

ANALIZA EKONOMICZNA

HYQVIA® W LECZENIU DZIECI Z PIERWOTNYMI NIEDOBORAMI ODPORNOŚCI

Wersja 1.0



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: 5 czerwca 2017

Analizę uzupełniono 19 grudnia 2017 roku w odpowiedzi na pismo znak OT.4331.8.2017.PW_PK.12

W opracowaniu w szerokim zakresie wykorzystano opracowania:

[REDACTED]

Kierownik projektu: Iwona Żerda

Autorzy:

[REDACTED]

metodyka analizy, koordynacja prac

[REDACTED]

metodyka analizy

[REDACTED]

opracowanie tekstu analizy i aplikacji obliczeniowej

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Shire plc. / Baxalta Poland Sp. z o.o.

ul. Książęca 4
00-498 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Interwencja oceniana	12
1.4. Komparatory	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	15
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Populacja docelowa	17
2.3. Porównywane interwencje	17
2.4. Perspektywa analizy	18
2.5. Horyzont czasowy analizy	18
2.6. Efekty zdrowotne	18
2.7. Kategorie kosztowe	19
2.8. Dyskontowanie	19
2.9. Analiza wrażliwości	19
3. DANE ŹRÓDŁOWE	21
3.1. Charakterystyka populacji	21
3.2. Dawkowanie	21
3.3. Koszty	26
4. CHARAKTERYSTYKA ANALIZY	41
4.1. Założenia	41
4.2. Opcje obliczeń	42
5. WYNIKI	43
5.1. Wyniki zdrowotne	43
5.2. Porównanie kosztów terapii: fSClg vs SClg	45
5.3. Porównanie kosztów terapii: fSClg vs IVlg	47
5.4. Parametry infuzji	48

5.5. Podsumowanie.....	49
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	50
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	50
6.2. Wyniki.....	51
7. WALIDACJA.....	55
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	56
9. OGRANICZENIA.....	60
10. DYSKUSJA	61
11. BIBLIOGRAFIA	63
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	66
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	68
ANEKS A.....	71
A.1. Przeszukanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.....	71
A.2. Parametry aplikacji obliczeniowej	75
A.3. Porównanie kosztów terapii fSClg z poszczególnymi preparatami podawanymi dożylnie (IVlg)	77

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
CER	Współczynnik kosztów-efektywności <i>Cost-effectiveness ratio</i>
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności <i>(Incremental Cost-Effectiveness Ratio)</i>
fSCIg	Ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą <i>(Facilitated subcutaneous Immunoglobulin)</i>
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka <i>(Human Normal Immunoglobulin)</i>
IgG	Immunoglobulina G
IMIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo <i>(Intramuscular Immunoglobulin)</i>
IVIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie <i>(Intravenous Immunoglobulin)</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PNO	Pierwotny niedobór odporności <i>(Primary Immunodeficiency)</i>
PL	Program lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
SCIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną <i>(Subcutaneous Immunoglobulin)</i>

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg, produkt leczniczy HyQvia®) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów pediatrycznych (< 18 r.ż).

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej [2]. Wobec faktu, że terapia immunoglobulinami (Ig) należy do terapii substytucyjnej, nie jest konieczne wykazywanie ich skuteczności względem braku leczenia. Aktualnie płatnik publiczny ponosi całkowite koszty prowadzenia terapii Ig u pacjentów z PNO. Finansowanie Ig w ramach programu lekowego odbywa się w obrębie dwóch grup limitowych różniących preparaty Ig ze względu na drogę podania (SClg – preparaty podawane podskórnym, IVIg – preparaty podawane dożylnie). W programie lekowym dla dzieci (<18 r.ż) dostępnych jest obecnie 12 preparatów Ig [3].

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

- fSClg finansowane w ramach programu lekowego vs SClg finansowane w ramach programu lekowego,
- fSClg finansowane w ramach programu lekowego vs IVIg finansowane w ramach programu lekowego.

Z uwagi na brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych generowanych przez oceniane interwencje [2] wszystkie uwzględnione w analizie porównania przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnych lat terapii.

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

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

uwzględniono perspektywę świadczeniodawcy, której przyjęcie nie jest wymagane zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] oraz rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach dla analiz składanych wraz z wnioskiem refundacyjnym [5]. Jednocześnie – można zauważyć, że ze względu na niższe wykorzystanie materiałów jednorazowych przy podaniach leku (rzadsze i krótkie iniekcje) – przyjęcie tej perspektywy najpewniej pozwoliłoby na uwzględnienie dodatkowych oszczędności wynikających z zastosowania fSClg w miejsce IVlg lub SClg.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SClg i fSClg w warunkach domowych), koszty monitorowania terapii Ig. Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę nie uwzględniono kosztów zestawów do podania podskórnego Ig, które stanowią obciążenie z perspektywy świadczeniodawcy. W analizie nie uwzględniono instrumentu dzielenia ryzyka.

■ Wyniki

Wyniki analizy dla porównania fSClg z SClg

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg w pierwszym roku wynoszą 60,6 tys. zł, natomiast za pomocą SClg wynoszą 60,6 tys. zł. Terapia fSClg jest nieznacznie tańsza niż terapia preparatami SClg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i SClg wynosi 0,23 zł.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem SClg w ramach programu lekowego, wynosi 190,00 zł.

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg w kolejnych latach wynoszą 57,5 tys. zł, zaś za pomocą SClg wynoszą 57,5 tys. zł. Terapia fSClg jest nieznacznie tańsza niż terapia preparatami SClg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i SClg wynosi 0,23 zł.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem SClg w ramach programu lekowego, wynosi 190,00 zł.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku mają założenia w zakresie dawkowania Ig oraz źródła danych kosztowych:

- uwzględnienie mniejszej miesięcznej dawki SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Thepot 2010 (scenariusza 2d),
- uwzględnienie kosztów SClg wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL (scenariusz 3),
- uwzględnienie większej dawki fSClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusza 2e),
- uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a),
- uwzględnienie maksymalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2b),
- uwzględnienie większej dawki SClg niż IVlg (scenariusz 2f),
- uwzględnienie większej miesięcznej dawki SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Ochs 2006 (scenariusz 2c).

