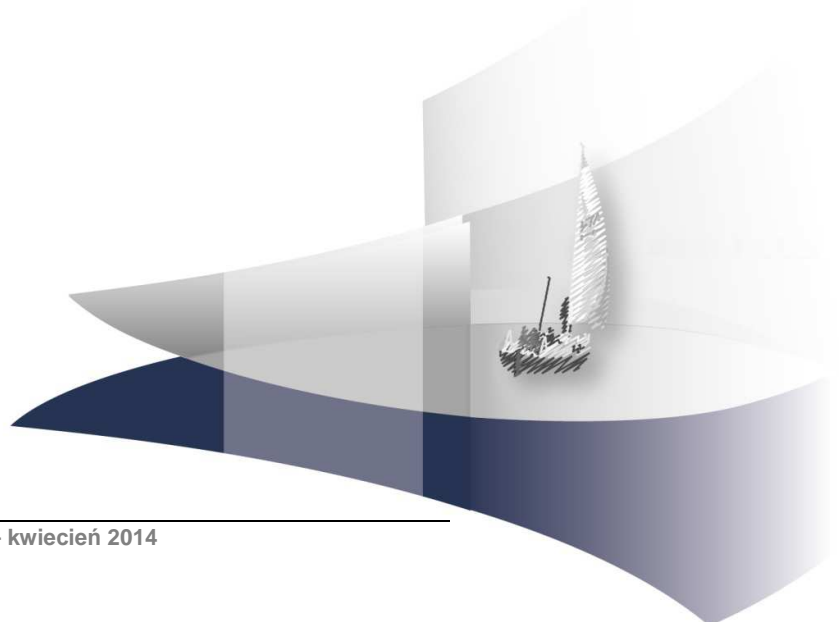


**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET I ANALIZA
RACJONALIZACYJNA**

**IMMUNOGLOBULINY W LECZENIU WIELOOGNISKOWEJ
NEUROPATII RUCHOWEJ**

Wersja 0.99

Barbara Gad
Anna Lembas
Grzegorz Niesyczeński



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: 30 kwietnia 2014

Kierownik projektu: Barbara Gad

Autorzy:

Barbara Gad metodyka, koordynacja prac

Anna Lembas metodyka, analiza danych, opracowanie tekstu analizy,

Grzegorz Nieszczyński opracowanie aplikacji obliczeniowej, metodyka, analiza danych

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

Kontrola obliczeń: Piotr Biernat

Korekta językowa: Barbara Gad

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 reprezentowała:

Danuta Deckert

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Interwencja oceniana	11
1.5. Założenia analizy	12
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	15
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	15
2.2. Forma analizy.....	15
2.3. Perspektywa analizy	16
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	16
2.5. Populacja docelowa	16
2.6. Rozpowszechnienie immunoglobulin w populacji docelowej.....	19
2.7. Udziały poszczególnych preparatów.....	22
2.8. Charakterystyka pacjentów – wiek i masa ciała	22
2.9. Dawkowanie.....	23
2.10. Koszty.....	25
2.11. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego	27
2.12. Analiza wrażliwości	27
3. WYNIKI ANALIZY	29
3.1. Populacja docelowa – scenariusz aktualny i prognozowany	29
3.2. Wydatki płatnika publicznego.....	30
4. ANALIZA RACJONALIZACYJNA	32
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	33
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	33
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	33
6. PODSUMOWANIE	35
7. WNIOSKI	37

8. DYSKUSJA	38
9. OGRANICZENIA.....	39
10. BIBLIOGRAFIA	41
11. SPIS TABEL	43
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	44
13. ANEKS	47
13.1. Analiza wrażliwości	47
13.2. Przeszukanie badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości MMN	50

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka
IVIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
MMN	Wielogniskowa neuropatia ruchowa (<i>Multifocal Motor Neuropathy</i>)
MZ	Minister Zdrowia
m.c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin podawanych w formie dożylniej (produkt leczniczy Kiovig®) u pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową. Dodatkowo w analizie wskazano oszczędności pozwalające na pokrycie ewentualnego wzrostu kosztów refundacji związanych ze zmianą formy finansowania Ig.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na analizowane sposoby finansowania immunoglobulin w populacji docelowej wydatki w obu perspektywach są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego oraz w lecznictwie szpitalnym są bezpłatne dla pacjentów). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN). Aktualnie leczenie immunoglobulinami pacjentów z MMN finansowane jest w Polsce ze środków publicznych w ramach lecznictwa szpitalnego. Kiovig® jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o badania epidemiologiczne raportujące chorobowość MMN skompilowane z polskimi danymi demograficznymi, dotyczącymi liczebności populacji ogólnej.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. finansowania immunoglobulin w populacji pacjentów z MMN w ramach leczenia szpitalnego (scenariusz aktualny) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku rozpoczęcia finansowania immunoglobulin w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego (scenariusz prognozowany).

W analizie założono, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem MMN poddani są leczeniu immunomodulującemu polegającemu na dożylnym podaniu immunoglobulin. Ponadto w analizie dopuszczono możliwość przerywania terapii przez pacjentów. W takiej sytuacji pacjentom podawane są leki immunosupresyjne. Liczbę pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig w kolejnych latach analizy wyznaczono przy uwzględnieniu danych dotyczących odsetka pacjentów przerywających terapię.

Schemat dawkowania Ig u pacjentów z MMN w terapii inicjującej wyznaczono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych. Liczbę cykli terapii inicjującej wyznaczono w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych. Dawkowanie Ig u pacjentów z MMN w terapii podtrzymującej oraz czas między podaniami kolejnych dawek oszacowano na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych. Długość cyklu terapii podtrzymującej dopasowano do oszacowanej wielkości dawki miesięcznej oraz częstości podań. W celu określenia dokładnej wielkości dawki, wyznaczono średnią masę ciała pacjentów z MMN.

W analizie, ze względu na wybór perspektywy, uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu oraz koszty monitorowania. Nie uwzględniono bezpośrednich kosztów niemedycznych oraz kosztów pośrednich. Ponadto nie uwzględniono kosztów stosowania leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów z MMN w przypadku niepowodzenia terapii Ig. Leki te stosowane są niezależnie od formy finansowania Ig, a zatem koszty na nie ponoszone należą do kategorii kosztów wspólnych. Koszty w analizie BIA przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

Źródłem oszczędności pozwalających na pokrycie środków związanych z refundacją Ig w ramach proponowanego programu lekowego będą oszczędności wygenerowane przez zaprzestanie finansowania Ig w ramach leczenia szpitalnego w populacji dorosłych.

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba osób z MMN w 2015 roku wynosi 233 osoby oraz 244 osoby w 2016 roku. Prognozowana liczba osób, którzy będą leczeni za pomocą terapii immunomodulującej z wykorzystaniem Ig w 2015 roku wynosi 188 osoby i wzrasta do w 2016 roku do 197 osób (niezależnie od scenariusza analizy). Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN, zatem wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu.

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi spadek wydatków całkowitych ponoszonych przez płatnika. Prognozowane wydatki płatnika na leki (preparat Kiovig[®]) w populacji osób z MMN spadną o około 22,10 mln zł w roku 2015 i o 23,22 mln zł w roku 2016. Całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig spadną o około 21,87 mln zł w 2015 roku oraz o około 22,99 mln zł w 2016 roku

Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego Ig wydatki płatnika na leki w populacji osób z MMN w roku 2015 będą wynosić około 64,56 mln zł oraz około 67,84 mln zł w roku 2016. Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN i wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu. Zatem oszacowane powyżej wydatki dotyczą produktu Kiovig[®]. Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig wyniosą około 68,02 mln zł w 2015 roku i wzrosną do około 71,48 mln zł w 2016 roku.

Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika na leki w populacji osób z MMN w roku 2015 będą wynosić około 42,46 mln zł oraz około 44,62 mln zł w roku 2016. Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN i wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu. Zatem oszacowane powyżej wydatki związane z leczeniem w ramach programu lekowego dotyczą produktu Kiovig[®]. Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig wyniosą około 46,15 mln zł w 2015 roku i wzrosną do około 48,50 mln zł w 2016 roku.

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej w zakresie wniosków jakościowych. W każdej z przeprowadzonych analiz wydatki płatnika związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig w ramach proponowanego programu lekowego są niższe niż w przypadku utrzymania aktualnego sposobu finansowania tych leków. Największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia analizy związane z dawkowaniem Ig w terapii podtrzymującej, średnią masą ciała pacjentów z MMN oraz liczbą pacjentów z MMN poddanych terapii Ig.

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii immunomodulującej za pomocą dożylnych wlewów immunoglobulin u pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową w ramach programu lekowego spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego. Związane jest to z faktem, że obowiązująca wycena jednostki immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego przewyższa jej koszty w ramach proponowanego programu lekowego. Wzrost wydatków związany z finansowaniem Ig w ramach programu lekowego zostanie zniwelowany przez zaprzestanie finansowania Ig w ramach leczenia szpitalnego w tej populacji pacjentów.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin podawanych w formie dożylniej (produkt leczniczy Kiovig®) u pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową. Dodatkowo w analizie wskazano oszczędności pozwalające na pokrycie ewentualnego wzrostu kosztów refundacji związanych ze zmianą formy finansowania Ig.

Analizę przeprowadzono w warunkach polskich przy założeniu, że preparaty Ig będą finansowane w leczeniu MMN w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Stosowny projekt zapisów programu lekowego [1] stanowi załącznik niniejszej analizy.

