramach programu lekowego i jest jednocześnie tańsza od terapii IVlg (LSzp). Różnica w całkowitych kosztach w pierwszym roku terapii pomiędzy preparatem HyQvia i IVlg (PL) oraz HyQvia i IVlg (LSzp) wynosi odpowiednio 30,15 tys. zł i -37,16 tys. zł.

Tabela 35.
Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (LSzp)
Koszty leku	123 206	86 968	159 519	36 237	-36 313
Koszty podania	0	6 084	3 380	-6 084	-3 380
Koszty kwalifikacji	0	0	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	125 738	95 585	162 899	30 153	-37 161

Przy założeniu marży hurtowej 5% dla preparatu HyQvia, cena progowa za 1g fSClg w porównaniu z preparatami IVlg rozliczanymi w warunkach programu lekowego to 160,49 zł. W porównaniu z IVlg rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, cena progowa dla 1g fSClg wynosi 276,59 zł. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 36.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs IVlg (PL)	HyQvia vs IVlg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 0%	160,49	276,59
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku	212,50	

5.3.2.2. Dane kosztowe producenta

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w kolejnym roku terapii wynoszą 119,87 tys. zł, preparatami IVlg w programie lekowym: 95,58 tys. zł, natomiast całkowite koszty terapii IVlg finansowanej w ramach LSzp w pierwszym roku leczenia wynoszą 162,90 tys. zł. Terapia preparatem HyQvia jest więc droższa niż terapia preparatami IVlg w ramach programu lekowego i jest jednocześnie tańsza od terapii IVlg (LSzp). Różnica w całkowitych kosztach w pierwszym roku terapii pomiędzy preparatem HyQvia i IVlg (PL) oraz HyQvia i IVlg (LSzp) wynosi odpowiednio 24,29 tys. zł i -43,03 tys. zł.

Tabela 37.
Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Kategoria kosztowa	HyQvia (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LSzp)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (PL)	Inkrementalne: HyQvia vs IVlg (LSzp)
Koszty leku	117 338	86 968	159 519	30 370	-42 180
Koszty podania	0	6 084	3 380	-6 084	-3 380
Koszty kwalifikacji	0	0	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0	0	2 532
Koszty całkowite	119 871	95 585	162 899	24 286	-43 028

Ceny progowe za 1 g immunoglobulin dla poszczególnych porównań i założeń dotyczących naliczania marży hurtowej przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Przy założeniu, że lek dostarczany będzie bezpośrednio przez Producenta do szpitali (marża hurtowa = 0%), cena zbytu netto za 1 g immunoglobulin dla preparatu HyQvia, przy którym koszt stosowania ocenianego preparatu jest taki sam jak koszt stosowania IVlg w programie lekowym to 168,52 zł. W porównaniu z IVlg rozliczanymi w warunkach leczenia szpitalnego, cena progowa dla 1g fSClg wynosi 290,42 zł (przy marży hurtowej 0%). Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Tabela 38.
Ceny progowe: porównanie fSCIg vs IVIg (program lekowy) i IVIg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs IVIg (PL)	HyQvia vs IVIg (LSzp)
Wyznaczana przy założeniu marży hurtowej = 0%	168,52	290,42
Cena zbytu netto dla ceny z wniosku	212,50	

5.4. Parametry infuzji

Pomimo faktu, że analiza zaprojektowana i przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów, zwraca uwagę fakt, że terapia z zastosowaniem fSCIg wiąże się z realnymi korzyściami dla pacjentów wynikającymi z ograniczenia liczby i czasu infuzji. W celu zobrazowania skali korzyści, jakie uzyskują w tym obszarze pacjenci, w tabeli poniżej przedstawione zostały parametry infuzji u pacjentów z badania Wassermann 2012 [9].

W porównywanych wartościach zwraca uwagę relacja median liczb miejsc infuzji. W przypadku fSCIg: jest to 1,09 miejsc infuzji na miesiąc, w przypadku fSCIg: 21,43 miejsca infuzji na miesiąc. To zestawienie wyraźnie obrazuje różnicę jakościową pomiędzy porównywanymi terapiami.

Parametry infuzji fSCIg i IVIg są podobne – w tym przypadku różnica jakościowa pomiędzy terapiami wynika z faktu, że leczenie z zastosowaniem fSCIg można prowadzić w warunkach domowych, podczas gdy podanie IVIg wymaga pobytu w szpitalu.

Tabela 39.
Parametry dotyczące infuzji w badaniu Wasserman 2012

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCIg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Populacja ogólna						
Czas trwania infuzji [godz.]	87	2,33 (0,92–6,33)	bd	bd	81	2,08 (0,83–4,68)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz.]	87	200 (25–668)	bd	bd	81	300 (10–300)
Liczba infuzji	87	365 ^a	bd	bd	81	1129 ^a
Podawana objętość/infuzję	bd	75–800	bd	bd	bd	91–648
Liczba miejsc infuzji/mies.	31 ^b	1,09 (1,1–1,4)	31 ^b	21,43 (9,0–44,3)	30 ^b	1,09 (1,0–3,5)
	56	1,09 (0,4–1,5)	nd	nd	51	1,09 (0,8–4,3)
Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011						
Czas trwania infuzji [godz./3–4 tyg.]	31	2,65 (1–5) ^c	31	1,24 (0,6–3,7) ^{c,d}	31	2,36 (1–5) ^c
Podawana objętość/infuzję [ml]	31	310,3 (75–652) ^c	31	22,6 (5–51) ^c	31	268,3 (6–716) ^e

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCiG	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Populacja ogólna						
Liczba miejsc infuzji/infuzję	31	1	31	5 (2–10)	31	1,0 (1–2)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz./miejsce infuzji]	31	198,83 (25–668) ^c	31	27,03 (8–30) ^c	31	244,66 (90–300) ^c

- a) Łączna liczba infuzji.
 b) Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011.
 c) Średnia (zakres).
 d) Godz./tydz.

5.5. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy kosztów dla wszystkich przeprowadzonych porównań.

Tabela 40.
 Podsumowanie wyników analizy – dane z obwieszczenia [zł]

Porównanie	Rok terapii	Całkowite koszty interwencji	Całkowite koszty komparatora	Inkrementalnie
Porównanie HyQvia z SCiG (PL)	Pierwszy rok terapii	126 687	126 687	0
	Kolejne lata terapii	125 738	125 738	0
Porównanie HyQvia z SCiG (LSzp)	Pierwszy rok terapii	126 687	173 039	-46 352
	Kolejne lata terapii	125 738	173 039	-47 301
Porównanie HyQvia z IVIg (PL)	Pierwszy rok terapii	126 687	95 910	30 777
	Kolejne lata terapii	125 738	95 585	30 153
Porównanie HyQvia z IVIg (LSzp)	Pierwszy rok terapii	126 687	162 899	-36 212
	Kolejne lata terapii	125 738	162 899	-37 161

Podsumowanie wyników analizy – dane producenta [zł]

Porównanie	Rok terapii	Całkowite koszty interwencji	Całkowite koszty komparatora	Inkrementalnie
Porównanie HyQvia z SCiG (PL)	Pierwszy rok terapii	120 820	120 820	0
	Kolejne lata terapii	119 871	119 871	0
Porównanie HyQvia z SCiG (LSzp)	Pierwszy rok terapii	120 820	173 039	-52 219
	Kolejne lata terapii	119 871	173 039	-53 168
Porównanie HyQvia z IVIg (PL)	Pierwszy rok terapii	120 820	95 910	24 910
	Kolejne lata terapii	119 871	95 585	24 286
Porównanie HyQvia z IVIg (LSzp)	Pierwszy rok terapii	120 820	162 899	-42 079
	Kolejne lata terapii	119 871	162 899	-43 028