Uwzględnienia dawkowania Ig zgodnie z wynikami badań Thepot 2010 i Wasserman 2012 oraz kosztów wyznaczonych na podstawie komunikatów DGL prowadzi do zmiany wniosków jakościowych analizy – terapia

fSClg jest droższa niż terapia SClg. Scenariusz 2d, w którym uwzględniono mniejszą miesięczną dawkę SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Thepot 2010, jest wariantem maksymalnym analizy wrażliwości. Uwzględnienie pozostałych zmian w zakresie dawkowania Ig względem analizy podstawowej prowadzi do znaczącego spadku wydatków inkrementalnych płatnika względem scenariusza podstawowego, co jednak wynika z niewielkich rozmiarów oszczędności oszacowanych w scenariuszu podstawowym. Scenariuszem minimalnym analizy wrażliwości jest scenariusz uwzględniający większe miesięczne dawki SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Ochs 2006. Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości mają mniejszy wpływ na zmianę wyników niniejszej analizy. Wyniki analizy wrażliwości dla pierwszego roku i kolejnych latach terapii Ig są spójne.

Wyniki analizy dla porównania fSClg z IVlg

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg w pierwszym roku wynoszą 60,6 tys. zł, zaś za pomocą IVlg wynoszą 60,2 tys. zł. Terapia za pomocą fSClg jest więc droższa niż terapia za pomocą IVlg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i IVlg wynosi 0,4 tys. zł.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem IVlg w ramach programu lekowego, wynosi 188,58 zł.

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg w kolejnych latach wynoszą 57,5 tys. zł, zaś za pomocą IVlg wynoszą 60,2 tys. zł. Terapia za pomocą fSClg jest więc tańsza niż terapia za pomocą IVlg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i IVlg wynosi 2,7 tys. zł.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem IVlg w ramach programu lekowego, wynosi 198,98 zł.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku mają:

- uwzględnienie minimalnej oraz maksymalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b oraz 1c),
- uwzględnienie kosztów IVlg wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL (scenariusz 3),
- uwzględnienie większej dawki fSClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusza 2e),
- uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a),
- uwzględnienie dawkowania na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c),
- uwzględnienie dawkowania z uwzględnieniem danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f).

Uwzględnienia minimalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b), uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a), dawkowanie na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c) oraz dawkowanie z uwzględnieniem danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f) prowadzą do zmiany wniosków jakościowych analizy – terapia fSClg jest tańsza niż terapia IVlg.

Scenariusz 1b, w którym uwzględniono minimalną masę ciała pacjentów, jest wariantem minimalnym analizy wrażliwości. Scenariuszem maksymalnym analizy wrażliwości jest scenariusz uwzględniający koszty IVlg na podstawie danych z komunikatów DGL. Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości mają mniejszy wpływ na zmianę wyników niniejszej analizy.

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości dla kolejnych lat terapii, za wyjątkiem scenariusza uwzględniającego maksymalną masę ciała pacjentów (scenariusz 1c), większą dawkę fSClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusz 2e) oraz koszty IVlg wyznaczone na podstawie komunikatów DGL (scenariusz 3) potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej dla kolejnych lat leczenia: terapia z zastosowaniem fSClg jest tańsza niż terapia z zastosowaniem IVlg. W przypadku uwzględniania trzech ww. scenariusz analizy dochodzi do zmiany wniosków jakościowych analizy - terapia fSClg jest droższa od terapii IVlg. Wariant maksymalny analizy wrażliwości to scenariusz uwzględniający koszty IVlg wyznaczone na podstawie komunikatów DGL. W przypadku uwzględnienia minimalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b) dochodzi do około 2-krotnego zmniejszenia wydatków inkrementalnych. Jest to wariant minimalny analizy wrażliwości.

■ Wnioski

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy leczenie pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem preparatu HyQvia® wiąże się z nieznacznie niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż leczenie z zastosowaniem SClg, zarówno w pierwszym roku jak i w kolejnych latach leczenia. Leczenie pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem preparatu HyQvia® w pierwszym roku terapii jest droższe niż leczenie z zastosowaniem IVlg i tańsze w kolejnych latach.

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

Choć analiza przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów, należy zwrócić uwagę, że zastosowanie fSClg w miejsce SClg i IVlg przynosi pacjentom realne dodatkowe korzyści. W porównaniu z IVlg terapia z zastosowaniem fSClg wiąże się z możliwością podawania leku samodzielnie przez pacjenta w domu (brak konieczności hospitalizacji związanej z wlewem dożylnym lg), natomiast w porównaniu ze SClg terapia fSClg charakteryzuje się wielokrotnie mniejszą liczbą iniekcji. W badaniu Wasserman 2012 [6], mediana miesięcznej liczby iniekcji dla fSClg wyniosła 1,09, zaś dla SClg - 21,43. Objęcie preparatu HyQvia® finansowaniem ze środków publicznych w populacji pediatrycznej zagwarantuje dostęp do nowoczesnej terapii, zdecydowanie preferowanej przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych [2].

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg, produkt leczniczy HyQvia®) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów pediatrycznych (< 18 r.ż).

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

Populacja

Dzieci (< 18 r.ż) z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

Interwencja

Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką podawaną podskórną (fSClg) w ramach programu lekowego.

Komparatory

- Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SClg) w ramach programu lekowego,
- Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylną (IVIg) w ramach programu lekowego.