1.2. Problem zdrowotny

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (*multifocal motor neuropathy*, MMN) należy do czysto ruchowych postaci neuropatii i charakteryzuje się powoli postępującym, asymetrycznym, odsiebny niedowład kończyn. [2] MMN to choroba postępująca powoli, zazwyczaj bez samoistnych remisji. [3] Pierwszym objawem choroby jest asymetryczny niedowład w kończynach górnych lub rzadziej (u ok. 10–30% pacjentów) w kończynach dolnych. Niedowład występuje zwykle w obrębie mięśni unerwianych przez określone nerwy ruchowe – najczęściej nerw pośrodkowy, łokciowy, promieniowy i piszczelowy. Na początku choroby może także wystąpić niedowład mięśni barków lub uogólniony niedowład. Bardzo rzadko dochodzi do zajęcia nerwu podjęzykowego, nerwów gałkoruchowych lub wielu nerwów czaszkowych oraz nerwów oddechowych. Asymetria objawów utrzymuje się zwykle przez lata. Po kilku latach trwania choroby u 50% pacjentów dochodzi do zaniku mięśni. U pacjentów mogą pojawić się także subiektywne zaburzenia czucia, faskykulacje, kurcze mięśni, osłabienie odruchów ścięgniastych w zajętych mięśniach. [2–4]

W przypadku MMN leczeniem z wyboru jest dożylnie podawanie Ig. Celem terapii jest złagodzenie objawów oraz spowolnienie postępów choroby, nie prowadzi jednak do całkowitego wyleczenia. Podawanie Ig zaleca się u pacjentów z MMN z istotnym stopniem niesprawności. Zwykle dawka początkowa wynosi 2 g/kg m.c. w ciągu 2–5 dni. W przypadku wystąpienia dobrej odpowiedzi na leczenie przejawiającej się wyraźnym zmniejszeniem niedowładu zalecana jest terapia podtrzymująca w dawce 1 g/kg m.c. co 2–4 tyg. lub 2 g/kg m.c. co 1–2 mies. Dawka uzależniona jest przede wszystkim od odpowiedzi chorego oraz przewidywanej poprawy. [2, 5] Terapia Ig może być

prowadzona przez lata, aczkolwiek wraz z czasem trwania choroby obserwowany jest powolny postęp objawów pomimo leczenia. [2] W przypadku braku odpowiedzi na leczenie Ig stosuje się leczenie immunosupresyjne za pomocą: cyklofosfamid, cyklosporyny, azatiopryny, interferonu β -1a lub rytuksymabu. [2, 5, 6]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie klinicznej [7].

1.3. Stan aktualny

Lekiem z wyboru stosowanym u pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową są immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg). Obecnie stosowanie Ig w populacji docelowej finansowane jest w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia. Terapia Ig u pacjentów z MMN finansowana jest w ramach lecznictwa szpitalnego w obrębie świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* (kod produktu 5.53.01.0001401). Wycenę świadczenia reguluje Zarządzenie Prezesa NFZ. [8]

Leczenie za pomocą Ig w ramach świadczenia *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 immunoglobulinami”). Wskazania rejestracyjne Ig w ramach leczenia immunomodulującego obejmują [9]:

- leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w tym zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał),
- immunomodulację u dorosłych, dzieci i młodzieży:
 - pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
 - zespół Guillaina-Barrego,
 - choroba Kawasaki,
 - wieloogniskowa neuropatia ruchowa (*multifocal motor neuropaty*, MMN).

Szczegółowe omówienie wskazań zawartych w charakterystykach produktu leczniczego dla analizowanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

Aktualnie tylko jeden produkt leczniczy Ig (Kiovig[®]) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN. [10]

Liczebność populacji docelowej w roku 2014

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Liczebność populacji docelowej na końcu 2014 roku oraz liczbę pacjentów leczonych z zastosowaniem Ig oszacowano na podstawie tych samych źródeł danych oraz przyjmując takie same założenia, co w przypadku szacowania liczebności

populacji docelowej na lata 2015–2016. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziale dotyczącym metodyki analizy (rozd.2.5).

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z MMN pod koniec 2014 roku wynosi 222 osoby, w tym 178 osób jest leczonych za pomocą dożylnych podań immunoglobulin.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej pod koniec 2014 roku

Parametr	2014
Pacjenci z MMN, w tym	222
Pacjenci leczenia Ig (Kiovig®)	178

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej zostały wyznaczone przy założeniu liczebności populacji na rok 2014 (Tabela 1) oraz założeń kosztowych analogicznych, jak w przypadku szacowania wydatków płatnika w scenariuszu aktualnym analizy.

Oszacowane, całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie MMN za pomocą Ig w populacji docelowej analizy wynoszą około 64,89 mln zł rocznie, w tym wydatki związane z lekami wynoszą 61,58 mln zł.

Tabela 2.
Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej w 2014 roku [mln zł]

Parametr	Wartość
Wydatki na Ig	61,58
Wydatki związane z kwalifikacją do leczenia	0,00
Wydatki związane z podaniem Ig oraz monitorowaniem terapii	3,32
Łączne wydatki	64,89

1.4. Interwencja oceniana

Normalna immunoglobulina ludzka do podania dożylnego (produkt leczniczy Kiovig®) zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościowo immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Preparat Kiovig® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter AG przez Komisję Europejską dnia 19 stycznia 2006 r. Ostatniego przedłużenia tego pozwolenia dokonano dnia 6 grudnia 2010 r. [9]

Produkt Kiovig[®] jest zarejestrowany w immunomodulacji w następujących wskazaniach:

- pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
- zespół Guillaina-Barre'go,
- choroba Kawasaki,
- wieloogniskowa neuropatia ruchowa. [9]

Dodatkowo produkt Kiovig[®] jest zarejestrowany w leczeniu substytucyjnym zespołów pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem przeciwciał, hipogammaglobulinemi i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami, hipogammaglobulinemi u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz wrodzonego AIDS i nawracających zakażeń.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie klinicznej [7].

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego Kiovig[®] w terapii pacjentów z MMN odbywa się w ramach leczenia szpitalnego. Pacjenci otrzymują terapię bezpłatnie. Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN [10].

1.5. Założenia analizy

Analizę BIA przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że od 1 stycznia 2015 roku produkt leczniczy Kiovig[®] finansowany będzie w leczeniu pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową w ramach programu lekowego. Przyjęty horyzont czasowy analizy obejmuje czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na zakładany sposób finansowania immunoglobulin w ocenianej populacji pacjentów wydatki z obu wyróżnionych perspektyw są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego oraz w lecznictwie szpitalnym są bezpłatne dla pacjentów). W związku z tym w analizie nie dokonywano rozróżnienia, której perspektywy dotyczą prezentowane wyniki.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. finansowania immunoglobulin w populacji pacjentów z MMN w ramach leczenia szpitalnego (scenariusz aktualny) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku rozpoczęcia finansowania immunoglobulin w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego (scenariusz prognozowany). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a aktualnym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN). Aktualnie leczenie immunoglobulinami pacjentów z MMN finansowane jest w Polsce ze środków publicznych w ramach lecznictwa szpitalnego.

Liczebność populacji docelowej analizy wyznaczono w oparciu o badania epidemiologiczne raportujące chorobowość MMN skompilowane z polskimi danymi demograficznymi dotyczącymi liczebności populacji ogólnej. Możliwości leczenia MMN są ograniczone, aktualnie lekiem z wyboru są immunoglobuliny podawane dożylnie. Leczenie Ig prowadzone jest często przez wiele lat. Terapię rozpoczyna się od dawki inicjującej (pierwsze cykl leczenia), następnie, w zależności od stanu zdrowia pacjenta, podawane są kolejne dawki (terapia podtrzymująca). W analizie założono, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem MMN poddani są leczeniu immunomodulującemu polegającemu na dożylnym podaniu immunoglobulin. Ponadto w analizie dopuszczono możliwość przerywania terapii przez pacjentów. W takiej sytuacji pacjentom podawane są leki immunosupresyjne. Podanie leków immunosupresyjnych jest niezależne od formy finansowania, a zatem ich koszt należy do kategorii kosztów wspólnych. W związku z powyższym w analizie BIA nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów po przerwaniu terapii Ig. Liczbę pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig w kolejnych latach analizy wyznaczono przy uwzględnieniu danych dotyczących odsetka pacjentów przerywających terapię.

Schemat dawkowania Ig u pacjentów z MMN określono osobno dla terapii inicjującej oraz osobno dla terapii podtrzymującej. Dawkowanie w terapii inicjującej wyznaczono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych. Przyjęte dawkowanie jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego. Liczbę cykli terapii inicjującej wyznaczono w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych. Dawkowanie Ig u pacjentów z MMN w terapii podtrzymującej oraz czas między podaniami kolejnych dawek oszacowano na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych. Długość cyklu terapii podtrzymującej dopasowano do oszacowanej wielkości dawki miesięcznej oraz częstości podań.

Ze względu na fakt, iż całkowita dawka Ig zależna jest od masy ciała pacjenta, określono wartość tego parametru dla pacjentów z MMN. Odpowiednie wartości zostały obliczone na podstawie tych samych źródeł danych jak w analizie ekonomicznej [11].

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego, wszyscy pacjenci z MMN, którzy aktualnie są leczeni w ramach leczenia szpitalnego, zostaną włączeni do programu z dniem 1 stycznia 2015 roku. Pacjenci z populacji docelowej zdiagnozowani w kolejnych latach analizy będą włączani do terapii w ramach programu lekowego równomiernie w kolejnych kwartałach roku.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania oraz koszty związane z kwalifikacją i monitorowaniem terapii Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów stosowania leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów z MMN w przypadku niepowodzenia terapii Ig. Leki te stosowane są niezależnie od formy finansowania Ig, a zatem koszty na nie ponoszone należą do

kategorii kosztów wspólnych. Ponadto nie uwzględniono pozostałych kosztów, takich jak koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia infekcji i ich powikłań. Zmiana formy finansowania nie zmieni skuteczności oraz bezpieczeństwa w aspekcie częstości występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych ocenianej interwencji. W związku z tym wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.

Aktualnie preparat Kiovig[®] oraz preparaty innych immunoglobulin finansowane są w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” w ramach dwóch grup limitowych różniących drogę podania Ig. Nie wiadomo, czy objęcie refundacją pacjentów z MMN w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” zmieni strukturę grup limitowych oraz jakie preparaty będą stanowiły podstawę limitu finansowania.