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

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

Tabela 41.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
1a		Wzrost o 1 kg		
1b	Masa ciała pacjentów (72,97 kg)	Wartość minimalna (63,60 kg)	Masa ciała pacjenta	Rozdz. 3.1
1c		Wartość maksymalna (75,85 kg)		
2a		SClg 0,088 g/kg IVlg 0,309 g/kg fSClg 0,309 g/kg		
2b		SClg 0,160 g/kg IVlg 0,610 g/kg fSClg 0,610 g/kg		
2c	Dawkowanie (SClg 0,135g/kg; IVlg 0,539 g/kg, fSClg: 0,582 g/kg)	SClg 0,158 g/kg IVlg 0,464 g/kg fSClg 0,464 g/kg	Dawka Ig na podanie na kg masy ciała	Rozdz. 3.2
2d		SClg 0,108 g/kg IVlg 0,604 g/kg fSClg 0,604 g/kg		
2e		SClg 0,135g/kg; IVlg 0,539 g/kg, fSClg: 0,582 g/kg		

6.2. Wyniki

6.2.1. Porównanie fSClg (PL) ze SClg (PL) z SClg (LSzp)

W tabelach poniżej zestawione zostały wyniki analiz wrażliwości dla obliczeń przeprowadzonych w oparciu o dane z obwieszczenia Ministra Zdrowia [2] (przy uwzględnieniu marży hurtowej dla preparatów HyQvia i Subcuvia) i obliczeń przeprowadzonych w oparciu o dane kosztowe od producenta tych preparatów (bez marży hurtowej).

Tabela 42.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe z obniżeniami [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	SClg (PL)	SClg (LSzp)	fSClg vs SClg (PL)	fSClg vs SClg (LSzp)	fSClg vs SClg (PL), marża 5%	fSClg vs SClg (LSzp), marża 5%
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy	126 687	126 687	173 039	0	-46 352	212,50	292,45
1a	128 375	128 375	175 225	0	-46 849	212,50	292,21
1b	110 869	110 869	152 559	0	-41 690	212,50	295,00
1c	131 547	131 546	179 331	0	-47 784	212,50	291,79
2a	74 160	83 760	117 460	-9 600	-43 300	241,36	342,69
2b	142 919	149 776	202 933	-6 857	-60 015	222,95	303,96
2c	109 637	147 947	200 565	-38 311	-90 929	289,19	394,52
2d	141 547	102 230	141 374	39 317	173	151,99	212,23
2e	136 543	126 687	173 039	9 857	-36 495	196,76	270,78
Kolejne lata terapii							
Podstawowy	125 738	125 738	173 039	0	-47 301	212,50	294,08
1a	127 426	127 426	175 225	0	-47 798	212,50	293,83
1b	109 920	109 920	152 559	0	-42 639	212,50	296,87
1c	130 598	130 597	179 331	0	-48 733	212,50	293,36
2a	73 211	82 811	117 460	-9 600	-44 249	241,36	345,54
2b	141 970	149 776	202 933	-6 857	-60 015	222,95	305,41
2c	108 688	146 998	200 565	-38 311	-91 878	289,19	396,42
2d	140 598	101 281	141 374	39 317	-776	151,99	213,69
2e	135 594	125 738	173 039	9 857	-37 444	196,76	272,30

Tabela 43.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) - dane kosztowe producenta [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	SClg (PL)	SClg (LSzp)	fSClg vs SClg (PL)	fSClg vs SClg (LSzp)	fSClg vs SClg (PL), marża 0%	fSClg vs SClg (LSzp), marża 0%
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy	120 820	120 820	173 039	0	-52 219	212,50	307,07
1a	122 428	122 428	175 225	0	-52 797	212,50	306,82
1b	105 755	105 755	152 559	0	-46 804	212,50	309,75
1c	125 448	125 448	179 331	0	-53 883	212,50	306,38
2a	70 794	79 938	117 460	-9 143	-46 666	241,36	359,82
2b	136 278	142 809	202 933	-6 531	-66 655	222,95	319,16

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	SClg (PL)	SClg (LSzp)	fSClg vs SClg (PL)	fSClg vs SClg (LSzp)	fSClg vs SClg (PL), marża 0%	fSClg vs SClg (LSzp), marża 0%
2c	104 581	141 068	200 565	-36 487	-95 984	289,19	414,25
2d	134 972	97 528	141 374	37 444	-6 402	151,99	222,85
2e	130 207	120 820	173 039	9 387	-42 832	196,76	284,32
Kolejne lata terapii							
Podstawowy	119 871	119 871	173 039	0	53 168	212,50	308,79
1a	121 479	121 479	175 225	0	-53 746	212,50	308,52
1b	104 806	104 806	152 559	0	-47 753	212,50	311,72
1c	124 499	124 499	179 331	0	-54 832	212,50	308,03
2a	69 845	78 989	117 460	-9 143	-47 615	241,36	362,82
2b	135 329	141 860	202 933	-6 531	-67 604	222,95	320,68
2c	103 632	140 119	200 565	-36 487	-96 933	289,19	416,24
2d	134 023	96 579	141 374	37 444	-7 351	151,99	224,38
2e	129 258	119 871	173 039	9 387	-43 781	196,76	285,91

Wyniki analizy wrażliwości ze względu na masę ciała pacjenta są spójne z wynikami analizy podstawowej: koszt terapii fSClg i SClg jest taki sam w warunkach programu lekowego. Terapia w programie lekowym z zastosowaniem fSClg jest natomiast tańsza niż terapia z zastosowaniem SClg w warunkach leczenia szpitalnego (rozliczenie w systemie JGP).

Analiza wrażliwości przeprowadzona w odniesieniu do dawkowania preparatów immunoglobulin wskazuje, że nie można ignorować niepewności wyników podstawowych analizy. Dawka fSClg powiązana została w analizie z dawką IVlg (leki podawane są z równą częstotliwością), w związku z czym scenariusze zmieniające relację pomiędzy dawkami IVlg i SClg (a więc równocześnie fSClg i SClg) charakteryzują się odmienną oceną opłacalności od wariantu podstawowego (w którym skumulowana w jednostce czasu dawka fSClg i SClg jest taka sama). W scenariuszu, w którym różnica dawek fSClg i SClg jest największa na korzyść fSClg, terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest tańsza niż terapia z zastosowaniem preparatu SClg w warunkach programu lekowego o 38,31 tys. zł rocznie w wariantcie z naliczaniem marży hurtowej i 36,49 tys. zł rocznie w wariantcie bez naliczania marży hurtowej. W scenariuszu, w którym relacja dawek zmienia się w stosunku do założeń podstawowych najbardziej na korzyść SClg, terapia fSClg w warunkach programu lekowego jest natomiast odpowiednio o 39,32 tys. zł i 37,44 tys. zł rocznie droższa niż terapia SClg. Jednocześnie – we wszystkich rozważanych scenariuszach terapia fSClg w warunkach programu lekowego jest tańsza niż terapia SClg rozliczana w systemie JGP – przy czym różnice kosztów pomiędzy poszczególnymi wariantami sięgają kilkudziesięciu tys. zł rocznie. Wyjątek stanowi porównanie przy największej różnicy dawek pomiędzy SClg i IVlg w wariantcie z obliczaniem marż, niewielka różnica na korzyść terapii SClg w systemie JGP (173 zł) dotyczy jednak tylko pierwszego roku terapii.

6.2.2. Porównanie fSClg (PL) z IVlg (PL) z IVlg (LSzp)

W tabelach poniżej zestawione zostały wyniki analiz wrażliwości dla obliczeń przeprowadzanych w oparciu o dane z obwieszczenia Ministra Zdrowia [2] (przy uwzględnieniu marży hurtowej dla preparatu HyQvia) i obliczeń przeprowadzonych w oparciu o dane kosztowe od producenta tych preparatów (bez marży hurtowej).