Punkty końcowe

Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), cena progowa (zbytu netto za 1 gram leku).

1.2. Problem zdrowotny

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to szeroka grupa schorzeń związanych z upośledzeniem funkcji układu odpornościowego. Spowodowane są wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy. [6]

Wśród PNO najliczniejszą grupę stanowią **schorzenia wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin** klasyfikowane najczęściej jako:

- zaburzenia związane z upośledzeniem funkcjonowania limfocytów B, określane w literaturze również jako pierwotne niedobory przeciwciał,
- zaburzenia mieszane, związane z upośledzeniem funkcjonowania obu rodzajów limfocytów, które można podzielić na zaburzenia:
 - typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
 - typu (T-B-) – niedobór obu rodzajów limfocytów. [6]

PNO wymagające terapii substytucyjnej, obejmują następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10:

- **D80** – zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał (w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9),
- **D81** – mieszane zaburzenia odporności,
- **D82** – niedobory odporności skojarzone z innymi poważnymi wadami (w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9),
- **D83** – pospolite zmienne niedobory odporności (w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9),
- **D89** – inne zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych nieswoistych. [6]

Wczesne rozpoznanie PNO i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala zapobiec wielu powikłaniom, a w niektórych zespołach niedoboru odporności istnieje nawet możliwość całkowitego wyleczenia. Leczenie PNO odbywa się na trzech poziomach:

- profilaktyka,
- leczenie podtrzymujące,
- leczenie przyczynowe. [6]

W zależności od typu PNO leczenie ma zróżnicowany przebieg. Zasadniczo profilaktyka obejmuje unikanie kontaktu z osobami chorymi, regularną kontrolę stanu zdrowia, a w uzasadnionych przypadkach, stosowanie szczepień ochronnych. Leczenie podtrzymujące w przypadku zaburzeń funkcjonowania limfocytów B oraz zaburzeń mieszanych opiera się na przewlekłej terapii substytucyjnej za pomocą Ig. Terapia immunoglobulinami może być także zasadna w niektórych zaburzeniach odporności swoistej, natomiast nie stosuje się jej w przypadku zaburzeń, w funkcjonowaniu limfocytów T. Niezależnie od rodzaju zaburzeń, w przypadku wystąpienia infekcji konieczne jest zastosowanie terapii celowanej (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze itd.). U niektórych chorych konieczne są działania terapeutyczne polegające na przeszczepieniu szpiku kostnego/komórek macierzystych, które znajduje zastosowanie w skrajnych niedoborach odporności związanych najczęściej z upośledzeniem kilku składowych układu immunologicznego i nie dotyczy pacjentów z izolowanymi zaburzeniami funkcjonowania limfocytów B. [6]

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

1.3. Interwencja oceniana

Produkt leczniczy HyQvia® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Innovations GmbH przez Komisję Europejską dnia 16 maja 2013 r. W dniu 12 września 2014 r. na podstawie decyzji wydanej przez amerykańską agencję ds. żywności i leków (FDA) HyQvia® uzyskuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA. [6]

Preparat HyQvia® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) z:
 - zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,
 - hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczne leczenie antybiotykami jest nieskuteczne lub przeciwwskazane,
 - hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
 - hipogammaglobulinemią u pacjentów w okresie przed przeszczepem i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. [6]

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [6].

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego HyQvia® w terapii PNO u dorosłych jest możliwe w ramach programu lekowego (PL) B.78.: *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką*. W Polsce produkt HyQvia® nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji pediatrycznej (Tabela 1). [6]

Tabela 1.
Status refundacyjny preparatu Hyqvia® w Polsce [6]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
fSClg				
HyQvia®	Baxter	Rpz	x	✓

Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; PL – Program lekowy.

Preparat HyQvia® finansowany jest w obrębie grupy limitowej 1066.1 – *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*, dla której wysokość limitu finansowania określa obwieszczenie Ministra Zdrowia [3].

1.4. Komparatory

Przy doborze komparatorów kierowano się wytycznymi AOTMiT przeprowadzania oceny technologii medycznych [4]. Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [6].

Aktualnie finansowanie Ig w populacji docelowej odbywa się w ramach programu lekowego B.17. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* oraz leczenia szpitalnego. Finansowanie Ig w ramach leczenia szpitalnego możliwe jest poprzez rozliczenie procedury *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* dostępnej w katalogu produktów do sumowania, przy czym jej zastosowanie ograniczono do przetoczeń Ig u pacjentów z wyłączeniem dzieci i dorosłych leczonych Ig w ramach programów lekowych (zgodnie z kodami ICD-10 ujętymi w nazwie programu lekowego): *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci*, *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych*, *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych*. Ograniczenie to nie dotyczy podania Ig w stanach nagłych lub w stanach zagrożenia życia w schorzeniach neurologicznych osobom leczonym w ramach programów lekowych poza ośrodkiem realizującym program.

Świadczenie *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* jest dedykowane do sumowania ze świadczeniami *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin* i *Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii*. W ramach statystyk JGP podano liczbę hospitalizacji przypisanych do świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin* i *Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii* wykonanych w latach 2009-2015 z podziałem na kody ICD-10, dla których udział hospitalizacji w ogólnej liczbie hospitalizacji przypisanych do tego świadczenia w danym roku przekracza 1% (Tabela 2).