W związku z powyższym obliczenia niniejszej analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu pacjentów z MMN w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z MMN w Polsce	Cats 2010 [12], Mahdi-Rogers 2014 [13], Dane demograficzne GUS [14, 15]
	Liczba pacjentów z MMN w trakcie terapii Ig	Cats 2010 [12]
Zużycie zasobów	Dawkowanie Ig w terapii inicjującej	Analiza ekonomiczna [11]
	Liczba cykli terapii inicjującej	
	Dawkowanie Ig w terapii podtrzymującej	
	Czas między kolejnymi podaniami dawki podtrzymującej	
Koszty	Koszty preparatu Kiovig [®]	Dostarczone przez firmę Baxter Polska
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna [11]
Wiek i masa ciała pacjentów	Średni wiek pacjentów z MMN rozpoczynających terapię Ig	raport „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [16], Azulay 1994 [17], Federico 2000 [18], Hahn 2013 [19], Leger 2001[20], Van den Berg 1995 [21]
	Średnia masa ciała pacjentów z MMN	

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową jako pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową, u których stosuje się leczenie immunomodulujące polegające na dożylnym podaniu immunoglobulin.
2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w latach 2015–2016. Ponadto wyznaczono liczbę pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą przed 2015 rokiem oraz liczbę nowych rozpoznań w kolejnych latach analizy. Przyjęto odsetek pacjentów przerywających terapię Ig. Na podstawie powyższych parametrów oszacowano liczbę pacjentów, którzy stosować będą terapię Ig. Określono także wielkość parametrów opisujących charakterystykę początkową populacji (masa ciała).
3. Określono schemat dawkowania Ig w terapii inicjującej oraz w terapii podtrzymującej, a także częstości podań kolejnych dawek w terapii podtrzymującej.
4. Określono koszty jednostkowe związane z immunoglobuliną oraz koszty ponoszone na podanie immunoglobulin, kwalifikację do leczenia i monitorowanie leczenia pacjentów z MMN.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji pacjentów z MMN leczonych za pomocą Ig w latach 2015–2016 w przypadku utrzymania aktualnej formy finansowania Ig, czyli w ramach lecznictwa szpitalnego.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji pacjentów z MMN leczonych za pomocą Ig w latach 2015–2016 w scenariuszu prognozowanym, w przypadku zmiany formy finansowania Ig, czyli finansowania w ramach proponowanego programu lekowego.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku dodatnich wydatków inkrementalnych, przez płatnika ponoszone są dodatkowe nakłady finansowe.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do J). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającemu obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na analizowany sposób finansowania immunoglobulin w populacji docelowej, wydatki w obu perspektywach są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego oraz w lecznictwie szpitalnym są bezpłatne dla pacjentów). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [22].

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że immunomodulacja u pacjentów z MMN z wykorzystaniem immunoglobulin finansowana będzie ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2015 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [22] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [23], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z wielogniskową neuropatią ruchową.

W celu oszacowania liczebności pacjentów z MMN wykorzystano następujące źródła danych:

- badania epidemiologiczne odnalezione w ramach przeszukań bazy danych Medline (przez PubMed) [12, 13],
- dane demograficzne publikowane przez GUS [14, 15].

W ramach prac na analizą BIA nie zidentyfikowano żadnych polskich danych umożliwiających oszacowanie liczby chorych z MMN. W związku z powyższym w celu oszacowania liczby pacjentów z wielogniskową neuropatią ruchową w Polsce wykorzystano zagraniczne badania epidemiologiczne

raportujące chorobowość MMN. Odnalezione dane skompilowano z polskimi danymi demograficznymi dotyczącymi liczebności populacji ogólnej.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy Medline (rozdz. 13.2) zidentyfikowano dwa badania raportujące chorobowość MMN (Cats 2010 [12] oraz Mahdi-Rogers 2014 [13]). Badanie Cats 2010 przeprowadzone zostało w Holandii. Celem badania była identyfikacja wszystkich przypadków MMN oraz określenie skuteczności stosowanej terapii IVIg. W badaniu zidentyfikowano łącznie 97 przypadków MMN, w okresie od stycznia do grudnia 2007 roku, z czego 88 poddano szczegółowej analizie. Dane dotyczące poszczególnych przypadków MMN uzyskano od wszystkich holenderskich neurologów, a zatem można przypuszczać, że obejmują wszystkie rzeczywiste przypadki tej choroby w Holandii. Uwzględniając liczebność populacji Holandii w 2007 roku [24] (a więc w roku, dla którego wyznaczona została łączna liczba przypadków MMN) wyznaczono chorobowość MMN wynoszącą 0,59/100 000 osób.

Celem badania Mahdi-Rogers 2014 było określenie chorobowości i cech klinicznych związanych z trzema chorobami neurologicznymi: przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (CIPD), wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN) oraz neuropatią związaną z paraproteinemią (PDN) występującymi w południowowschodniej Anglii. W całkowitej populacji tego obszaru (w liczbie określonej w badaniu jako 3 557 352 osób) zidentyfikowano łącznie 19 przypadków MMN, co pozwoliło autorom badania na określenie chorobowości MMN wynoszącej 0,53/100 000 osób.

Szczegółowe dane z odnalezionych badań dotyczących chorobowości MMN zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości MMN – dane z badań epidemiologicznych

Badanie	Liczba zidentyfikowanych przypadków MMN	Wielkość badanej populacji	Chorobowość MMN / 100 000 osób
Cats 2010 [12]	97	16 570 610	0,59
Mahdi-Rogers 2014 [13]	19	3 557 352	0,53
Razem	116	20 127 962	0,58

Na podstawie powyższych wyników określono średnią chorobowość MMN (na podstawie łącznej liczby przypadków MMN oraz łącznej wielkości badanej populacji). Liczbę pacjentów z MMN w Polsce na początku 2015 roku uzyskano kompilując uzyskaną wartość z oszacowaną liczebnością populacji Polski w tym czasie. W ramach tej części analizy wykorzystano dane zaczerpnięte z Rocznika Statystycznego Głównego Urzędu Statystycznego. W ramach publikacji GUS dostępne są prognozy liczebności populacji Polski na lata 2008–2035, jednak ze względu na to, że prognozy na lata 2008–2012 odbiegają od rzeczywistych wartości raportowanych przez GUS dla tego okresu uznano, że także prognozy zawarte w tym opracowaniu na kolejne lata 2014–2016 mogą znacznie odbiegać od rzeczywistej sytuacji demograficznej. W związku z tym w obliczeniach nie skorzystano z tych danych.

Dane GUS dotyczące liczebności ludności Polski w kolejnych latach 1990–2012 charakteryzują się znaczną zmiennością. W szczególności widoczny jest wyraźny spadek liczby ludności w latach 2006–2009, po czym następuje silny wzrost tej wartości (o około 400 tys. osób) w roku 2010. Po roku 2010 liczebność populacji Polski stabilizuje się. Nie zidentyfikowano przyczyn opisanej sytuacji. Z uwagi na zaobserwowaną zmienność wartości analizowanego parametru w czasie oraz niewielką liczbę obserwacji dostępnych po momencie jej stabilizacji nie zdecydowano się na wyznaczenie trendu zmian jego wartości w czasie. W świetle stabilności liczebności populacji Polski określonej na podstawie danych GUS dla lat 2010–2012 przyjęto, że liczebność populacji Polski na początku 2015 roku będzie równa liczebności z 2012 roku (najświeższe dostępne dane).

Na podstawie uwzględnionych danych oszacowano liczebność populacji docelowej na początek 2015 roku. Przeprowadzone obliczenia oraz oszacowaną liczbę pacjentów z MMN w Polsce przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Liczba pacjentów z MMN w Polsce – na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	Wartość
Populacja Polski w 2015 roku	38 533 299
Chorobowość MMN/100 000 osób	0,58
Liczba pacjentów z MMN w Polsce na początku 2015 roku	222

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa to choroba przewlekła, zatem wyznaczona powyżej liczba pacjentów z MMN na początku 2015 roku wzrośnie o nowe przypadki w kolejnych latach analizy. Dostępne dane nie pozwalają na określenie rocznej liczby pacjentów z nowo zdiagnozowaną MMN. Choroba, mimo iż przebiega postępująco przez wiele lat, rzadko prowadzi do zgonu [3]. Ponadto w momencie diagnozy pacjenci są dość młodzi (około 49 lat, Tabela 13). Można zatem przypuszczać, że liczba nowo rozpoznanych przypadków w kolejnych latach jest niewielka. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że 5% z wyznaczonej liczby pacjentów z populacji docelowej na początku 2015 roku będzie stanowić roczną liczbę nowych rozpoznań MMN w kolejnych latach analizy.

Uwzględniając powyższe założenia wyznaczono prognozowaną liczbę pacjentów w kolejnych latach analizy. Prognozowana liczba pacjentów na koniec 2015 roku wyniesie 233 osoby, z czego 11 osób to pacjenci zdiagnozowani w tym roku. MMN nie wpływa na wzrost śmiertelności, dlatego w analizie założono, że wszyscy pacjenci uwzględnieni w 2015 roku wejdą w skład populacji docelowej w 2016 roku. Dodatkowo w kolejnym roku analizy zdiagnozowanych zostanie 11 nowych przypadków MMN, co da łącznie 244 osoby z MMN na koniec 2016 roku (Tabela 6). W obliczeniach przyjęto, że pacjenci zdiagnozowani są w latach 2015–2016 zgodnie z rozkładem jednostajnym w kolejnych kwartałach roku.

Opisane powyżej oszacowanie liczebności populacji docelowej związane jest z dużymi ograniczeniami. Przede wszystkim, na wyniki znaczny wpływ ma założenie dotyczące liczby nowych pacjentów z MMN w kolejnych latach analizy. Z uwagi na brak danych w tym zakresie w analizie

przyjęto, że 5% pacjentów z populacji chorych na MMN na początku 2015 roku będzie diagnozowanych w kolejnych latach. Nie wiadomo jednak, jaka jest faktyczna liczba nowych pacjentów. W analizie wrażliwości rozważono sytuację, w której wszyscy pacjenci z MMN zostali zdiagnozowani przed 2015 rokiem i nie ma nowych rozpoznań w latach 2015–2016 (wariant minimalny, wariant A1). Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że 10% pacjentów z populacji docelowej to pacjenci zdiagnozowani w danym roku (wariant A2). Kolejnym źródłem niepewności oszacowań liczebności populacji docelowej jest założenie, że chorobowość MMN w Polsce kształtuje się tak jak w innych państwach. Odnalezione badania raportowały spójne wartości dotyczące chorobowości MMN, w związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono obliczeń z uwzględnieniem wartości odrębnie dla każdego z badań. Jednak, w celu zbadania wpływu parametru dotyczącego chorobowości na wyniki analizy oszacowano różnicę w wydatkach całkowitych przy założeniu jednego dodatkowego pacjenta w populacji docelowej analizy (wariant B1). W szacowaniu powyższych wydatków założono, że liczebność populacji docelowej na początku 2015 roku wynosi 223 pacjentów.