Tabela 44.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg (PL) z IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe z obwieszczenia [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji/CER			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LSzp)	fSClg vs IVlg (PL)	fSClg vs IVlg (LSzp)	fSClg vs IVlg (PL), marża 5%	fSClg vs IVlg (LSzp), marża 5%
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy	126 687	95 910	162 899	30 777	-36 212	159,42	274,96
1a	128 375	97 102	165 085	31 274	-36 709	159,29	274,96
1b	110 869	84 744	142 419	26 125	-31 550	160,80	274,93
1c	131 547	99 340	169 191	32 206	-37 644	159,06	274,96
2a	74 160	58 832	94 890	15 328	-20 730	166,42	274,83
2b	142 919	107 367	183 914	35 551	-40 996	158,32	274,98
2c	109 637	83 874	140 823	25 762	-31 186	160,93	274,93
2d	141 547	106 399	182 139	35 148	-40 592	158,40	274,98
2e	136 543	95 910	162 899	40 634	-26 355	147,61	254,59
Kolejne lata terapii							
Podstawowy	125 738	95 585	162 899	30 153	-37 161	160,49	276,59
1a	127 426	96 777	165 085	30 650	-37 658	160,35	276,57
1b	109 920	84 419	142 419	25 501	-32 499	162,04	276,81
1c	130 598	99 015	169 191	31 582	-38 593	160,10	276,54
2a	73 211	58 507	94 890	14 704	-21 679	168,29	277,68
2b	141 970	107 042	183 914	34 927	-41 945	159,27	276,42
2c	108 688	83 549	140 823	25 138	-32 135	162,18	276,83
2d	140 598	106 074	182 139	34 524	-41 541	159,36	276,44
2e	135 594	95 585	162 899	40 010	-27 304	148,61	256,11

Tabela 45.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg (PL) z IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe producenta [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji/CER			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LSzp)	fSClg vs IVlg (PL)	fSClg vs IVlg (LSzp)	fSClg vs IVlg (PL), marża 0%	fSClg vs IVlg (LSzp), marża 0%
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy	120 820	95 910	162 899	24 910	-42 079	167,39	288,71
1a	122 428	97 102	165 085	25 326	-42 657	167,25	288,71
1b	105 755	84 744	142 419	21 011	-36 664	168,84	288,68
1c	125 448	99 340	169 191	26 108	-43 743	167,01	288,71
2a	70 794	58 832	94 890	11 962	-24 096	174,74	288,57
2b	136 278	107 367	183 914	28 911	-47 636	166,24	288,73
2c	104 581	83 874	140 823	20 707	-36 242	168,98	288,68
2d	134 972	106 399	182 139	28 573	-47 167	166,32	288,73
2e	130 207	95 910	162 899	34 297	-32 692	154,99	267,32
Kolejne lata terapii							
Podstawowy	119 871	95 585	162 899	24 286	-43 028	168,52	290,42
1a	121 479	96 777	165 085	24 702	-43 606	168,37	290,40
1b	104 806	84 419	142 419	20 387	-37 613	170,14	290,65
1c	124 499	99 015	169 191	25 484	-44 692	168,10	290,37
2a	69 845	58 507	94 890	11 338	-25 045	176,71	291,56
2b	135 329	107 042	183 914	28 287	-48 585	167,24	290,25
2c	103 632	83 549	140 823	20 083	-37 191	170,29	290,67
2d	134 023	106 074	182 139	27 949	-48 116	167,33	290,26
2e	129 258	95 585	162 899	33 673	-33 641	156,04	268,91

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości potwierdzają wnioski z analizy podstawowej: terapia z zastosowaniem fSClg jest istotnie droższa niż terapia z zastosowaniem IVlg w warunkach programu lekowego, jest jednak jednocześnie tańsza niż terapia z zastosowaniem IVlg przy założeniu rozliczania tego świadczenia w ramach systemu JGP. Wyniki poszczególnych scenariuszy wskazują jednak na szeroki zakres możliwych kosztów prowadzenia terapii u konkretnych pacjentów (dla różnych mas ciała i dawek immunoglobulin). Ponieważ dawka fSClg została powiązana w analizie z dawką IVlg, warianty w których zmieniane są wzajemne relacje IVlg i SClg nie wpływają istotnie na wyniki inkrementalne dla tego porównania.

7. WALIDACJA

Analiza minimalizacji kosztów, którą przeprowadzono nie wymagała konstrukcji modelu choroby. W aplikacji obliczeniowej, która jest częścią niniejszego opracowania ograniczono się do wyznaczenia kosztów terapii przy zastosowaniu poszczególnych interwencji. W związku z powyższym walidacja modelu w ramach niniejszego opracowania nie ma zastosowania.

Jednocześnie, w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie aplikacji obliczeniowej. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki analizy dla porównania fSClg (PL) z SClg (PL) i SClg (LSzp)

Wyniki oceny ekonomicznej

Całkowite koszty terapii preparatem HyQvia i Subcuvia w programie lekowym są równe i wynoszą w przypadku uwzględnienia cen uwzględniających marże hurtowe 126,69 tys. zł w pierwszym roku terapii i 125,74 tys. zł w kolejnych latach terapii, natomiast w przypadku uwzględnienia danych kosztowych Producenta: 120,82 tys. zł w pierwszym roku terapii i 119,87 tys. zł w kolejnych latach terapii. W tych kwotach odpowiednio 123,21 tys. zł (w przypadku uwzględniania marży) 117,34 tys. zł (w przypadku pominięcia marży hurtowej) to koszt preparatów immunoglobulin.

Terapia SClg w warunkach leczenia szpitalnego (JGP) wiąże się z kosztem 173,04 tys. zł rocznie i jest droższa od leczenia preparatem HyQvia w warunkach programu lekowego – łącznie o 46,35 tys. zł rocznie w pierwszym roku stosowania fSClg i 47,30 tys. zł w kolejnych latach terapii w przypadku uwzględnienia cen zawierających marże hurtowe oraz o 52,22 tys. zł rocznie w pierwszym roku stosowania fSClg i 53,17 tys. zł w kolejnych latach terapii w przypadku uwzględnienia danych kosztowych producenta.

Cena progowa

Cena progowa preparatu HyQvia w zestawieniu z preparatem SClg rozliczanym w warunkach programu lekowego w przeliczeniu na 1g jest identyczna z proponowanym kosztem za 1 g przy proponowanych cenach preparaty HyQvia (212,50 zł).

Cena progowe preparatu HyQvia w zestawieniu z SClg IVlg rozliczanymi w ramach systemu JGP są wyższe niż ceny proponowane we wniosku o refundację. Cena wyższa niż aktualny limit finansowania może być faktycznie ceną progową tylko w sytuacji, gdy limit finansowania będzie podniesiony. W przypadku zachowania aktualnego limitu finansowania w ocenianej grupie, efektywna cena progowa nie istnieje.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości ze względu na masę ciała pacjenta są spójne z wynikami analizy podstawowej: koszt terapii fSClg i SClg jest taki sami w warunkach programu lekowego. Terapia w programie lekowym z zastosowaniem fSClg jest natomiast tańsza niż terapia z zastosowaniem SClg w warunkach leczenia szpitalnego (rozliczenie w systemie JGP).

Analiza wrażliwości przeprowadzona w odniesieniu do dawkowania preparatów immunoglobulin wskazuje, że nie można ignorować niepewności wyników podstawowych analizy. W scenariuszu, w którym różnica dawek fSClg i SClg jest największa na korzyść fSClg, terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest tańsza niż terapia z zastosowaniem preparatu SClg w warunkach programu lekowego o niemal 40 tys. zł rocznie, natomiast scenariuszu, w którym relacja dawek zmienia się w stosunku do założeń podstawowych najbardziej na korzyść SClg, terapia fSClg w warunkach programu lekowego jest o blisko 40 tys. zł rocznie droższa niż terapia SClg. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają, że terapia fSClg w warunkach programu lekowego jest tańsza niż terapia SClg rozliczana w systemie JGP – przy czym różnice kosztów pomiędzy poszczególnymi wariantami sięgają kilkudziesięciu tys. zł rocznie.