Tabela 2.
Liczba hospitalizacji u pacjentów z PNO w ramach leczenia szpitalnego w latach 2009-2015

Świadczenie	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulina	135	372	370	816	895	1872	1817
Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii ^a	0	0	0	0	0	0	0

a) do wyznaczenia liczby hospitalizacji wykonanych u pacjentów z PNO uwzględniono dane dla kodów ICD-10: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81, D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9, D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9, D89

Zgodnie z przytoczonymi danymi w 2015 roku w ramach leczenia szpitalnego rozliczonych zostało 1817 hospitalizacji związanych z przetoczeniem Ig u pacjentów (dorosłych i dzieci) z PNO. W statystykach JGP nie podano, jaka część z tych hospitalizacji dotyczy populacji pediatrycznej. Podano natomiast, że w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin* w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia bez wyszczególnienia rozpoznania ICD-10 (a zatem nie tylko w leczeniu PNO) rozliczonych zostało 861

hospitalizacji związanych z przetoczeniem Ig (co stanowi 7,6% wszystkich hospitalizacji rozliczonych w ramach tego świadczenia).

W świetle charakterystyki świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* oraz przytoczonych danych o liczbie przetoczeń Ig u pacjentów z PNO uznano, że zastosowanie tego świadczenia u pacjentów z PNO dotyczy wyłącznie leczenia doraźnego. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla fSClg nie obejmuje leczenia doraźnego a jedynie profilaktykę PNO. Co więcej, wydaje się, że w przypadkach leczenia doraźnego ze względu na szybkość podania najczęściej stosowane są IVIg. W związku z tym fSClg nie będzie zastępował Ig stosowanych w takich przypadkach. Stąd w analizie nie rozważano porównania fSClg z SClg i IVIg stosowanymi w leczeniu szpitalnym (w ramach JGP).

W ramach programu lekowego dla dzieci z PNO dostępnych jest obecnie 8 preparatów immunoglobulin do podawania dożylnego: Ig Vena®, Gammagard®, Flebogamma® DIF, Kiovig®, Privigen®, Octagam®, Nanogy 5%®, Panzyga® oraz 3 preparaty immunoglobulin do podawania podskórnego: Gammanorm®, Hizentra® i Subcuvia®.

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 6 kwietnia 2016 r. wraz ze wskazaniem preparatów finansowanych w ramach PL przedstawiono poniżej (Tabela 3). [6]

Tabela 3.
Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [6]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
IVIg				
Kiovig®	Baxter	Rp	✓	✓
Flebogamma DIF®	Grifols	Rpz	✓	✓
Gammagard S/D®	Baxter	Rp	✓	✓
Gamunex 10%®	Talecris Biotherapeutics (obecnie Grifols)	Rp	x	x
Ig Vena®	Kedrion	Lz	✓	✓
Intratect®	Biotest Pharma	Rp	x	x
Octagam 5%®	Octapharma	Rp	✓	x
Octagam 10%®		Lz	✓	x
Panzyga®	Octapharma	Lz	✓	✓
Pentaglobin®	Biotest Pharma	Rp	x	x
Privigen®	CSL Behring	Rpz	✓	✓
Sandoglobulin P®	Imed Poland	Rp	x	✓
Nanogy 5%®	Biomed	Lz	✓	✓
SClg				
Cuvitru®	Baxalta Poland	Rp	x	x
Subcuvia®	Baxter	Rp	✓	✓

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
Gammanorm®	Octapharma	Rp	✓	✓
Hizentra®	CSL Behring	Rpz	✓	✓
fSClg				
HyQvia®	Baxter	Rpz	x	✓

Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; LZ – stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; PL – Program lekowy.

W ramach programów lekowych Ig finansowane są w obrębie dwóch grup limitowych: 1066.0 – *Immunoglobulinum humanum* oraz 1066.1 – *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*, dla których wysokość limitu finansowania określa obwieszczenie Ministra Zdrowia [3].

Szczegółowe omówienie komparatorów uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [6].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej [2].

Zgodnie z aktualnym stanem prawnym płatnik publiczny ponosi całkowite koszty prowadzenia terapii u dzieci z PNO z zastosowaniem Ig. Finansowanie w ramach programu lekowego odbywa się w obrębie dwóch grup limitowych rozróżniających preparaty Ig ze względu na drogę podania (SClg – preparaty podawane podskórnie, IVIg – preparaty podawane dożylnie).

Wnioski z analizy klinicznej [2] sugerują, że fSClg, SClg i IVIg można traktować jako równoważne pod względem efektywności leczenia. W szczególności brak jest możliwości wskazania – na podstawie oceny statystycznej wyników skuteczności i bezpieczeństwa – lepszego spośród trzech rozważanych sposobów podawania Ig. Warto przy tym zwrócić uwagę, że choć dostępne dane kliniczne nie pozwalają na jednoznaczne wartościowanie poszczególnych interwencji, w badaniach preferencji pacjentów widoczna jest zdecydowana przewaga fSClg nad komparatorami: zdecydowana większość pacjentów stosujących fSClg preferowało kontynuację leczenia nad zastosowaniem terapii SClg oraz IVIg. [2]

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniach uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej jest jakość życia pacjentów z PNO leczonych Ig. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej pacjenci stosujący SClg w warunkach domowych mają wyższą jakość życia od pacjentów leczonych IVIg w warunkach szpitalnych. W związku z takimi wynikami badań klinicznych rozważano przeprowadzenie oceny w formie analizy kosztów-użyteczności, pomimo braku możliwości wykazania w analizie klinicznej istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania preparatów Ig o różnych drogach podania. Należy jednak zwrócić uwagę, że jakość życia w analizie kosztów-użyteczności rozumiana jest jako czynnik, który może być – dzięki wskazaniu na konkretne