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 6.
Prognozowana liczba pacjentów z MMN w latach 2015–2016

Scenariusz	2015	2016
Analiza podstawowa	233	244
Nowe rozpoznania MMN – wariant minimalny (wariant A1)	222	222
Nowe rozpoznania MMN – wariant maksymalny (wariant A2)	244	266
Zmiana populacji o jednego pacjenta (wariant B1)	234	245

W załączonym pliku obliczeniowym umożliwiono przeprowadzenie obliczeń po wprowadzeniu przez Użytkownika wartości dotyczących liczby pacjentów z populacji docelowej na początku 2015 roku oraz rocznego wzrostu liczebności populacji docelowej w latach 2015 i 2016.

2.6. Rozpowszechnienie immunoglobulin w populacji docelowej

Lekiem z wyboru stosowanym u pacjentów z MMN są immunoglobuliny podawane dożylnie. W analizie założono, że u wszystkich pacjentów, u których rozpozna się MMN, stosuje się terapię inicjującą z wykorzystaniem Ig. Jednak nie u wszystkich pacjentów z MMN stosowanie immunoglobulin daje zadowalające efekty związane z wyraźnym zmniejszeniem niedowładu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie Ig stosuje się leczenie immunosupresyjne za pomocą: cyklofosfamidu, cyklosporyny, azatiopryny, interferonu β -1a lub rytuksymabu [7] (wydatki na te leki nie zostały uwzględnione w analizie zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 1.5).

Liczbę pacjentów leczonych z wykorzystaniem Ig w kolejnych latach analizy wyznaczono w oparciu o dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających terapię. Do oszacowania wartości powyższego parametru wykorzystano wyniki badania Cats 2010 [12] (jedyne badanie, w którym odnaleziono odpowiednie dane). W badaniu Cats 2010 raportowano dane dotyczące skuteczności terapii w pierwszym cyklu leczenia inicjującego oraz dane dotyczące liczby osób przerywających leczenie w długim okresie obserwacji. Poniżej przedstawiono dane z odnalezionego badania.

Tabela 7.
Dane dotyczące skuteczności terapii Ig u pacjentów z MMN na podstawie badania Cats 2010 [12]

Parametr	Wartość
Liczba osób w badaniu	84
Liczba osób, które odpowiedziały na terapię po pierwszym cyklu leczenia ^a	79
Liczba osób kontynuujących terapię w długim czasie (do 6 lat)	67

a) odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wzrost o co najmniej jeden punkt w skali MRC (Medical Research Council) w przynajmniej dwóch grupach mięśniowych przy jednoczesnym braku pogorszenia w innych grupach mięśniowych

Na podstawie danych z badania Cats 2010 nie jest jasne, czy osoby, które nie odpowiedziały na leczenie po pierwszym cyklu, przerwały terapię Ig. W niniejszej analizie założono, że wśród tej grupy osób miało miejsce przerwanie leczenia za pomocą Ig, co pozwala na oszacowanie odsetka pacjentów kontynuujących terapię po pierwszym cyklu terapii inicjującej (94%).

Leczenie Ig może być prowadzone przez lata, a dobre odpowiedzi uzyskuje się najczęściej w przypadku wczesnego rozpoznania. Wydaje się, że terapia skuteczna na początku leczenia pozostaje skuteczna w dłuższym okresie trwania terapii. Niemniej jednak, pomimo regularnego leczenia, w toku choroby obserwuje się powolny postęp jej objawów. W analizowanym badaniu w długim okresie leczenie kontynuowało 67 pacjentów. Nie podano jednak w badaniu średniego okresu obserwacji badanej grupy ani momentu, w którym zbierano powyższe dane. W analizie przyjęto założenie, iż liczba dotyczy pacjentów po pierwszym roku terapii, co pozwoliło na oszacowanie wartości odsetka pacjentów kontynuujących terapię Ig po roku leczenia (80%).

Poniżej przedstawiono wartości parametrów związanych z przerywaniem terapii zastosowane w analizie BIA.

Tabela 8.
Dane dotyczące skuteczności terapii Ig u pacjentów z MMN – wartości wykorzystane w obliczeniach analizy

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię po pierwszym cyklu leczenia	94%
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię po pierwszym roku leczenia	80%

W poprzednim rozdziale oszacowano liczbę pacjentów z MMN na początku 2015 roku oraz liczbę nowo zdiagnozowanych przypadków w 2015 i 2016 roku. Uwzględniając możliwość przerwania terapii przez pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę i zastosowano leczenie Ig przed 2015 rokiem,

liczbę pacjentów z tej grupy leczonych z wykorzystaniem Ig w kolejnych latach analizy wyznaczono na podstawie wartości odsetka pacjentów kontynuujących terapię po pierwszym roku leczenia zaczerpniętą z badania Cats 2010. Oznacza to, że założono, iż 20% pacjentów z analizowanej grupy przerwało terapię Ig przed początkiem 2015 roku i w kolejnych latach analizy najpewniej stosuje leki immunosupresyjne. Ponadto w świetle braku wiarygodnych danych o długości czasu trwania leczenia Ig u pacjentów z tej grupy i pozwalających na modelowanie przerywania leczenia w dłuższym horyzoncie czasowym w obliczeniach założono, że pacjenci, którzy nie przegrali leczenia, będą kontynuować terapię immunoglobulinami w analizowanym horyzoncie czasowym (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano MMN przed 2015 rokiem, którzy kontynuują terapię Ig w kolejnych latach analizy

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, u których MMN zdiagnozowano przed 2015 rokiem	222
Odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię Ig przed 2015 rokiem	20%
Liczba pacjentów, u których MMN zdiagnozowano przed 2015 rokiem, będących na terapii Ig w latach 2015–2016	178

Do modelowania przerywania leczenia Ig u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2015–2016 wykorzystano oszacowane wartości dotyczące przerywania terapii Ig (Tabela 8) odpowiednio po pierwszym cyklu leczenia i po roku leczenia. W analizie założono, że w każdym roku nowi pacjenci włączani będą do terapii z wykorzystaniem Ig w kolejnych kwartałach roku, tzn. w danym roku co 3 miesiące leczenie rozpocznie taka sama liczba pacjentów, tak aby w 4. kwartale osiągnąć prognozowaną liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z MMN w tym roku. Następnie dla grupy pacjentów rozpoczynających leczenie w danym kwartale wyznaczono liczbę pacjentów kontynuujących terapię w kolejnych kwartałach analizy (na podstawie odsetka pacjentów kontynuujących terapię po cyklu i po roku leczenia). Liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z MMN kontynuujących leczenie Ig pod koniec 2015 i 2016 roku wyznaczono jako liczby pacjentów kontynuujących leczenie w ostatnim kwartale rozważanego roku.

Łączną liczbę pacjentów leczonych Ig pod koniec 2015 i 2016 roku zaprezentowano poniżej.

Tabela 10.
Prognozowana liczba pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig na koniec 2015 i 2016 roku – analiza podstawowa

Parametr	2015	2016
Liczba pacjentów z MMN leczonych Ig pod koniec roku	188	197

Należy jednak zwrócić uwagę, iż powyższe oszacowania pociągają za sobą pewne ograniczenia. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, w rzeczywistości mogą być nadal leczeni z wykorzystaniem immunoglobulin. Ponadto nie jest pewne, czy przyjęty odsetek pacjentów kontynuujących terapię po roku leczenia faktycznie odpowiada temu okresowi. W związku

z powyższym w analizie wrażliwości (wariant C1) przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia przerywania terapii, tzn. założono, że wszyscy pacjenci ze zdiagnozowaną MMN (przed rokiem 2015 i nowe przypadki MMN zdiagnozowane w kolejnych latach analizy) leczeni są za pomocą Ig w pełnym horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 11.
Prognozowana liczba pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig na koniec 2015 i 2016 roku – analiza wrażliwości, wariant C1

Parametr	2015	2016
Liczba pacjentów z MMN leczonych Ig pod koniec roku	233	244

Poniżej przedstawiono podsumowanie wszystkich wariantów analizy, biorąc pod uwagę liczbę pacjentów leczonych w kolejnych latach.

Tabela 12.
Prognozowana liczba pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig na koniec 2015 i 2016 roku

Scenariusz	2015	2016
Analiza podstawowa	188	197
Nowe rozpoznania MMN – wariant minimalny (wariant A1)	177	177
Nowe rozpoznania MMN – wariant maksymalny (wariant A2)	198	216
Zmiana populacji o jednego pacjenta (wariant B1)	189	198
Bez uwzględnienia przerywania terapii (wariant C1)	233	244

2.7. Udziały poszczególnych preparatów

Aktualnie tylko jeden produkt leczniczy Ig (Kiovig[®]) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN, w związku z czym w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci z MMN poddani terapii immunomodulującej stosują Kiovig[®].

2.8. Charakterystyka pacjentów – wiek i masa ciała

Dawkowanie immunoglobulin zależy od masy ciała pacjentów. Z uwagi na brak danych dotyczących masy ciała pacjentów z MMN w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z MMN jest równa średniej masie ciała osoby będącej w tym samym wieku z populacji ogólnej w Polsce. Na podstawie dostępnych danych wyznaczono średni wiek osób z MMN rozpoczynających leczenie za pomocą Ig. Następnie, dla wyznaczonego średniego wieku, oszacowano średnią masę ciała mężczyzn i kobiet będących w tym wieku (na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego). Średnią masę ciała pacjentów z MMN uzyskano poprzez zważenie powyższych wartości odpowiednio odsetkiem mężczyzn i kobiet z MMN.

Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaną wartością, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia związane ze wzrostem masy ciała pacjentów z MMN o 1 kg. Ponadto rozważono wariant minimalny i maksymalny, w którym przyjęto zakres odchylenia od wartości średniej dla masy ciała o 20%. Przyjęte odchylenie od wartości średniej wydaje się w sposób wystarczający odzwierciedlać niepewność oszacowanej wartości średniej masy ciała pacjentów z MMN.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej [11]. Wartości parametrów zastosowane w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Wiek i średnia masa ciała pacjentów z MMN uwzględniona w analizie

Parametr	Wartość
Średni wiek osób z MMN rozpoczynających leczenie za pomocą Ig	48,62 lat
Odsetek mężczyzn z MMN	74,49%
Średnia masa ciała	
Analiza podstawowa	81,05 kg
Zmiana o 1 kg (wariant D1)	Zmiana o 1 kg
Wartość minimalna (wariant D2)	64,84 kg
Wartość maksymalna (wariant D3)	97,27 kg

2.9. Dawkowanie

W celu określenia realnego zużycia zasobów w przyjętym horyzoncie czasowym należy określić wielkość dawki jednorazowej oraz częstość podania Ig [1]. W MMN leczenie za pomocą Ig można podzielić na dwa etapy:

- terapia inicjująca, w trakcie której Ig podawane są wg określonego schematu,
- terapia podtrzymująca, w trakcie której Ig podawane są w zależności od stanu zdrowia pacjentów oraz wg określonego przez lekarza schematu.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego pierwsze podanie Ig przeprowadza się w dawce 0,4 g/kg m.c., tak aby osiągnąć łączną dawkę leku 1–2 g/kg m.c. w ciągu 2–5 dni. W przypadku terapii podtrzymującej w MMN leczenie ustala się indywidualnie [1].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kiovig® [9] oraz wytycznymi praktyki klinicznej [7] zalecana początkowa dawka Ig w leczeniu pacjentów z MMN wynosi 2 g/kg m.c. w ciągu 2–5 dni. W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie przejawiającej się wyraźnym zmniejszeniem niedowładu zalecana jest terapia podtrzymująca w dawce 1 g/kg m.c. co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg m.c. co 1–2 miesiące. Dawka w terapii podtrzymującej uzależniona jest przede wszystkim od odpowiedzi chorego na leczenie i w praktyce klinicznej dobierana jest indywidualnie dla każdego pacjenta, w szczególności

może się różnić od zalecanej dawki. Wielkość pojedynczej dawki leku uzależniona jest od masy ciała pacjenta.

2.9.1. Terapia inicjująca

W analizie BIA, zgodnie z metodyką zastosowaną w analizie ekonomicznej założono, że cykl leczenia składał się z pięciu podań leku w łącznej dawce 2 g/kg m.c.

Na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych można stwierdzić, że zanim pacjent przejdzie na terapię podtrzymującą, może przejść więcej niż jeden cykl terapii inicjującej. W każdym przypadku czas między kolejnymi podaniami leku wynosił jeden miesiąc. W obliczeniach niniejszej analizy założono, że przez pierwsze trzy miesiące pacjenci z MMN leczeni są w ramach terapii inicjującej (wg schematu 2 g/kg m.c.). W analizie wrażliwości (wariant E1, wariant minimalny) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu jednego cyklu terapii inicjującej lub założono (wariant E2, wariant maksymalny), że pacjent otrzymuje 6 cykli terapii inicjującej (wartość maksymalna z odnalezionych badań).

Tabela 14.
Dawkowanie Ig oraz liczba cykli w terapii inicjującej u pacjentów z MMN – wartości w analizie

Parametr	Wartość	Ref
Schemat dawkowania Ig – terapia inicjująca	2 g/ kg m.c., podawane w 5 równych dawkach (0,4 g/kg m.c.)	-
Liczba cykli leczenia (analiza podstawowa)	3	[25]
Liczba cykli leczenia (wariant E1)	1	[26]
Liczba cykli leczenia (wariant E2)	6	[27]

2.9.2. Terapia podtrzymująca

W analizie BIA, zgodnie z metodyką zastosowaną w analizie ekonomicznej założono, że miesięczna dawka Ig w terapii podtrzymującej wynosi 1,15 g/kg m.c. W ramach analizy wrażliwości rozważono podanie mniejszej dawki miesięcznej (wariant F1, wariant minimalny) oraz większej dawki miesięcznej (wariant F2, wariant maksymalny).

Częstość podań kolejnych dawek w terapii podtrzymującej, podobnie jak wielkość dawki, uzależniona jest od stanu zdrowia pacjenta i dobierana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej założono, że średni czas między kolejnymi podaniami wynosi 1 miesiąc. Niemniej jednak, z uwagi na dużą niepewność związaną z powyższym założeniem, w obliczeniach analizy wrażliwości przyjęto, że kolejne dawki podawane są częściej (wariant G1) lub rzadziej (wariant G2).

Długość hospitalizacji w terapii podtrzymującej związanej z podaniem Ig uzależniona jest od miesięcznej dawki. W analizie założono, że w ciągu jednego dnia pacjentowi podaje się maksymalną

dawkę równą 0,4 g/kg m.c. i na tej podstawie wyliczana jest liczba dni hospitalizacji związanych z koniecznością podania leku podczas jednego cyklu terapii podtrzymującej.

Szczegółowy opis założeń dotyczący parametrów związanych z dawkowaniem Ig przedstawiono w analizie ekonomicznej [11].

Tabela 15.
Dawkowanie Ig oraz częstość podań w terapii podtrzymującej u pacjentów z MMN – wartości w analizie

Parametr	Wartość	Ref
Schemat dawkowania Ig – w terapii podtrzymującej		
Analiza podstawowa	1,15 g/kg m.c.	[28]
Wariant minimalny (wariant F1)	0,40 g/kg m.c.	[29]
Wariant maksymalny (wariant F2)	1,77 g/kg m.c.	[25]
Częstość podań dawek w terapii podtrzymującej		
Analiza podstawowa	1 miesiąc	- ^a
Wariant minimalny (wariant G1)	2,425 tygodnia (0,56 miesiąca)	[30]
Wariant maksymalny (wariant G2)	2 miesiące	-

a) zgodnie z założeniem przyjętym w analizie ekonomicznej [11]

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich związanych z leczeniem MMN. Zgodnie z wytycznymi AOTM [7] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyczne 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.

W analizie nie uwzględniono kosztów stosowania leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów z MMN w przypadku niepowodzenia terapii Ig. Leki te stosowane są niezależnie od formy finansowania Ig, a zatem koszty na nie ponoszone należą do kategorii kosztów wspólnych.

W analizie zgodnie z metodyką zastosowaną w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią.

Ceny brutto za 1 gram poszczególnych opakowań preparatu Kiovig® uzyskano od Producenta. Na podstawie ceny za 1 gram wyznaczono cenę hurtową brutto dla każdego opakowania ocenianych leków. Z uwagi na identyczne koszty terapii z zastosowaniem ocenianych w analizie preparatów, bez względu na wielkość opakowania, wyniki niniejszej analizy zostały przedstawione bez wyróżniania poszczególnych opakowań tych preparatów. Powyższe ceny różnią się 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. W praktyce marża hurtowa może być niższa niż 5%. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od firmy Baxter Polska uwzględnione ceny brutto preparatów zawierają ewentualne marże hurtowe.

Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej [11]. W poniższych tabelach zestawiono wartości wykorzystane w obliczeniach analizy.

Tabela 16.
Koszty immunoglobulin (Kiovig®) uwzględnione w analizie

Preparat	Leczenie szpitalne	Leczenie w ramach programu lekowego
Ig (koszt za 1 gram)	312,00 zł	205,20 zł

Tabela 17.
Koszty podania i kwalifikacji uwzględnione w analizie

Wariant / opcja analizy	Koszt kwalifikacji [zł]	Koszt podania leków [zł] / cykl		Uwagi
		Inicjacja	Podtrzymanie	
Program lekowy (interwencja badana)				
Analiza podstawowa (wariant 0)	216,31			Kwalifikacja na podstawie podstawowych badań i badania elektrofizjologicznego.
		2 340 ^a	1 404 ^a	
Analiza wrażliwości (wariant H)	5 363,16			W ramach kwalifikacji dodatkowo koszt dodatkowych badań diagnostycznych.
Leczenie szpitalne (komparator)				
Analiza podstawowa (wariant 0)	2968,15	1 560,00		Kwalifikacja na podstawie wyceny w ramach katalogu AOS i JGP A30 (zakładając równe udziały obu procedur); koszt podania leków w terapii inicjującej w ramach JGP A31.
Analiza wrażliwości (wariant I)	2968,15	1 300,00 ^b	780 ^b	Kwalifikacja na podstawie wyceny w ramach katalogu AOS i JGP A30 (zakładając równe udziały obu procedur); koszt podania leków w terapii inicjującej w ramach 5.52.01.0001464.
Analiza wrażliwości (wariant J1)	216,31	1 560,00		Kwalifikacja na podstawie wyceny w ramach katalogu AOS; koszt podania leków w terapii inicjującej w ramach JGP A31.

Wariant / opcja analizy	Koszt kwalifikacji [zł]	Koszt podania leków [zł] / cykl		Uwagi
		Inicjacja	Podtrzymanie	
Analiza wrażliwości (wariant J2)	5 720,00 ^c	1 560,00		Kwalifikacja na podstawie wyceny w ramach katalogu JGP A30; koszt podania leków w terapii inicjującej w ramach JGP A31.

a) koszt za dzień hospitalizacji wynosi 468 zł. Podane wartości wyznaczone przy ustawieniach domyślnych analizy. Zmiana parametrów związanych z dawkowaniem może spowodować zmianę wartości ze względu na zmianę liczby dni hospitalizacji pacjenta;
 b) koszt za dzień hospitalizacji wynosi 260 zł. Podane wartości wyznaczone przy ustawieniach domyślnych analizy. Zmiana parametrów związanych z dawkowaniem może spowodować zmianę wartości ze względu na zmianę liczby dni hospitalizacji pacjenta;
 c) zawiera koszt podania leków w pierwszym cyklu terapii inicjującej

W analizie BIA przyjęto, że kwalifikacja nowo zdiagnozowanych pacjentów do leczenia Ig odbywa się po uprzednim przeprowadzeniu podstawowych badań lekarskich oraz badania elektrofizjologicznego. Wycena wykonywanych procedur może odbywać się na podstawie katalogu AOS lub w ramach grupy JGP A30. W analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że udziały terapii Ig rozliczanych zgodnie z wymienionymi opcjami są równe i wynoszą 50%. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa warianty, które uwzględniają wycenę kwalifikacji do terapii Ig wyłącznie zgodnie z pierwszą (wariant J1) lub drugą (wariant J2) z przytoczonych możliwości.