Wyniki analizy dla porównania IVIg (PL) z IVIg (LSzp)

Wyniki oceny ekonomicznej

W wariantcie z uwzględnieniem marży hurtowej, całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w pierwszym i kolejnym roku terapii wynoszą odpowiednio 126,69 tys. zł i 125,74 tys. zł, natomiast w wariantcie z pominięciem marży hurtowej: odpowiednio 120,82 tys. zł i 119,87 tys. zł. Koszty terapii preparatami IVIg w programie lekowym: odpowiednio 95,91 tys. zł i 95,58 tys. zł, natomiast całkowite koszty terapii IVIg finansowanej w ramach LSzp niezależnie od etapu leczenia wynoszą 162,90 tys. zł rocznie.

Terapia preparatem HyQvia jest droższa niż terapia preparatami IVIg w PL w wariantcie z naliczaniem marży hurtowej o 30,78 tys. zł w pierwszym roku terapii i 30,15 tys. zł w kolejnych latach, natomiast w wariantcie bez naliczania marży hurtowej : o 24,91 tys. zł w pierwszym roku terapii i o 24,29 tys. zł rocznie w kolejnych latach leczenia. Jednocześnie terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest tańsza od terapii IVIg (LSzp). Różnica w całkowitych kosztach w pierwszym roku terapii pomiędzy preparatem HyQvia i IVIg (LSzp) wynosi w wariantcie z naliczaniem marży hurtowej 36,12 tys. zł w pierwszym roku i 37,16 tys. zł w kolejnych latach, natomiast w wariantcie pominięcia cen hurtowych zgodnie z deklaracją producenta - pierwszym roku terapii -42,08 tys. zł, a w kolejnych latach: -43,03 tys. zł

Cena progowa

W przypadku porównania fSClg z IVIg podawanymi w ramach programu lekowego, w zależności od etapu terapii i przyjętej marży hurtowej cena zbytu netto za 1 g fSClg mieści się w zakresie 159,42 zł–168,52 zł, jest więc niższa, niż koszt 1 g fSClg przy cenie zaproponowanej przez Producenta (212,50 zł netto za 1 g Ig)

W przypadku porównania fSClg ze SClg rozliczanymi w ramach systemu JGP, w zależności od etapu terapii i przyjętej marży hurtowej cena zbytu netto za 1 g fSClg mieści się w zakresie 274,96 zł–

290,42 zł, jest więc wyższa, niż koszt 1 g fSClg przy cenie zaproponowanej przez Producenta (212,50 zł netto za 1 g Ig).

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej. W każdej z przeprowadzonych analiz zachowana została relacja pomiędzy kosztem terapii preparatem HyQvia i Subcuvia oraz kosztami terapii dla preparatu HyQvia i SClg (LSzp). Jednocześnie różnice w wartościach bezwzględnych uzyskiwane w poszczególnych wariantach wskazują, że zakres realnych kosztów terapii – z uwzględnieniem indywidualnego dawkowania dla konkretnych pacjentów – jest szeroki.

Wnioski

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy leczenie pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem preparatu HyQvia wiąże się z identycznym kosztem z perspektywy NFZ jak leczenie z zastosowaniem preparatu Subcuvia w warunkach programu lekowego. Terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest natomiast droższa niż leczenie preparatami IVIg dostępnymi w programie lekowym.

Jednocześnie, terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia w ramach programu lekowego jest tańsza niż stosowanie terapii SClg lub IVIg zgodnie z wyceną właściwą dla rozliczeń w ramach systemu JGP.

Należy zwrócić uwagę, że faktyczna ocena opłacalności powinna być przeprowadzana z poziomu pojedynczych pacjentów i konkretnych stosowanych u nich dawek – w analizie wrażliwości wykazano, że w zależności od przyjętych w obliczeniach schematów dawkowania zmieniać się może wnioskowanie o opłacalności poszczególnych interwencji.

Choć analiza przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów, należy zwrócić uwagę, że zastosowanie fSClg w miejsce SClg i IVIg przynosi pacjentom dodatkowe korzyści. W porównaniu z IVIg terapia z zastosowaniem fSClg wiąże się z możliwością podawania leku samodzielnie przez pacjenta w domu (brak konieczności hospitalizacji związanej z wlewem dożylnym Ig), natomiast w porównaniu ze SClg terapia fSClg charakteryzuje się wielokrotnie mniejszą liczbą iniekcji. W badaniu Wasserman 2012 [9], mediana miesięcznej liczby iniekcji dla fSClg wyniosła 1,09, natomiast dla SClg: 21,43.

W tym kontekście, kluczowy wynik analizy, to wskazanie na **brak różnic w kosztach przy stosowaniu fSClg i SClg w programie lekowym**. Oznacza to, że dodatkowe korzyści uzyskiwane przez pacjentów nie wiążą się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego. Przy objęciu finansowaniem preparatu HyQvia przy zakładanej w analizie cenie, pacjenci w Polsce będą mogli korzystać z nowoczesnej terapii, zdecydowanie preferowanej przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych (79% chorych w wieku ≥ 14 lat, którzy wypełnili odpowiedni kwestionariusz preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVIg lub SClg) przy zachowaniu kosztów identycznych jak w przypadku obecnie refundowanego leczenia.

9. OGRANICZENIA

1. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. Z uwagi na wyniki analizy klinicznej efekty zdrowotne i ewentualne działania niepożądane uznano za pomijalne w niniejszej analizie jako elementy nieróżnicujące.
3. W analizie nie uwzględniono wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSCIg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.
4. Stosowane wielkości dawki preparatów określono na podstawie badań klinicznych. Badania te zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od tego uwzględnionego w analizie.
5. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najprawdopodobniej wpływu na wyniki analizy.
6. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie związane z wydatkami płatnika na porównywane interwencje, podanie leków, edukację pacjentów rozpoczynających terapię domową fSCIg lub SCIg, kwalifikację i monitorowanie terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie, nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.
7. Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu dorosłych z PNO.
8. W analizie nie uwzględniono ewentualnego wzrostu produktywności pacjentów dorosłych stosujących terapię Ig z zastosowaniem preparatów fSCIg lub SCIg w warunkach domowych.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego w porównaniu z preparatami SCIg i IVIg dostępnymi obecnie w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Terapia immunoglobulinami należy do terapii substytucyjnej, w związku z tym jej stosowanie przez pacjentów z PNO jest konieczne. [6]

Zgodnie z wytycznymi leczenia PNO wszystkie dostępne produkty lecznicze typu SCIg i IVIg należy traktować jako równoważne pod względem efektywności leczenia [31–33, 36] Nie zidentyfikowano przy tym zaleceń, w których odniesiono by się również do stosowania fSCIg (terapia zarejestrowana została do obrotu na terenie Unii Europejskiej w maju 2013 roku).

Istotnym aspektem wynikającym z rozszerzenia programu lekowego o preparat HyQvia jest umożliwienie pacjentom dorosłym leczenia w warunkach domowych z zastosowaniem preparatu o wygodnym sposobie podania. Preparat HyQvia podawany jest raz na 3-4 tygodnie, tj. z częstotliwością, która do tej pory charakteryzowała wyłącznie preparaty z grupy IVIg. Poza ograniczeniem częstości iniekcji, preparat HyQvia ma dodatkowo tę przewagę nad preparatem Subcuvia, który jest jedynym dostępnym obecnie w programie lekowym dla pacjentów dorosłych preparatem z grupy SCIg, że jego podanie jest wygodniejsze dzięki temu, że wykorzystuje się mniej opakowań jednostkowych leku. Dorosły pacjent o średniej masie ciała przy określonych w analizie dawkach potrzebuje ok. 6 opakowań preparatu Subcuvia na jedno podanie leku, podczas gdy w przypadku terapii z zastosowaniem preparatu HyQvia wystarczyć mogą mu 2 opakowania leku. Przewaga preparatu HyQvia w zakresie wygody podania jest jeszcze bardziej wyraźna w zestawieniu z preparatami IVIg, w których przypadku przyjęcie leku wymaga hospitalizacji, a więc istotnie ogranicza zwykłą aktywność pacjentów.