stany zdrowia, w jakich znajdują się pacjenci – przełożona na użyteczność stanów zdrowia (skwantyfikowanie stanu pacjenta na skali, w której 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 – zgon). W oparciu o dostępne dane nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, że forma podania preparatów Ig ma wpływ na stan zdrowia pacjentów z PNO, a tym samym - na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Realne korzyści ze stosowania fSCIg lub szerzej – Ig w warunkach domowych – trudno jest wiarygodnie umieścić na skali użyteczności stanów zdrowia. Choć ogólna jakość życia pacjentów, wygoda stosowania leku i komfort prowadzenia terapii są kluczowe w przypadku ocenianej interwencji, to brak jest danych, umożliwiających przełożenie tych ogólnych parametrów jakości życia na jakość życia zależną od zdrowia i wreszcie – na użyteczność. Z tego powodu nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w oparciu o dostępne dane o preferencjach pacjentów i podstawową ocenę wygody prowadzenia terapii (częstość i czas iniekcji) pominięcie ewentualnych różnic w zakresie jakości życia zależnej od zdrowia jest rozwiązaniem konserwatywnym. Można oczekiwać, że jeśli te różnice istnieją (na poziomie widocznym w skali użyteczności stanów zdrowia), to wskazują one na przewagę terapii fSCIg.

Ze względu na fakt, że skuteczność uwzględnionych w analizie interwencji jest porównywalna, wyznaczenie w analizie wskaźników dotyczących długości życia lub długości życia skorygowanej jakością nie prowadziłyby do zmiany wniosku w analizie – uzyskane wyniki w zakresie lat życia lub lat życia skorygowanych jakością byłyby równe, niezależnie od uwzględnionego rodzaju leczenia. Niemniej jednak w celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] oraz w związku z tym, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w analizie dokonano oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych (mierzonych latami życia). Oszacowania dokonano przy uwzględnieniu jednostkowego horyzontu czasowego (horyzont równy 1 rok) oraz braku śmiertelności w założonym horyzoncie czasowym. Brak jest dowodów pozwalających stwierdzić różnice we wpływie ocenianych interwencji na śmiertelność pacjentów z PNO. W świetle wyników analizy klinicznej świadczącej o zbliżonym profilu bezpieczeństwa i skuteczności porównywanych interwencji uznano, że założenie o braku śmiertelności w oszacowaniach współczynników kosztów-efektywności (CER) nie powinno prowadzić do znaczącego ich zniekształcenia. Ze względu na brak śmiertelności wartość współczynnika CER jest równa oszacowanemu kosztowi terapii.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi interwencjami. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone roczne koszty terapii. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Populacja docelowa

Dzieci (< 18 r.ż) z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

2.3. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania opłacalności terapii Ig z zastosowaniem fSCIg (preparat HyQvia®) z terapiami Ig z zastosowaniem IVIg i SCIg finansowanymi w ramach programu lekowego.

Tabela 4.
Zestawienie porównań przeprowadzonych w ramach analizy

Interwencja oceniana			Komparator		
Preparat	Miejsce podania	Finansowanie	Preparat	Miejsce podania	Finansowanie
HyQvia®	Dom pacjenta	Program lekowy	Subcuvia®, Gammanorm®, Hizentra®	Dom pacjenta	Program lekowy
			Kiovig®, Gammagard S/D®, Privigen®, Ig VENA®, Flebogamma DIF®, Octagam®, Nanogy 5%®, Panzyga®	Szpital	Program lekowy

W obliczeniach nie uwzględniono refundowanego od 1 maja 2017 roku preparatu Panzyga®, ze względu na brak danych dotyczących wielkości sprzedaży tego leku (dostępne dane sprzedażowe NFZ obejmują okres do lutego 2017 roku).

2.4. Perspektywa analizy

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

2.5. Horyzont czasowy analizy

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

Leczenie PNO za pomocą Ig jest terapią substytucyjną, prowadzoną dożywotnio. W analizie rozpatrzono wyłącznie koszty rocznej terapii, jako że dla każdego kolejnego roku leczenia będą one identyczne. Jedyna różnica występuje w pierwszym roku, kiedy to pacjent musi odbyć szkolenie dotyczące samodzielnego stosowania (w przypadku leczenia fSCIg lub SCIg w warunkach domowych) oraz zostać zakwalifikowanym do leczenia. Wyniki analizy przedstawiono zatem osobno dla pierwszego roku terapii i dowolnego kolejnego roku leczenia.

Uzyskane wyniki analizy przy założonym horyzoncie czasowym pozwalają na ocenę różnic między kosztami ocenianych technologii medycznych. W związku z powyższym założony w analizie ekonomicznej horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [4].

2.6. Efekty zdrowotne

Ze względu na fakt, że w analizie klinicznej [2] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fSCIg a IVIg i SCIg w zakresie kluczowych parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. W konsekwencji nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.

Niemniej jednak w celu przedstawienia pełnego spektrum wyników związanych ze stosowaniem porównanych interwencji jako uzupełnienie analizy minimalizacji kosztów opracowano analizę konsekwencji kosztów, w której uwzględniono efekty zdrowotne stosowania terapii Ig. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych zostały zaczerpnięte z analizy klinicznej [2] i zestawione w formie tabelarycznej w rozdz. 5.

2.7. Kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyycznych oraz kosztów pośrednich związanych z leczeniem PNO.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków, w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych,
- koszty monitorowania terapii Ig, w tym koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego.