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, nie ulegną zmianie grupy limitowe dla Ig, które są finansowane w innym programie lekowym, tj. „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” Nie wiadomo, czy objęcie refundacją pacjentów z MMN w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” zmieni strukturę grup limitowych oraz jakie preparaty będą stanowiły podstawę limitu finansowania.

W związku z tym obliczenia niniejszej analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu pacjentów z MMN w ramach programu lekowego.

2.11. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego, wszyscy pacjenci z MMN, którzy aktualnie są leczeni w ramach leczenia szpitalnego, zostaną włączeni do tego programu z dniem 1 stycznia 2015 roku. Pacjenci z populacji docelowej zdiagnozowani w kolejnych latach analizy będą włączani do terapii w ramach programu lekowego równomiernie w kolejnych kwartałach roku, tzn. w danym roku co 3 miesiące leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w 4. kwartale osiągnąć prognozowaną liczbę pacjentów z MMN zdiagnozowanych w tym roku.

2.12. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczba nowych pacjentów z MMN,
- wariant B: liczba pacjentów w populacji docelowej,
- wariant C: liczba pacjentów z MMN stosująca terapię Ig,
- wariant D: średnia masa ciała pacjentów z MMN,
- wariant E: liczba cykli w terapii inicjującej,
- wariant F: dawka Ig w terapii podtrzymującej,
- wariant G: częstość podań dawki podtrzymującej,
- wariant H: procedury wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem Ig,
- wariant I: koszt podania Ig stosowanych w lecznictwie szpitalnym w terapii inicjującej.
- wariant J: koszty kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem Ig.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozdz.13.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym umożliwiono wygenerowanie wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy BIA w wariantach podstawowym dla populacji pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN), u których stosuje się leczenie immunomodulujące polegające na dożylnym podaniu immunoglobulin (Ig).

W scenariuszu aktualnym przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu aktualnie obowiązującej formy finansowania Ig ze środków publicznych, tj. w ramach leczenia szpitalnego. W scenariuszu prognozowanym założono, że począwszy od 1 stycznia 2015 roku leczenie za pomocą Ig finansowane będzie w ramach jednego programu lekowego. Projekt zapisów nowego programu lekowego stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Ze względu na sposób finansowania Ig w leczeniu pacjentów z MMN, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego będą równe kosztom ponoszonym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

3.1. Populacja docelowa – scenariusz aktualny i prognozowany

Prognozowana liczba osób z MMN, którzy będą leczeni za pomocą terapii immunomodulującej z wykorzystaniem Ig w 2015 roku wynosi 188 osób i wzrasta do w 2016 roku do 197 osób (niezależnie od scenariusza analizy). Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN, zatem wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej w przypadku utrzymania obowiązujących zasad finansowania Ig przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Liczba pacjentów z MMN leczonych za pomocą Ig w latach 2015–2016 – scenariusz aktualny i prognozowany (stan na koniec roku)

Liczba pacjentów	2015	2016
Pacjenci z MMN, w tym	233	244
Pacjenci leczeni Ig (Kiovig [®])	188	197

Stan na koniec roku.

3.2. Wydatki płatnika publicznego

3.2.1. Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego Ig wydatki płatnika na leki w populacji osób z MMN w roku 2015 będą wynosić około 64,56 mln zł oraz około 67,84 mln zł w roku 2016. Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN i wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu. Zatem oszacowane powyżej wydatki dotyczą produktu Kiovig[®].

Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig wyniosą około 68,02 mln zł w 2015 roku i wzrosną do około 71,48 mln zł w 2016 roku.

Tabela 19.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]

Kategorie kosztowe / droga podania / preparat	2015	2016
Koszty leków (preparat Kiovig [®])	64,56	67,84
Koszty kwalifikacji	0,03	0,03
Koszty podania	3,43	3,61
Koszty monitorowania	0,00	0,00
Wydatki całkowite	68,02	71,48

3.2.2. Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika na leki w populacji osób z MMN w roku 2015 będą wynosić około 42,46 mln zł oraz około 44,62 mln zł w roku 2016. Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN i wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu. Zatem oszacowane powyżej wydatki związane z leczeniem w ramach programu lekowego dotyczą produktu Kiovig[®].

Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig wyniosą około 46,15 mln zł w 2015 roku i wzrosną do około 48,50 mln zł w 2016 roku.

Tabela 20.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [mln zł]

Kategorie kosztowe / droga podania / preparat	2015	2016
Koszty leków (preparat Kiovig [®])	42,46	44,62
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00
Koszty podania	3,13	3,28

Kategorie kosztowe / droga podania / preparat	2015	2016
Koszty monitorowania	0,56	0,59
Wydatki całkowite	46,15	48,50

3.2.3. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi spadek wydatków całkowitych ponoszonych przez płatnika.

Prognozowane wydatki płatnika na leki (preparat Kiovig®) w populacji osób z MMN spadną o około 22,10 mln zł w roku 2015 i o 23,22 mln zł w roku 2016. Całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig spadną o około 21,87 mln zł w 2015 roku oraz o około 22,99 mln zł w 2016 roku.

Tabela 21.
Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2015–2016 – analiza podstawowa [mln zł]

Kategorie kosztowe / droga podania / preparat	2015	2016
Koszty leków (preparat Kiovig®)	-22,10	-23,22
Koszty kwalifikacji	-0,03	-0,03
Koszty podania	-0,31	-0,32
Koszty monitorowania	0,56	0,59
Wydatki całkowite	-21,87	-22,99

3.2.4. Podsumowanie

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

Tabela 22.
Podsumowanie wyników analizy BIA

Kategoria	2015	2016
Liczba pacjentów z MMN leczona Ig (Kiovig®) na koniec roku		
Scenariusz aktualny i prognozowany	188	197
Wydatki płatnika publicznego [mln zł]		
Scenariusz aktualny	68,02	71,48
Scenariusz prognozowany	46,15	48,50
Wydatki inkrementalne	-21,87	-22,99

4. ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją Ig (Kiovig®) u pacjentów z MMN w ramach programu lekowego. Źródłem oszczędności pozwalających na pokrycie środków związanych z refundacją Ig w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z MMN będą oszczędności wygenerowane przez zaprzestanie finansowania Ig w ramach leczenia szpitalnego w tej populacji pacjentów. Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 23.
Wyniki analizy racjonalizacyjnej – wzrost wydatków na Ig w programie lekowym [mln zł]

Kategorie kosztowe	2015	2016
Wzrost wydatków na leki	42,46	44,62
Wzrost wydatków związanych z podaniem leków	3,13	3,28
Wzrost wydatków związanych z monitorowaniem	0,56	0,59
Całkowity wzrost wydatków	46,15	48,50

Tabela 24.
Wyniki analizy racjonalizacyjnej – spadek wydatków na Ig w leczeniu szpitalnym [mln zł]

Kategorie kosztowe	2015	2016
Spadek wydatków na leki	64,56	67,84
Spadek wydatków związanych z podaniem leków	3,43	3,61
Spadek wydatków związanych z monitorowaniem	0,00	0,00
Całkowity spadek wydatków	68,02	71,48

Tabela 25.
Wyniki analizy racjonalizacyjnej - inkrementalne wydatki płatnika w latach 2015–2016 [mln zł]

Kategorie kosztowe	2015	2016
Koszty leków	-22,10	-23,22
Koszty podania	-0,31	-0,32
Koszty monitorowania	0,56	0,59
Wydatki całkowite	-21,87	-22,99

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Immunoglobuliny podawane są pacjentom z MMN w formie wlewu dożylnego. Podawanie immunoglobulin w formie wlewu dożylnego generuje koszty związane z hospitalizacją pacjenta, które zostały ujęte w niniejszej analizie.

Aktualnie immunoglobuliny podawane w formie wlewu dożylnego finansowane są w terapii MMN w ramach lecznictwa szpitalnego. Zmiana sposobu finansowania immunoglobulin nie zmieni wykorzystania zasobów związanych z leczeniem pacjentów.

Podjęcie decyzji o zmianie formy finansowania przetoczeń immunoglobuliny w populacji docelowej analizy nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć zmianę formy finansowania substytucji z wykorzystaniem Ig u pacjentów z MMN.

Tabela 26.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o zmianie formy finansowania Ig

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie nie rozważano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Zmiana formy finansowania analizowanych preparatów nie zaspokaja niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych oraz nie stanowi odpowiedzi na potrzeby osób, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Wnioskowana forma finansowania jest zgodna z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżony do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Ryzyko niezaakceptowania zmiany formy finansowania przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania zmiany formy finansowania przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.

6. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczba osób z MMN w 2015 roku wynosi 233 osoby oraz 244 osoby w 2016 roku. Prognozowana liczba osób, którzy będą leczeni za pomocą terapii immunomodulującej z wykorzystaniem Ig w 2015 roku wynosi 188 osoby i wzrasta do w 2016 roku do 197 osób (niezależnie od scenariusza analizy). Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN, zatem wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu.

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi spadek wydatków całkowitych ponoszonych przez płatnika.

Prognozowane wydatki płatnika na leki (preparat Kiovig[®]) w populacji osób z MMN spadną o około 22,10 mln zł w roku 2015 i o 23,22 mln zł w roku 2016.

Całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig spadną o około 21,87 mln zł w 2015 roku oraz o około 22,99 mln zł w 2016 roku.

Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego Ig wydatki płatnika na leki w populacji osób z MMN w roku 2015 będą wynosić około 64,56 mln zł oraz około 67,84 mln zł w roku 2016. Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN i wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu. Zatem oszacowane powyżej wydatki dotyczą produktu Kiovig[®].

Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig wyniosą około 68,02 mln zł w 2015 roku i wzrosną do około 71,48 mln zł w 2016 roku.

Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Ig w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika na leki w populacji osób z MMN w roku 2015 będą wynosić około 42,46 mln zł oraz około 44,62 mln zł w roku 2016. Aktualnie Kiovig[®] jest jedynym produktem leczniczym Ig dopuszczonym do obrotu na terytorium Polski we wskazaniu MMN i wszyscy

pacjenci leczeni są z wykorzystaniem tego preparatu. Zatem oszacowane powyżej wydatki związane z leczeniem w ramach programu lekowego dotyczą produktu Kiovig[®].

Całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig wyniosą około 46,15 mln zł w 2015 roku i wzrosną do około 48,50 mln zł w 2016 roku.

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej w zakresie wniosków jakościowych. W każdej z przeprowadzonych analiz wydatki płatnika związane z leczeniem pacjentów z MMN za pomocą Ig w ramach proponowanego programu lekowego są niższe niż w przypadku utrzymania aktualnego sposobu finansowania tych leków. Największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia analizy związane z dawkowaniem Ig w terapii podtrzymującej, średnią masą ciała pacjentów z MMN oraz liczbą pacjentów z MMN poddanych terapii Ig.

7. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii immunomodulującej za pomocą dożylnych wlewów immunoglobulin u pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową w ramach programu lekowego spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego. Związane jest to z faktem, że obowiązująca wycena jednostki immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego przewyższa jej koszty w ramach proponowanego programu lekowego. Wzrost wydatków związany z finansowaniem Ig w ramach programu lekowego zostanie zniwelowany przez zaprzestanie finansowania Ig w ramach leczenia szpitalnego w tej populacji pacjentów.

8. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu immunoglobulin ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Stosowny projekt zapisów programu lekowego [1] stanowi załącznik niniejszej analizy.

Lekiem z wyboru stosowanym u pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową są immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg). Leczenie Ig prowadzone jest często przez wiele lat. Terapię rozpoczyna się od dawki inicjującej (pierwszy cykl leczenia), następnie w zależności od stanu zdrowia pacjenta, podawane są kolejne dawki (terapia podtrzymująca). W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem MMN poddani są leczeniu immunomodulującym. Niemniej jednak dopuszczono możliwość przerwania terapii Ig (wówczas pacjentom podawane są leki immunosupresyjne). Podanie leków immunosupresyjnych jest niezależne od formy finansowania, a zatem ich koszt jest taki sam, zarówno w scenariuszu aktualnym jak i prognozowanym. W związku z powyższym w analizie BIA nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów po przerwaniu terapii Ig.

W celu przeprowadzenia analizy wpływu na budżet konieczne było oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów oraz jej charakterystyki (masa ciała). Konieczne było także określenie liczby pacjentów poddanych terapii Ig oraz schematu ich dawkowania w trakcie terapii inicjującej oraz terapii podtrzymującej. Wyznaczenie wartości każdego z tych parametrów związane jest z niepewnością oszacowań. Ponadto wartości parametrów kosztowych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [11].

W związku z powyższym, w ramach analizy BIA, przeprowadzono szereg analiz wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości oraz założeń dla uwzględnionych parametrów. Ponadto dostępny plik obliczeniowy umożliwia przeprowadzenie kalkulacji w przypadku wprowadzenia dowolnych wartości przez Użytkownika.

Warto podkreślić, że wnioski jakościowe analizy są jednoznacznie. W przypadku zmiany formy finansowania Ig w populacji chorych z MMN nastąpi spadek wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. W analizie podstawowej spadek ten wyniesie około 21,87 mln zł oraz 22,99 mln zł w pierwszym i drugim roku obowiązywania programu lekowego. W wariancie minimalnym oraz maksymalnym wartości te wynoszą odpowiednio około 10 mln zł oraz 32 mln zł.

9. OGRANICZENIA

- Liczbę pacjentów z MMN w Polsce oszacowano w oparciu o dane z zagranicznych badań epidemiologicznych raportujących chorobowość MMN, która może nie odzwierciedlać rzeczywistej chorobowości MMN w Polsce.
- W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przyjęto, że liczebność populacji Polski w roku 2015 będzie równa liczebności z 2012 roku. Faktyczna wielkość populacji w latach roku 2015 może odbiegać od liczebności z 2012 roku.
- W analizie założono, że 5% pacjentów z populacji docelowej na początku 2015 roku będzie stanowiło liczbę nowo zdiagnozowanych przypadków w kolejnych latach analizy. Nie wiadomo, jaka jest faktyczna liczba rocznych rozpoznań MMN. Przyjęte założenie może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania liczebności populacji docelowej w latach 2015–2016.
- W analizie założono, że pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przerywają terapię z zastosowaniem Ig. W rzeczywistości mogą oni być nadal leczeni z wykorzystaniem immunoglobulin.
- Odsetek pacjentów przerywających leczenie po roku terapii wyznaczono w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego. W badaniu nie podano średniego okresu obserwacji badanej grupy ani momentu, w którym zbierano dane. Nie wiadomo zatem, czy przyjęty czas odpowiada faktycznej sytuacji. Ponadto w analizie założono, że pacjenci którzy nie przegrali leczenia po roku, będą kontynuować terapię immunoglobulinami w analizowanym horyzoncie czasowym. W praktyce możliwe jest przerwanie terapii w dowolnym momencie.
- Wielkość dawki Ig w terapii podtrzymującej u pacjentów w populacji docelowej analizy ustalana jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi chorego na leczenie. W obliczeniach analizy BIA uwzględniono dane dotyczące średniej wielkości dawki podtrzymującej zastosowanej w odnalezionych badaniach obserwacyjnych. Rzeczywista wielkość dawki podtrzymującej stosowana w populacji docelowej analizy może być odmienna od uwzględnionej w analizie.
- Masę ciała pacjentów z MMN wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała w populacji ogólnej oraz wieku pacjentów na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Uzyskana wielkość obciążona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych. Ponadto w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z MMN nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęte założenie może nie być spełnione.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z terapią za pomocą Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem Ig oraz kosztów niemedycznych.

- Dane dotyczące kosztów w analizie BIA przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są też ograniczeniami niniejszej analizy.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Projekt programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.2, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0)” dostarczony przez Zamawiającego.
2. Lipowska M. *Wieloogniskowa neuropatia ruchowa*. Tom 1. 2013.
3. Drac H. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2009; 5(2):74–79.
4. Van Schaik I, Leger J-M, Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *European Handbook of Neurological Management*. 2011; 1:
5. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 2010; 15(4):295–301.
6. Stępień A, Korsak J, Kozubski W, i in. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2011; 6(45):525–535.
7. Werens E, Olewińska E. Analiza kliniczna. Immunoglobuliny (Kiovig i Gammagard S/D) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej. HTA Consulting (2014).
8. Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzanie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5232> (3.12.2013).
9. Kiovig. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf.
10. Urzędowy wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 12 kwietnia 2013r.
11. Gad B, Lembas A, Niesyczyński G. Analiza ekonomiczna. Immunoglobuliny w leczeniu wieloogniskowej neuropatii ruchowej. HTA Consulting (2014).
12. Cats EA, van der Pol W-L, Piepers S, i in. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010; 75(9):818–825.
13. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *European Journal of Neurology*. 2014; 21(1):28–33.
14. Rocznik demograficzny 2013. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf.
15. Bank Danych Lokalnych. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/bdl/app/strona.html?p_name=indeks (23.4.2014).
16. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf.
17. Azulay J-P, Blin O, Pouget J, i in. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994; 44(3, Part 1):429–429.
18. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, i in. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000; 55(9):1256–1262.
19. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, i in. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2013; 18(4):321–330.
20. Léger JM, Chassande B, Musset L, i in. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain: a journal of neurology*. 2001; 124(Pt 1):145–153.
21. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, i in. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995; 59(3):248–252.
22. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (06.10.2013).
23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
24. Dane demograficzne. Netherlands - Population. <http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?c=nl&v=21> (23.4.2014).

25. Vucic S, Black KR, Chong PST, i in. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004; 63(7):1264–1269.
26. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002; 72(6):761–766.
27. Leger J-M, Viala K, Cancalon F, i in. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79(1):93–96.
28. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, i in. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain: a journal of neurology*. 2002; 125(Pt 8):1875–1886.
29. Baumann A, Hess CW, Sturzenegger M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: A prospective six month follow-up. *Journal of Neurology*. 2009; 256(4):608–614.
30. Cats EA, Pol W-L, Piepers S, i in. New liquid intravenous immunoglobulin (10 % IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy: A prospective study of efficacy, safety and tolerability. *Journal of Neurology*. 2008; 255(10):1598–1599.
31. Cats E, van der Pol W, van den Berg-Vos R, i in. Multifocal motor neuropathy, a population-based study in the Netherlands. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2008; 13:159–185.
32. Matsui N. [Multifocal motor neuropathy: current review of epidemiology and treatment]. *Rinshō shinkeigaku = Clinical neurology*. 2012; 52(11):920–922.
33. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *Journal of Neuroimmunology*. 2001; 115:4–18.