Poparciem tezy o wygodzie stosowania poszczególnych terapii są wyniki badań preferencji pacjentów: 79% chorych w wieku ≥ 14 lat, którzy wypełnili odpowiedni kwestionariusz preferowało kontynuację leczenia fSCIg nad IVIg lub SCIg. Większość pacjentów była bardzo zadowolona z terapii fSCIg w odniesieniu do częstotliwości podania, liczby wkłuc na miesiąc, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podania i dostosowania leczenia do plany dnia, ogólnej wygody i możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego.

Czynniki te – choć jasno obrazują preferencje pacjentów – nie wpływają w sposób istotny na jakość życia wynikającą ze stanu zdrowia. Wyniki analizy klinicznej sugerują, że wszystkie rozważane terapie

w tym samym stopniu wpływają na stan zdrowia pacjentów, dzięki porównywalnych skuteczności i profilowi bezpieczeństwa. W związku z założeniem braku różnic w efektywności terapii, ocena opłacalności została przeprowadzona w oparciu o analizę minimalizacji kosztów. Należy przy tym zauważyć, że choć ocena efektów klinicznych ma w przypadku oceny danej terapii znaczenie absolutnie kluczowe, to terapie dające te same efekty kliniczne mogą być i są w analizowanym przypadku w rzeczywistości – różnie odbierane przez pacjentów. Czynniki te trudno jest uwzględnić w sposób bezpośredni w analizie opłacalności, bowiem możliwość określenia ich ekonomicznego wymiaru jest ograniczona. Jednocześnie – kontekst analizy opłacalności w ocenianym przypadku bez uwzględnienia tych czynników nie może być pełny. Większa satysfakcja z leczenia może się przekładać na lepszą współpracę pacjenta i w dalszej konsekwencji – na poprawę wyników terapii. Możliwość samodzielnego stosowania terapii w domu, bez konieczności hospitalizacji to z kolei znaczne ułatwienie w zakresie codziennych aktywności, w tym – pracy zawodowej, a więc potencjalnie – może przynieść w obszarze kosztów pośrednich.

W kontekście jednakowych kosztów ponoszonych na terapię fSClg i terapię SClg w programie lekowym, świadomość istnienia realnej – choć trudnej do skwantyfikowania w wymiarze QALY – różnicy pomiędzy porównywanymi terapiami pozwala na wysnucie wniosku, że terapia fSClg jest terapią bardziej opłacalną niż terapia SClg (więcej korzyści dla pacjenta przy tym samym koszcie terapii).

Trudniej ocenić opłacalność terapii fSClg w porównaniu z IVlg. Choć wyniki bezpośredniego porównania kosztów terapii z zastosowaniem preparatu HyQvia wskazują, że terapia z wykorzystaniem tego leku jest droższa niż terapia z wykorzystaniem innych preparatów dostępnych w programie, jednoznaczne wnioski o nieopłacalności preparatu – w kontekście wymienionych uprzednio korzyści, jakie przynosi ze sobą nowe leczenie – nie wydaje się być uprawnione.

Niepewność w zakresie oceny opłacalności jest zwiększana przez niepewność dotyczącą dawkowania leków. Dawki preparatów immunoglobulin są dobierane indywidualnie, a ich zakres jest szeroki, co implikuje istotne różnice w kosztach terapii poszczególnych pacjentów. W rozważanych wariantach dawkowania – opartych o dane z badań klinicznych – znalazły się takie parametry zużycia leków, przy których terapia z zastosowaniem fSClg jest zarówno wyraźnie tańsza, jak i droższa niż terapia SClg w warunkach programu lekowego. Ostateczna ocena opłacalności powinna być zatem przeprowadzana z poziomu konkretnych pacjentów i ich indywidualnych schematów dawkowania.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia jest wyraźnie tańsza niż stosowanie immunoglobulin dowolnego typu w ramach leczenia szpitalnego. Jednakże – ponieważ świadczenia podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego najprawdopodobniej nie są już obecnie lub w najbliższej przyszłości nie będą praktyką w terapii pacjentów z populacji docelowej.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Pochopień M, Biernat P. Analiza ekonomiczna. Immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. HTA Consulting.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>. (31.10.2014).
3. Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6396> (24.11.2014).
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków pożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/\\$file/3491_u.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/$file/3491_u.pdf).
5. Projekt zarządzenia Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=17&artnr=6360> (17.11.2014).
6. Olewińska E, Wasylewski M, Mikita M, i in. Hyqvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. Analiza kliniczna.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (18.12.2013).
9. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, i in. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(4):951–957.e11.
10. Charakterystyka produktu leczniczego - Kiovig.
11. Charakterystyka produktu leczniczego - Gamagard S/D.
12. Charakterystyka produktu leczniczego - Subcuvia.
13. Charakterystyka produktu leczniczego - HyQvia.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r>. (6.10.2014).
15. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855>.
16. World Health Organization report on Primary Immunodeficiencies, Clinical and Experimental Immunology, Vol. 99 (Suppl.1), 1995.
17. Dziennik Urzędowy MZ. Obwieszczenie Prezesa urzędu rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Leków Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
18. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, i in. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(3):265–273.
19. Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, i in. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(4):602–606.
20. Kostrzewska K, Plisko R, Hyqvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.
21. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, i in. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(7):1216–1222.

22. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Archives of disease in childhood*. 1998; 79(1):48–51.
23. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, i in. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2011; 141(1):90–102.
24. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013; 111(1):51–55.
25. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, i in. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Journal of clinical immunology*. 2000; 20(2):94–100.
26. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31(3):323–333.
27. Pac M, Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Centr Eur J Immunol*. 2005; 30(3-4):78–82.
28. Kanegane H, Imai K, Yamada M, i in. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(2):204–211.
29. Desai SH, Chouksey A, Poll J, i in. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009; 124(4):854–856.
30. Komunikat MZ w sprawie interpretacji art.9 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/komunikat_interpretacjamz_.pdf.
31. Krudewig J, Krefeld T. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-052.html> (19.12.2013).
32. Shehata N, Palda V, Bowen T, i in. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfusion medicine reviews*. 2010; 24 Suppl 1:S28–50.
33. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clinical medicine (London, England)*. 2009; 9(6):595–599.
34. APIIEG Consensus Recommendations Edition 2 July 2009. http://www.info4pi.org/Documents/Publications/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%2002%20July%202009_20120201_170745.pdf.
35. Immune Deficiency Foundation. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. Second Edition. <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/IDF-Diagnostic-Clinical-Care-Guidelines-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases-2nd-Edition.pdf>.
36. Odpowiedź na pismo dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z niedoborami odporności objętych terapią preparatami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego - Zastępca Dyrektora Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ do dr. han. med Macieja Siedlara. Pismo znak NFZ/CF/DSOZ/2013/076/1393/W/31284/BOS.
37. Gerth WC, Betschel SD, Zbrozek AS. Implications to payers of switch from hospital-based intravenous immunoglobulin to home-based subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immunodeficiencies in Canada. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014; 10(1):23.
38. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, i in. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2013; 23(1):55–60.
39. Beauté J, Levy P, Millet V, i in. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical and experimental immunology*. 2010; 160(2):240–245.
40. Högy B, Keinecke H-O, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2005; 6(1):24–29.
41. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, i in. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995; 345(8946):365–369.
42. Ducruet T, Levasseur M-C, Des Roches A, i in. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131(2):585–587.e1–3.
43. Membe SK, Ho C, Cimon K, i in. Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2003; 28(A):861–874, x.
44. Membe SK, Ho C, Cimon K, i in. Cost-Utility Analysis of Subcutaneous Immunoglobulin. *Cost-Utility Analysis of Subcutaneous Immunoglobulin. ISPOR 13th Annual International Meeting*; maj 2008; Toronto, Ontario, Canada. .