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

2.8. Dyskontowanie

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

2.9. Analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- masy ciała pacjentów z populacji docelowej:
 - średnia masa ciała dzieci z PNO (scenariusz 0),
 - wpływ wzrostu masy ciała pacjenta o 1 kg (scenariusz 1a);
 - średnia masa ciała dzieci z PNO jak dla grupy wiekowej o najniższej masie ciała (scenariusz 1b),
 - średnia masa ciała dzieci z PNO jak dla grupy wiekowej o najwyższej masie ciała (scenariusz 1c),
- dawkowania Ig:
 - na podstawie badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej (scenariusz 0),
 - wartość minimalna z uwzględnionych badań (scenariusz 2a);

- wartość maksymalna z uwzględnionych badań (scenariusz 2b),
- na podstawie badania Ochs 2006 [7] (scenariusz 2c),
- na podstawie badania Thepot 2010 [8] (scenariusz 2d);
- dawka fSClg o 8% większa niż dawka IVlg – na podstawie badania Wasserman 2012 [9],
- dawka SClg o 15% wyższa niż dawka IVlg i fSClg – na podstawie danych o biodostępności Ig [10],
- koszty komparatorów:
 - na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (scenariusz 0),
 - na podstawie komunikatów DGL za okres marzec 2016 – luty 2017 (scenariusz 3).
- koszt podania IVlg:
 - koszt rozliczany na podstawie świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* – 520,00 zł / podanie (scenariusz 0),
 - koszt rozliczany na podstawie świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* – 468,00 zł / podanie (scenariusz 4).
- koszt wydania leków (SClg/ fSClg):
 - koszt wydania leków uwzględniony w koszcie monitorowania (scenariusz 0);
 - koszt wydania leków naliczany w miesiącach w których nie ma wizyt monitorujących (8 razy w roku), wydanie leku rozliczane w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* –104,00 zł/na miesiąc (scenariusz 5)

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Dawkowanie immunoglobulin zależne jest od masy ciała pacjentów. Sposób uzyskania omawianego parametru wraz z uzasadnieniem wartości uwzględnionych w analizie wrażliwości został w sposób szczegółowy opisany w dokumencie analizy wpływu na budżet [11]. Z uwagi na brak danych dotyczących masy ciała dzieci z PNO w analizie wpływu na budżet przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta z PNO jest równa średniej masie ciała osoby będącej w tym samym wieku z populacji ogólnej w Polsce. Średnią masę ciała osób w Polsce oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [12, 13]. Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaną wartością w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia związane ze wzrostem masy ciała pacjentów z PNO o 1 kg. Ponadto rozważono warianty minimalny i maksymalny, w których przyjęto, że średnia jest równa odpowiednio najniższej i najwyższej z wartości właściwych dla poszczególnych grup wiekowych.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w dokumencie analizy wpływu na budżet [11]. Wartości parametrów zastosowane w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5).

Tabela 5.
Średnia masa ciała dzieci z PNO uwzględniona w analizie

Wiek	Masa ciała
Średnia masa ciała (analiza podstawowa)	37,75 kg
Zmiana o 1 kg (scenariusz 1a)	38,75 kg (wzrost o 1 kg)
Wartość minimalna (scenariusz 1b)	13,74 kg
Wartość maksymalna (scenariusz 1c)	64,00 kg

3.2. Dawkowanie

W celu określenia realnego zużycia zasobów w przyjętym horyzoncie czasowym należy określić częstość podania Ig oraz wielkość dawki jednorazowej.

Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego [14] oraz charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) zawierających Ig [15–25] przyjęto, że podanie SCIg następuje raz na tydzień, natomiast podanie IVIg raz na 4 tygodnie, co daje odpowiednio 52 i 13 podań rocznie.

W przypadku objęcia refundacją preparatu HyQvia® w ramach obowiązującego programu lekowego dla dzieci z PNO podanie leku będzie następowało nie rzadziej niż raz na 2 tygodnie (zgodnie z zapisami dla SCIg). Jednocześnie ChPL dla preparatu HyQvia® zakłada stopniowe wydłużanie

odstępów między kolejnymi podaniami leku aż do 4 tygodni. W związku z tym w analizie przyjęto, że podanie fSClg następuje raz na 2 tygodnie, tj. przy uwzględnieniu maksymalnego dopuszczonego zapisami programu lekowego odstępu między kolejnymi podaniami.

Uwzględnione w analizie liczby podań Ig w ciągu roku zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Częstość podań immunoglobulin u dzieci z PNO

Droga podania	Liczba podań Ig na rok
fSClg	26
SClg	52
IVlg	13

Zgodnie z zapisami programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* [14], a także zaleceniami zawartymi w ChPL dla ocenianych preparatów Ig, terapia z zastosowaniem Ig prowadzona jest przy użyciu indywidualnie dobranej dawki leku ustalonej w zależności od odpowiedzi na terapię, wyników odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz stanu klinicznego pacjenta. Wielkość pojedynczej dawki leku uzależniona jest także od masy ciała pacjenta.

Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego pierwsza dawka Ig do podania dożylnego (IVlg) wynosi od 0,6 do 0,8 g/kg m.c. i może być podzielona na dwa wlewy podane w odstępie 24 godzin. Następnie leczenie IVlg jest kontynuowane w dawce do 0,6 g/kg m.c. podawanej we wlewie w odstępach co 3-5 tygodni. Dawka nasycająca Ig do podania podskórnego (SClg), umożliwiająca osiągnięcie stałego poziomu Ig, określona w przytoczonym dokumencie wynosi od 0,2 do 0,5 g/kg m.c. i jest podane następuje w odstępach tygodniowych. Po osiągnięciu skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4-0,8 g/kg m.c. należy oznaczyć stężenia minimalne IgG w celu dostosowania wielkości dawek i odstępów między nimi. Dawkowanie fSClg w analizie określone zostało zgodnie z ChPL dla preparatu HyQvia® [19], tj. przy uwzględnieniu dawki na poziomie 0,4-0,8 g/kg m.c. podawanej w odstępach miesięcznych.