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej pod koniec 2014 roku	11
Tabela 2.	Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej w 2014 roku [mln zł]	11
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 4.	Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości MMN – dane z badań epidemiologicznych	17
Tabela 5.	Liczba pacjentów z MMN w Polsce – na podstawie danych epidemiologicznych	18
Tabela 6.	Prognozowana liczba pacjentów z MMN w latach 2015–2016	19
Tabela 7.	Dane dotyczące skuteczności terapii Ig u pacjentów z MMN na podstawie badania Cats 2010 [11]	20
Tabela 8.	Dane dotyczące skuteczności terapii Ig u pacjentów z MMN – wartości wykorzystane w obliczeniach analizy	20
Tabela 9.	Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano MMN przed 2015 rokiem, którzy kontynuują terapię Ig w kolejnych latach analizy	21
Tabela 10.	Prognozowana liczba pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig na koniec 2015 i 2016 roku – analiza podstawowa	21
Tabela 11.	Prognozowana liczba pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig na koniec 2015 i 2016 roku – analiza wrażliwości, wariant C1	22
Tabela 12.	Prognozowana liczba pacjentów z MMN leczonych z wykorzystaniem Ig na koniec 2015 i 2016 roku	22
Tabela 13.	Wiek i średnia masa ciała pacjentów z MMN uwzględniona w analizie	23
Tabela 14.	Dawkowanie Ig oraz liczba cykli w terapii inicjującej u pacjentów z MMN – wartości w analizie	24
Tabela 15.	Dawkowanie Ig oraz częstość podań w terapii podtrzymującej u pacjentów z MMN – wartości w analizie	25
Tabela 16.	Koszty immunoglobulin (Kiovig®) uwzględnione w analizie	26
Tabela 17.	Koszty podania i kwalifikacji uwzględnione w analizie	26
Tabela 18.	Liczba pacjentów z MMN leczonych za pomocą Ig w latach 2015–2016 – scenariusz aktualny i prognozowany (stan na koniec roku)	29
Tabela 19.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]	30
Tabela 20.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [mln zł]	30
Tabela 21.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2015–2016 – analiza podstawowa [mln zł]	31
Tabela 22.	Podsumowanie wyników analizy BIA	31
Tabela 23.	Wyniki analizy racjonalizacyjnej – wzrost wydatków na Ig w programie lekowym [mln zł]	32
Tabela 24.	Wyniki analizy racjonalizacyjnej – spadek wydatków na Ig w lecznictwie szpitalnym [mln zł]	32
Tabela 25.	Wyniki analizy racjonalizacyjnej - inkrementalne wydatki płatnika w latach 2015–2016 [mln zł]	32
Tabela 26.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o zmianie formy finansowania Ig	33
Tabela 27.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	44
Tabela 28.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	47
Tabela 29.	Wydatki płatnika w populacji dorosłych [mln zł] – analiza wrażliwości	49
Tabela 30.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących pacjentów z MMN zastosowana w bazie Medline	50

12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 27.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3	str.10
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5 i 3.1	str.16 i 29
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3	str.10
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. Error! Reference source not found.	str. Error! Bookmark not defined.
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	Tabela 2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.2.1	str.30
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2.2	str. 30
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.2.3	str. 30
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 13.1	str. 47
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11	Tabela 6, Tabela 8, Tabela 10, Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16, Tabela 17
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.1	str. 15

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 15
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 16
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	str. 16
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	nd
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	nd
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	nd	nd
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.10	str. 25
§ 7.1 Analiza racjonalizacyjna zawiera:		
1. przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań	Rozdz. 1.5, 4	str. 12, 32
2. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Wartości parametrów oraz przyjęte założenia na podstawie których dokonano oszacowań w analizie racjonalizacyjnej są analogiczne jak w przypadku analizy BIA	
3. wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)		
4. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...)	Rozdz. 2.2	str. 15
§ 7.2		
Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują tworzenie odrębnych grup limitowych dla refundowanych technologii, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	nd	nd
§ 7.3		
Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują kwalifikację refundowanych technologii do wspólnej grupy limitowej, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 2.10	str. 25
§ 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;	Rozdz. 10	str. 41

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10	str. 41

13. ANEKS

13.1. Analiza wrażliwości

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

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

Tabela 28.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2015	2016	
Liczba nowych pacjentów z MMN	A0	Założenia własne (5%).		Rozdz. 2.5
	A1	Wartość minimalna.		
	A2	Wartość maksymalna.		
Liczba pacjentów w populacji docelowej	B0	Wartość wyznaczona na podstawie chorobowości MMN.		Rozdz. 2.5
	B1	Zmiana liczebności populacji o jednego pacjenta.		
Liczba pacjentów z MMN stosująca terapię Ig	C0	Przy uwzględnieniu możliwości przerwania terapii Ig przez wszystkich pacjentów z MMN.		Rozdz. 0
	C1	Brak uwzględnienia możliwości przerwania terapii Ig.		
Średnia masa ciała pacjentów z MMN	D0	Na podstawie danych z GUS.		Rozdz. 2.8
	D1	Oszacowanie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem średniej masy ciała pacjenta o 1 kg.		
	D2	Wartość minimalna.		
	D3	Wartość maksymalna.		
Liczba cykli w terapii inicjującej	E0	Wartość środkowa z odnalezionych badań epidemiologicznych.		Rozdz. 2.9.1
	E1	Wartość minimalna.		
	E2	Wartość maksymalna.		
Dawka Ig w terapii podtrzymującej	F0	Wartość środkowa z odnalezionych badań epidemiologicznych		Rozdz. 2.9.2
	F1	Wartość minimalna.		
	F2	Wartość maksymalna.		
Częstość podań dawki podtrzymującej	G0	Średni czas między kolejnymi podaniami.		Rozdz. 2.9.2
	G1	Wartość minimalna.		
	G2	Wartość maksymalna.		
Procedury wykonywane w	H0	Brak badania płynu mózgowo-rdzeniowego w procedurze kwalifikacji do programu lekowego.		Rozdz. 2.10

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2015	2016	
ramach kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem Ig	H1	Uwzględnienie badania płynu mózgowo-rdzeniowego w procedurze kwalifikacji do programu lekowego.		
Koszt podania Ig stosowanych w leczeniu szpitalnym w terapii inicjującej	I0	Na podstawie wyceny w ramach JGP A30; koszt podania leków w pierwszym cyklu terapii inicjującej zawarty w kosztach kwalifikacji.		Rozdz. 2.10
	I1	Na podstawie wyceny procedury 5.52.01.0001464.		
Koszty kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem Ig	J0	Na podstawie grupy JGP A30 i katalogu świadczeń ambulatoryjnych.		Rozdz. 2.10
	J1	Wyłącznie na podstawie katalogu świadczeń ambulatoryjnych.		
	J2	Wyłącznie na podstawie grupy JGP A30.		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 29.
Wydatki płatnika w populacji dorosłych [mln zł] – analiza wrażliwości

Wariant	Koszty leków		Koszty całkowite (scenariusz prognozowany)		Koszty inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Analiza podstawowa	42,46	44,62	46,15	48,50	-21,87	-22,99
Wariant A1	40,50	40,50	44,02	44,02	-20,87	-20,87
Wariant A2	44,42	48,74	48,28	52,97	-22,87	-25,10
Wariant B1	42,65	44,82	46,36	48,71	-21,97	-23,09
Wariant C1	52,83	55,37	57,43	60,19	-27,22	-28,53
Wariant D1	42,98	45,17	46,67	49,05	-22,15	-23,27
Wariant D2	33,97	35,70	37,66	39,57	-17,45	-18,34
Wariant D3	50,95	53,54	54,64	57,42	-26,29	-27,63
Wariant E1	42,16	44,32	45,83	48,18	-21,74	-22,85
Wariant E2	42,79	45,06	46,51	48,98	-22,02	-23,18
Wariant F1	15,52	16,27	16,81	17,63	-10,25	-10,76
Wariant F2	65,05	68,39	71,14	74,79	-31,23	-32,83
Wariant G1	42,46	44,62	46,85	49,23	-23,86	-25,07
Wariant G2	42,46	44,62	46,15	48,50	-20,18	-21,20
Wariant H1	42,46	44,62	46,20	48,55	-21,82	-22,93
Wariant I1	42,46	44,62	46,15	48,50	-20,17	-21,20
Wariant J1	42,46	44,62	46,15	48,50	-21,85	-22,96
Wariant J2	42,46	44,62	46,15	48,50	-21,89	-23,01

Podsumowanie

Największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące następujących parametrów:

- Dawka Ig w terapii podtrzymującej – dla minimalnej dawki (wariant F1) obserwuje się spadek oszczędności, dla maksymalnej dawki (wariant F2) obserwuje się wzrost tych oszczędności.
- Średnia masa ciała pacjentów z MMN – dla maksymalnej masy ciała pacjenta (wariant D3) obserwuje się wzrost oszczędności, dla minimalnej masy ciała (wariant D2) obserwuje się spadek tych oszczędności.
- Liczba pacjentów z MMN stosująca terapię Ig – brak uwzględnienia możliwości przerwania terapii Ig powoduje wzrost oszczędności.

13.2. Przeszukanie badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości MMN

W dniu 25 lutego 2014 roku przeprowadzono przeszukania bazy Medline (przez PubMed) w celu identyfikacji polskich badań obserwacyjnych dotyczących liczby pacjentów z MMN w Polsce. Przeprowadzone przeszukanie nie pozwoliło na wyodrębnienie żadnej publikacji, w związku z czym przeprowadzono przeszukanie publikacji zagranicznych. Przeszukanie obejmowało badania wtórne przeprowadzone w sposób systematyczny. Zastosowana strategia przedstawiona została poniżej.

Tabela 30.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących pacjentów z MMN zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	294
#3	review OR reviews	2 313 080
#2	"motor neuron disease" OR "demyelinating neuropathy" OR "motor neuropathy" OR "multifocal motor neuropathy" OR "multifocal demyelinating motor neuropathy" OR "ganglioside GM1" OR "nerve block"	33 992
#1	(population OR epidemiol* OR epidemiology OR registry OR cross-sectional OR cohort) AND (incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence)	1 802 151
Data przeszukania: 25 lutego 2014 roku		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 294 pozycje, z czego po dokonaniu wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Analiza pełnych tekstów pozwoliła na wyodrębnienie dwóch badań (Cats 2010 [12] oraz Mahdi-Rogers 2014 [13]), których wyniki wykorzystano w niniejszej analizie. Z pozostałych trzech analizowanych badań jedno (Cats 2009 [31]) obejmowało tę samą grupę pacjentów co Cats 2010, drugie (Matsui 2012 [32]) raportowało dane z Japonii, które uznano za niereprezentatywne dla populacji Polski, trzecie (Nobile-Orazio 2001 [33]) nie zawierało odpowiednich wyników. W związku z powyższym badań tych nie uwzględniono w obliczeniach analizy.