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia.....	14
Tabela 2.	Status dostępności opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [17].....	20
Tabela 3.	Zestawienie porównań przeprowadzonych w ramach analizy.....	21
Tabela 4.	Średnia masa ciała dorosłych z PNO uwzględniona w analizie.....	24
Tabela 5.	Podanie immunoglobulin	25
Tabela 6.	Dawkowanie immunoglobulin	25
Tabela 7.	Dawkowanie immunoglobulin	27
Tabela 8.	Ceny jednostkowe interwencji ocenianych	29
Tabela 9.	Wycena immunoglobulin stosowanych w ramach leczenia szpitalnego (system JGP)	31
Tabela 10.	Koszty immunoglobulin uwzględnione w analizie	32
Tabela 11.	Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych	33
Tabela 12.	Wycena podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego	34
Tabela 13.	Zestaw do podawania preparatu Subcuvia – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie.....	35
Tabela 14.	Zestaw do podawania preparatu HyQvia – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie.....	35
Tabela 15.	Koszty podania immunoglobulin uwzględnione w analizie	36
Tabela 16.	Koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia immunoglobulinami w programie lekowym oraz monitorowania w programie lekowym	37
Tabela 17.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	40
Tabela 18.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSCiG i SCiG i SCiG vs IViG	43
Tabela 19.	Porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe z obwieszczenia MZ.....	44
Tabela 20.	Współczynniki CER dla porównania fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe z obwieszczenia MZ.....	45
Tabela 21.	Ceny progowe: porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe z obwieszczenia MZ.....	45
Tabela 22.	Porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe producenta	45
Tabela 23.	Współczynniki CER dla porównania fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe producenta	46
Tabela 24.	Ceny progowe: porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł] – dane kosztowe producenta	46
Tabela 25.	Porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł].....	47
Tabela 26.	Współczynniki CER dla porównania fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł].....	47
Tabela 27.	Ceny progowe: porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł].....	47
Tabela 28.	Porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł].....	48
Tabela 29.	Współczynniki CER dla porównania fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł].....	48
Tabela 30.	Ceny progowe: porównanie fSCiG vs SCiG (program lekowy) i SCiG (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł].....	48
Tabela 31.	Porównanie fSCiG vs IViG (program lekowy) i IViG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł].....	49
Tabela 32.	Ceny progowe: porównanie fSCiG vs IViG (program lekowy) i IViG (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł].....	50

Tabela 33	Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł].....	50
Tabela 34.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – pierwszy rok terapii [zł].....	51
Tabela 35.	Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]	51
Tabela 36.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł].....	52
Tabela 37.	Porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł]	52
Tabela 38.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – kolejny rok terapii [zł].....	53
Tabela 39.	Parametry dotyczące analizy w badaniu Wasserman 2012	53
Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy – dane z obwieszczenia [zł].....	54
Tabela 41.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	55
Tabela 42.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe producenta [zł]	56
Tabela 43.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne) - dane kosztowe z obwieszczenia [zł].....	56
Tabela 44.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg (PL) z IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe z obwieszczenia [zł]	58
Tabela 45.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg (PL) z IVlg (program lekowy) i IVlg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe producenta [zł]	59
Tabela 46.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	71
Tabela 47.	Ceny wszystkich preparatów Ig objętych finansowaniem w ramach obowiązującego PL	74
Tabela 48.	Wyniki analizy dla poszczególnych opakowań	76
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie Medline	80
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie DARE	80
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia Ig pacjentów z PNO zastosowana w bazach CEAP, SMC, CADTH, NICE i PBAC	81
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia Ig pacjentów z PNO zastosowana w bazie ISPOR	81
Tabela 53.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego p przegląd systematyczny SClg vs IVlg 2013	83
Tabela 54.	Wartości parametrów przyjęte w obliczeniach.....	85

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia immunoglobulinami pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności	82
------------	---	----

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 46.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4, str. 39
2. analizę wrażliwości	Rozdz.6, str. 55
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz.14.2, str. 79
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	nd.
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	nd.
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nd.
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	nd.
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 7, Tabela 10, Tabela 15,
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1, str. 39
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz.5, str. 42
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz.5, str. 42

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nd.</p> <p>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nd.</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia nd.</p> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) nd.</p> <p>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. nd.</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>nd.</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>nd.</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz.6.1, str. 55</p>
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Rozdz.6.1, str. 55</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz.6.2, str. 55</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. 2.5, str. 21</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Rozdz. 2.5, str. 21</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6, str. 21</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	

Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.

Rozdz. 14.2, str. 79

§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:

1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych, autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.

Rozdz. 11, str. 67

nd. – nie dotyczy



14. ANEKS

14.1. Wyniki dodatkowych obliczeń analizy

W ramach dodatkowych obliczeń analizy oszacowano koszty stosowania w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO dla wszystkich preparatów przy założeniu, że byłyby one dostępne w ramach programu lekowego dla pacjentów dorosłych i przy zachowaniu ich cen obowiązujących w programie lekowym dla dzieci.

14.1.1. Koszty leków

W ramach programu lekowego Ig finansowane są w obrębie dwóch grup limitowych: 1066.0 – *Immunoglobulinum humanum* oraz 1066.1 – *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące kosztów preparatów objętych finansowaniem w ramach programu lekowego uwzględnione w ramach dodatkowych obliczeń analizy. Dla preparatów ocenianych w niniejszej analizie zastosowano ceny przedstawione w rozdziale 3.3.1.

Tabela 47.
Ceny wszystkich preparatów Ig objętych finansowaniem w ramach obowiązującego PL

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt za opakowanie		Koszt za 1 g substancji	
	CHB	Limit	CHB	Limit
IVIg				
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	992,25 zł	850,50 zł	198,45 zł	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	1 984,50 zł	1 701,00 zł	198,45 zł	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml	3 969,00 zł	3 402,00 zł	198,45 zł	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	496,13 zł	425,25 zł	198,45 zł	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	1 984,50 zł	1 701,00 zł	198,45 zł	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	3 969,00 zł	3 402,00 zł	198,45 zł	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	992,25 zł	850,50 zł	198,45 zł	170,10 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 20 ml	209,79 zł	170,10 zł	209,79 zł	170,10 zł
Octagam (5% 10g), roztwór do infuzji, 10 g/200ml, 1 but. a 200 ml	2 585,52 zł	1 701,00 zł	258,55 zł	170,10 zł
Octagam (5% 2,5g), roztwór do infuzji, 2,5 g/50ml, 1 but. a 50 ml	646,38 zł	425,25 zł	258,55 zł	170,10 zł
Octagam (5% 5g), roztwór do infuzji, 5 g/100ml, 100 ml	1 292,76 zł	850,50 zł	258,55 zł	170,10 zł
Octagam 10% (100 ml, 10g), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 100 ml	2 585,52 zł	1 701,00 zł	258,55 zł	170,10 zł
Octagam 10% (200ml, 20g), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 200 ml	5 171,04 zł	3 402,00 zł	258,55 zł	170,10 zł
Octagam 10% (20ml, 2g), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 20 ml	517,10 zł	340,20 zł	258,55 zł	170,10 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt za opakowanie		Koszt za 1 g substancji	
	CHB	Limit	CHB	Limit
Octagam 10% (50ml, 5g), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 50 ml	1 292,76 zł	850,50 zł	258,55 zł	170,10 zł
Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. (6 g)	1 020,60 zł	1 020,60 zł	170,10 zł	170,10 zł
SCIg				
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. a 5 ml	239,27 zł	239,27 zł	239,27 zł	239,27 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. a 10 ml	478,55 zł	478,55 zł	239,28 zł	239,28 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. a 20 ml	957,10 zł	957,10 zł	239,28 zł	239,28 zł
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	453,60 zł	397,61 zł	274,91 zł	240,98 zł

CHB – cena hurtowa brutto

14.1.2. Pozostałe koszty

W ramach dodatkowych obliczeń niniejszej analizy uwzględniono analogiczne wartości kosztowe, jak w analizie podstawowej, przy uwzględnieniu finansowania immunoglobulin w ramach programu lekowego dla pacjentów z PNO.