Z uwagi na sposób określenia schematów dawkowania Ig w populacji pacjentów z PNO ściśle uzależnionych od stanu zdrowia i cech charakterystycznych pacjentów, dawkowanie Ig w analizie zostało określone na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej [2]. W analizie uwzględniono dane pozwalające na wyznaczenie rzeczywistej dawki Ig liczonej w gramach na kilogram masy ciała pacjenta na jedno podanie Ig. Na podstawie uwzględnionych w tym zakresie danych można stwierdzić, że skumulowana dawka miesięczna Ig (zakładając odpowiednio cztery dla SClg i jedno dla IVlg podania leku w miesiącu; brak danych o dawce fSClg) jest bardzo zbliżona niezależnie od formy podania leku, a różnica wynikać może z różnych populacji objętych badaniami włączonymi do obliczeń dla każdej z terapii. Uzyskane na podstawie danych z badań wielkości dawek Ig są zgodne z ChPL odpowiednich preparatów Ig oraz zapisami aktualnego programu leczenia dzieci z PNO. W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione dane (Tabela 7).

Tabela 7.
Dawkowanie Ig na podstawie odnalezionych badań

Badanie	IVIg			SCIg			Różnica w dawkowaniu między IVIg i SCIg ^b
	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	Dawka skumulowana [g/kg/m-c]	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	Dawka skumulowana [g/kg/m-c]	
Bezrodnik 2013 [26]	13	0,556	0,596	13	0,139	0,596	0%
Gaspar 1998 [27]	x	x	x	26	0,160	0,686	x
Jolles 2011 [28]	24	0,526	0,564	19	0,107	0,459	-19%
Ochs 2006 [7]	65	0,464	0,497	65	0,158	0,677	36%
Shapiro 2013 [29]	60	0,610	0,654	213	0,141	0,604	-8%
Chapel 2000 [30]	27	0,557	0,597	30	0,147	0,630	6%
Wasserman 2011 [31]	49	0,604	0,647	x	x	x	x
Pac 2005 [32]	15	0,400	0,429	15	0,098	0,420	-2%
Thepot 2010 [8]	60	0,604	0,647	60	0,108	0,463	-28%
Kanegane 2014 [33]	24	0,309	0,331	24	0,088	0,377	14%
Bal 2015 [34]	18	0,400	0,429	18	0,100	0,429	0%
Borte 2017 [35]	x	x	x	48	0,125	0,536	x
Knutsen 2015 [36]	11	0,563	0,603	13	0,156	0,668	11%
Patel 2015 [37]	x	x	x	88	0,169	0,722	x
Średnia ważona		0,531	0,569		0,138	0,593	4%

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

b) Wartość dodatnia oznacza dawkę SCIg większą od dawki IVIg, wartość ujemna odpowiada sytuacji odwrotnej.

Większość odnalezionych badań zostało przeprowadzonych na pacjentach w wieku poniżej 18 lat bądź bez wyróżniania grup wiekowych. Tylko jedno spośród odnalezionych badań (Chapel 2000 [30]) zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji dorosłych. Dawkowanie IVIg i SCIg wyłącznie w populacji pediatrycznej raportowano w 6 publikacjach – prezentowane w nich dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 8). Niemniej jednak na podstawie danych z odnalezionych badań można stwierdzić, że dawkowanie w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie różni się pomiędzy dorosłymi a dziećmi z PNO. W związku z tym finalnie w obliczeniach uwzględniono dane ze wszystkich odnalezionych publikacji.

Tabela 8.
Dawkowanie Ig w populacji pediatrycznej

Badanie	IVIg			SCIg			Różnica w dawkowaniu między IVIg i SCIg ^b
	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	Dawka skumulowana [g/kg/m-c]	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	Dawka skumulowana [g/kg/m-c]	
Bezrodnik 2013 [26]	13	0,556	0,596	13	0,139	0,596	0%
Gaspar 1998 [27]	-	-	-	26	0,160	0,686	-

Badanie	IVIg			SCIg			Różnica w dawkowaniu między IVIg i SCIg ^b
	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	Dawka skumulowana [g/kg/m-c]	N	Dawka jednorazowa ^a [g/kg]	Dawka skumulowana [g/kg/m-c]	
Shapiro 2013 [29]	33	0,616	0,660	52	0,140	0,600	-9%
				65	0,128	0,550	-17%
Bal 2015 [34]	18	0,400	0,429	18	0,100	0,429	0%
Knutsen 2015 [36]	11	0,563	0,603	13	0,156	0,668	11%
Patel 2015 [37]	x	x	x	88	0,169	0,722	x
Średnia ważona		0,546	0,585		0,146	0,627	7%

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

b) Wartość dodatnia oznacza dawkę SCIg większą od dawki IVIg, wartość ujemna odpowiada sytuacji odwrotnej.

W analizie podstawowej przyjęto wielkość dawki Ig wyznaczoną jako średnia dawek ważona liczebnościami populacji z wszystkich uwzględnionych badań. Uwzględniając rozpowszechnienie IVIg i SCIg raportowane w publikacji Pac 2016 [38] odnalezionej w ramach analizy wpływu na budżet, średnią dawkę skumulowaną na 4 tygodnie wyznaczono łącznie dla SCIg i IVIg. Postępowanie to jest zgodne z literaturą europejską dotyczącą rozważanego problemu zdrowotnego [39] i zapisami programu lekowego [14], które mówią o równej miesięcznej dawce dla SCIg i IVIg. Następnie na podstawie tak wyznaczonej miesięcznej dawki Ig obliczono dawkę na podanie zgodnie z liczbą podań zaprezentowaną powyżej (Tabela 6).