14.1.3. Wyniki

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono wyniki dodatkowych obliczeń analizy.

Tabela 48.
Wyniki analizy dla poszczególnych opakowań

Opakowanie	Koszty leku	Koszty podania		Koszty kwalifikacji	Koszty monitorowania	Koszty całkowite	
		Pierwszy rok	Następne lata			Pierwszy rok	Następne lata
IVIg							
Kiovig 1 g, 1 fiol. a 10 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Kiovig 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Kiovig 5 g, 1 fl. a 50 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Kiovig 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Kiovig 30 g, 1 fiol. a 300 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Gammagard S/D 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Privigen 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł

Opakowanie	Koszty leku	Koszty podania		Koszty kwalifikacji	Koszty monitorowania	Koszty całkowite	
		Pierwszy rok	Następne lata			Pierwszy rok	Następne lata
Privigen 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Privigen 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Privigen 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Ig VENA 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml + zest. do infuzji	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Ig VENA 50 g/l, 1 fiol. a 20 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Ig VENA 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml + zest. do infuzji	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Ig VENA 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml + zest. do infuzji	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam (5% 10g) 10 g/200ml, 1 but. a 200 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam (5% 2,5g) 2,5 g/50ml, 1 but. a 50 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam (5% 5g) 5 g/100ml, 100 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam 10% (100 ml, 10g) 100 mg/ml, 1 but. a 100 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam 10% (200ml, 20g) 100 mg/ml, 1 but. a 200 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam 10% (20ml, 2g) 100 mg/ml, 1 but. a 20 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Octagam 10% (50ml, 5g) 100 mg/ml, 1 but. a 50 ml	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
Sandoglobulin P 6 g, 1 but. (6 g)	86 968 zł	6 084 zł	6 084 zł	325 zł	2 532 zł	95 910 zł	95 585 zł
SClg							
Subcuvia 0,16 g/ml, 10 ml	117 338 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	120 820 zł	119 871 zł
Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 5 ml	122 333 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	125 815 zł	124 866 zł
Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 10 ml	122 336 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	125 817 zł	124 868 zł
Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 20 ml	122 336 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	125 817 zł	124 868 zł
fSClg							
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml	117 338 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	120 820 zł	119 871 zł

Opakowanie	Koszty leku	Koszty podania		Koszty kwalifikacji	Koszty monitorowania	Koszty całkowite	
		Pierwszy rok	Następne lata			Pierwszy rok	Następne lata
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml	117 338 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	120 820 zł	119 871 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml	117 338 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	120 820 zł	119 871 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml	117 338 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	120 820 zł	119 871 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml	117 338 zł	624 zł	0 zł	325 zł	2 532 zł	120 820 zł	119 871 zł

14.1.4. Wnioski

Koszty leczenia z zastosowaniem IVIg dla NFZ w przypadku ich dostępności w programie lekowym byłyby takie same niezależnie od wyboru preparatu.

Koszty terapii z zastosowaniem SCIg są najniższe w przypadku stosowania preparatu Subcuvia.

14.2. Przeszukanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego tj. leczenia immunoglobulinami pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności przeszukano bazę Pubmed, bazy ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), oraz rejestr analiz ekonomicznych CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*).

Do analizy włączone zostały wszystkie opracowania spełniające kryteria dotyczące interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Strategie wyszukiwania nie zawierały ograniczeń na populację (a więc przegląd wykonany był zarówno w odniesieniu do populacji wskazanej we wniosku, jak i dowolnej szerszej populacji, w której stosowana może być oceniana interwencja). Strategie nie zawierały ponadto żadnych ograniczeń na interwencje będące komparatorami interwencji ocenianej.

14.2.1. Kryteria włączenia badań do przeglądu analiz ekonomicznych

Interwencja

Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskornie z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSCIg).

Punkty końcowe

- Koszty leków lub różnice w kosztach leków
- Koszty całkowite terapii lub różnice w kosztach całkowitych terapii
- Informacje o wykorzystanych zasobach
- QALY lub różnice QALY pomiędzy porównywanymi terapiami
- LY lub różnice LY pomiędzy porównywanymi terapiami
- Wartości współczynników CER, CUR, ICER lub ICUR

Metodyka analiz

W przeglądzie systematycznym uwzględnione zostaną dowolne opracowania zawierające ocenę ekonomicznych aspektów prowadzenia terapii lub opisujące modelowanie przebiegu choroby.

Przeszukania przeprowadzono w dniach 18 lutego 2015 roku. Zastosowaną strategię przeszukania w bazie Medline przedstawiono w Tabeli 49, strategie w pozostałych bazach znajdują się w kolejnych tabelach (Tabela 51 –Tabela 52).

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#11	(#1 and #10)	0
#10	(#8 OR #9)	37
#9	(HyQvia OR fSCIG)	2
#8	(#6 AND #7)	37
#7	(recombinant human hyaluronidase OR rHuPH20)	170
#6	(#2 OR #3 OR #4 OR #5)	790 852
#5	"immune globulin"	3519
#4	"human immunoglobulin"	3785
#3	"subcutaneous immunoglobulin"	159
#2	(immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immunoglobulin"[MeSH Term])	790 019
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	904 102

Data wyszukania: 18 lutego 2015 roku

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie DARE

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#5	(#4 OR #5)	0
#4	(HyQvia OR fSCIG)	0
#3	(#1 AND #2)	0
#2	(recombinant human hyaluronidase OR rHuPH20)	1
#1	(immunoglobulin OR immunoglobulins OR immune globulin)	627

Data wyszukania: 19 lutego 2015 roku

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia Ig pacjentów z PNO zastosowana w bazach CEAR, SMC, CADTH, NICE i PBAC

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	CEAR	SMC	CADTH	NICE
#1	Immunoglobulin OR immunoglobulins	20	16	13	47

Data wyszukania: 19 lutego 2015 roku

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia Ig pacjentów z PNO zastosowana w bazie ISPOR

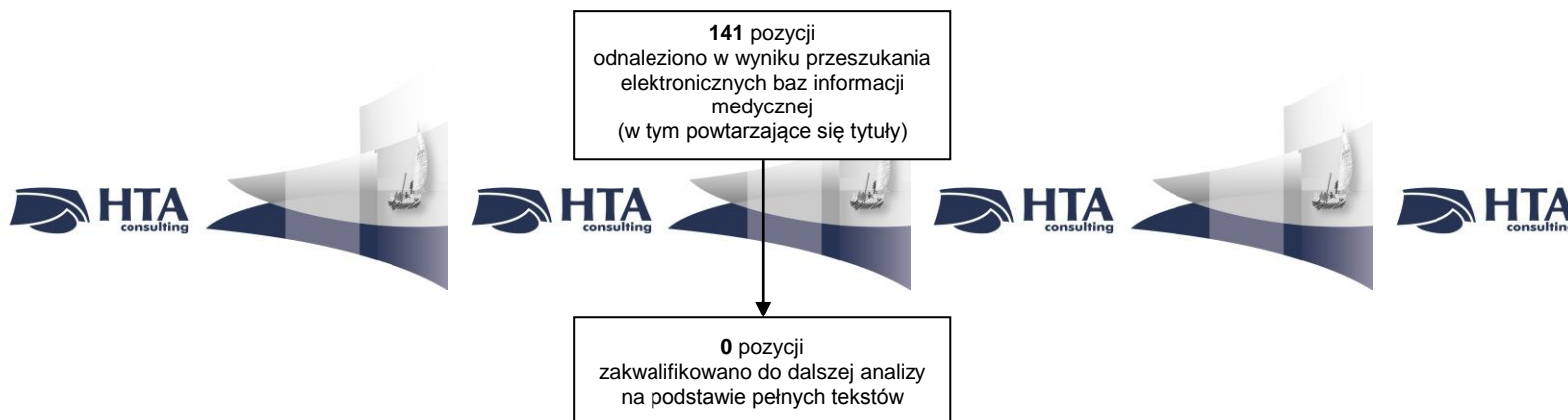
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Immunoglobulin or immunoglobulins	45

Data wyszukania: 19 lutego 2015 roku

W wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy Medline, bazy DARE rejestru CEAR, baz ISPOR, CADTH, NICE, oraz SMC odnaleziono łącznie 141 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Selekcja opracowań na podstawie tytułów i abstraktów (lub pełnych dokumentów w przypadku opracowań publikowanych na stronach SMC, NICE i CADTH w sytuacji, gdy nie posiadały one abstraktów) pozwoliła stwierdzić, że dotychczas nie opublikowano żadnych opracowań kosztowych, analiz ekonomicznych lub modeli dla ocenianej interwencji. (ani w populacji docelowej, ani w dowolnej szerszej populacji). Na poniższym rysunku (Rysunek 1) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac.



Rysunek 1.
Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia immunoglobulinami pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności



W związku z brakiem opracowań dotyczących ekonomicznych aspektów zastosowania fSCiG, w tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu odnalezionych analiz ekonomicznych wykonanego w ramach analizy ekonomicznej dla SCiG i IViG w 2013 roku [1]. Podsumowanie to uzupełnione zostało o charakterystykę opracowania Gerth 2014, na które zwrócono uwagę w piśmie otrzymanym przez firmę Baxter z Ministerstwa Zdrowia (pismo znak MZ-PLR-4610-916(3)/DD/15 z dnia 16 lutego 2015 roku)

Zwraca uwagę, że we wszystkich poza jedną analizą zastosowano w ocenie opłacalności poszczególnych strategii terapeutycznych analizę minimalizacji kosztów, a także, że we wszystkich opracowaniach wyniki wskazują, że terapia domowa z wykorzystaniem SCiG jest tańsza niż terapia prowadzona w szpitalu z wykorzystaniem IViG.



Tabela 53.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego p przegląd systematyczny SCiG vs IViG 2013

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Gerth 2014 [37] ^a	Pacjenci z niedoborami odporności	1. SCiG w domu 2. IViG w szpitalu	CMA	1 rok	Kanada, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne opieki pielęgniarskiej 1 vs 2. -2 603 CAD (1. rok), -2 948 CAD (kolejne lata)	Brak
Martin 2013 [38]	Dorośli z PNO	1. SCiG w domu 2. IViG w szpitalu	CMA	3 lata	Kanada, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne (3 lata) 1. vs 2. 736 CAD	Brak danych
Beauté 2010 [39]	Pacjenci z PNO	1. SCiG w domu 2. IViG w domu 3. IViG w szpitalu	CMA	1 rok	Francja, Ubezpieczenie społeczne i pacjent	Koszty całkowite (1 rok) 1. 25 275 € 2. 19 807 € 3. 26 880 €	Brak
Högy 2005 [40]	Pacjenci z PNO	1. SCiG w domu 2. IViG ambulat.	CMA	1 rok	Niemcy, płatnik publiczny	Koszty całkowite, dorośli (1 rok) 1. 14 893 € 2. 31 027 €	Brak danych
Gardulf 1995 [41]	Pacjenci z PNO	1. IMiG w szpitalu 2. IViG w szpitalu 3. SCiG w szpitalu 4. IMiG w domu 5. SCiG w domu	Badanie obserwacyjne	-	Szwecja, płatnik publiczny	Średni koszt roczny 1. 3 204 \$ 2. 14 124 \$ 3. 4 656 \$ 4. 13 224 \$ 5. 3 096 \$	Brak danych
Ducruet 2013 [42]	Pacjenci z PNO	1. IViG w szpitalu 2. SCiG w domu	Badanie retrospektywne	-	Kanada, płatnik publiczny i pacjent	Koszty całkowite w pierwszym roku 1. 6 055 CAD 2. 3 578 CAD	Brak
Membe 2008 [43]	Pacjenci z PNO	1. SCiG w domu 2. IViG w domu 3. IViG w szpitalu	CMA	1 rok	Kanada, płatnik publiczny	Koszty całkowite, dorośli (1 rok) 1. 21 033 CAD 2. 20 302 CAD 3. 23 038 CAD	Brak

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Membre 2008 [44]	Dorośli na terapii Ig	1. IVIg w domu 2. SCIg w domu 3. IVIg w szpitalu	Model Markowa, CUA	1 rok	Kanada, płatnik publiczny	Koszt całkowity (1 rok)	
						1. 19 433 CAD 2. 20 065 CAD 3. 21 273 CAD	
						QALY	
						1. 0,659 2. 0,675 3. 0,648	Brak danych
						ICER	
						2. vs 1. 39 500 \$ 3. vs 1. Zdominowany	

a) opracowanie dołączone do wyników przeglądu systematycznego z 2013 roku, na podstawie pisma znak MZ-PLR-4610-916(3)/DD/15 z dnia 16 lutego 2015 roku

14.3. Parametry aplikacji obliczeniowej

Tabela 54.
Wartości parametrów przyjęte w obliczeniach

Parametr	Wartość domyślna	Analiza wrażliwości	Opis
Koszt_Arm1	229,50	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Koszt 1 grama Ig podawanego podskórnie w PL (Subcuvia)
Koszt_Arm2	170,10	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Koszt 1 grama Ig podawanego dożylnie w PL (Kiovig)
Koszt_Arm3	170,10	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Koszt 1 grama Ig podawanego dożylnie w PL (Gammagard)
Koszt_SCIg_JGP	312,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Koszt 1 grama Ig podawanego podskórnie w ramach LSzp.
Koszt_IVIg_JGP	312,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Koszt 1 grama Ig podawanego przez wlew w ramach LSzp.
Kwal_IVIg_JGP	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia Ig w ramach JGP
Kwal_SCIg_JGP	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Kwal_IVIg_PL	325,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Kwal_SCIg_PL	325,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia Ig w ramach PL
Kwal_fSCIg_PL	325,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Mon_IVIg_JGP	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Mon_SCIg_JGP	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczny koszt monitorowania terapii Ig w ramach JGP.
Mon_IVIg_PL	2532,40	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczny koszt monitorowania terapii Ig w ramach PL.
Mon_SCIg_PL	2532,40	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczny koszt monitorowania terapii Ig w ramach PL.
Mon_fSCIg_PL	2532,40	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczny koszt monitorowania terapii Ig w ramach PL.
Pod_IVIg_JGP	260,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania Ig przez wlew w ramach LSzp.
Pod_SCIg_JGP	260,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania Ig podskórnego w ramach LSzp.
Pod_IVIg_PL	468,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania Ig przez wlew w ramach PL.
Pod_SCIg_PL	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania Ig podskórnie w ramach PL (SCIg).
Pod_fSCIg_PL	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania Ig podskórnie w ramach PL (fSCIg).

Parametr	Wartość domyślna	Analiza wrażliwości	Opis
Nauk_SCIg_PL	624,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Całkowity koszt związany z nauką podawania SCIg w warunkach domowych.
Nauk_fSCIg_PL	624,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Całkowity koszt związany z nauką podawania fSCIg w warunkach domowych.
Lpod_IVIg	13,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczna liczba podań IVIg.
Lpod_SCIg	52,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczna liczba podań SCIg.
Lpod_fSCIg	13,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczna liczba podań fSCIg.
Dawk_IVIg	0,54	0,309-0,610	Dawka Ig na podanie przez wlew w gramach na kilogram masy ciała.
Dawk_SCIg	0,13	0,088-0,160	Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała (SCIg).
Dawk_fSCIg	0,58	0,309-0,659	Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała (fSCIg).
MarzaHB	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Wysokość marży hurtowej dla preparatów firmy Baxter.
MasaCiala	72,97	63,60-75,85	Średnia masa ciała pacjenta.