W analizie wrażliwości (scenariusze 2a i 2b) zastosowano wartości skrajne z odnalezionych badań w celu określenia wpływu założonego sposobu dawkowania Ig na wyniki analizy. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono również dane z badań, w których zaobserwowano największe różnice w dawkowaniu pomiędzy IVIg i SCIg. W badaniu Ochs 2006 [7] łączna miesięczna dawka SCIg jest o 36% większa, niż dawka IVIg – efekt ten uwzględniono w scenariuszu 2c analizy wrażliwości. W obliczeniach tego scenariusza uwzględniono wielkości dawki Ig zaczerpnięte bezpośrednio z badania Ochs 2006, a nie zmianę procentową dawki Ig względem wartości z analizy podstawowej, ponieważ uwzględnienie procentowej zmiany wielkości dawki zastosowanej do wartości dawki IVIg z analizy podstawowej prowadziło do znacznego zwiększenia dawki SCIg (przy uwzględnieniu tego podejścia uzyskano wartość, która przewyższała raportowaną w badaniu Ochs 2006 maksymalną dawkę SCIg o prawie 27%). Z drugiej strony w badaniu Thepot 2010 [8] raportowano obniżenie dawki SCIg o 28% względem dawki IVIg. Wielkości dawek raportowane w tym badaniu uwzględniono w scenariuszu 2d analizy wrażliwości.

Zgodnie z zapisami z ChPL dla preparatu HyQvia® u pacjentów, u których uprzednio stosowano IVIg lub SCIg, leczenie fSCIg należy rozpocząć od dawek identycznych z dawkami stosowanych uprzednio preparatów Ig (stała skumulowana dawka miesięczna/tygodniowa itp.). W związku z powyższym przyjęto w analizie, że dawka fSCIg jest o połowę mniejsza niż dawka IVIg (gdyż fSCIg podawany jest dwa razy częściej niż IVIg). Jednocześnie w badaniu klinicznym, w którym porównano terapie z zastosowaniem fSCIg i IVIg (Wasserman 2012 [9]), podano, że dawka fSCIg była średnio o 8%

większa niż dawka IVIg – w kontekście opisanych powyżej sytuacji, w których badania porównujące IVIg i SCIg wskazywały na znacznie większe różnice średnich dawek – zależność ta nie powinna być odbierana jako ścisła relacja dawek obu typów immunoglobulin. Wpływ założenia, że miesięczna dawka fSCIg jest o 8% wyższa od dawki IVIg na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 2e).

Ponadto zgodnie z danymi dotyczącymi biodostępności preparatów Ig [10] stwierdzono, że:

- SCIg wykazują zmniejszoną względem IVIg biodostępność, przez co wymagają uważnej oceny dawkowania i schematu podawania,
- przewaga, jaką fSCIg wykazuje względem konwencjonalnych SCIg w kontekście biodostępności, skutkuje wzrostem poziomu C_{MIN} (najmniejsza wartość stężenia substancji na krzywej zależności od czasu, w praktyce oznacza stężenie leku przed następnym podaniem) o 15% przy zastosowaniu podobnych parametrów dawkowania (dawka i częstotliwość) obu produktów.

W konsekwencji, jeśli celem jest zachowanie stałego poziomu C_{MIN} Ig we krwi pacjenta, dawka fSCIg może zostać obniżona, przy zachowaniu takich samych stężeń, jakie są osiągalne podczas stosowania konwencjonalnych SCIg.

W celu uwzględnienia różnic w zakresie biodostępności między poszczególnymi typami Ig założono, że pacjenci leczeni SCIg stosują o 15% wyższe dawki miesięczne w porównaniu do pacjentów leczonych IVIg i fSCIg w celu uzyskania tego samego stężenia Ig we krwi. Przyjęto, że uwzględnione w analizie dawkowanie SCIg w terapii PNO zapewnia odpowiednią kontrolę objawów choroby. W związku z tym dawki fSCIg i IVIg zostały odpowiednio zmniejszone przy uwzględnieniu danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f).

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości wykorzystane w analizie (Tabela 9).

Tabela 9.
Dawkowanie Ig - wartości wykorzystane w analizie

Scenariusz	Dawka jednorazowa IVIg [g/kg]	Dawka jednorazowa SCIg [g/kg]	Dawka jednorazowa fSCIg [g/kg]
Analiza podstawowa	0,539	0,135	0,269
Scenariusz 2a	0,309	0,088	0,155
Scenariusz 2b	0,610	0,169	0,305
Scenariusz 2c	0,464	0,158	0,232
Scenariusz 2d	0,604	0,108	0,302
Scenariusz 2e	0,539	0,135	0,291
Scenariusz 2f	0,469	0,135	0,234

3.3. Koszty

3.3.1. Koszty leków

Ig w terapii PNO finansowane są w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia tymi substancjami.

W analizie podstawowej koszty uwzględnionych w analizie preparatów Ig przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczenia MZ [3]. Płatnik pokrywa koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych jedynie do poziomu limitu finansowania w ramach odpowiednich grup limitowych. W związku z tym koszty poszczególnych opakowań preparatów Ig w analizie są takie jak limity finansowania w odpowiednich grupach.

Analiza danych z komunikatów DGL dotyczących sprzedaży uwzględnionych w analizie preparatów Ig wskazuje na niższe koszty preparatów niż te wynikające z obowiązującego obwieszczenia MZ [3]. Wyjątek stanowi preparatu HyQvia®, dla którego koszty wynikające z obu źródeł danych są zbliżone. Ceny oficjalne publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne (w większości nie odzwierciedlają jednak innych instrumentów dzielenia ryzyka). Dlatego w analizie wrażliwości koszty komparatorów konserwatywnie przyjęto na podstawie komunikatów DGL za okres marzec 2016 - luty 2017.

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

3.3.1.1. Interwencja

Cenę preparatu HyQvia® określono na podstawie obwieszczenia MZ [3]. Na podstawie zawartości każdego z opakowań preparatu HyQvia® i wysokości limitu finansowania dla tych opakowań (płatnik pokrywa koszty leków do poziomu limitu finansowania w grupie) obliczono koszt NFZ za 1 gram fSClg w każdym z opakowań. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane ceny (Tabela 10).

Tabela 10.
Ceny preparatu HyQvia® na podstawie obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dawka / opakowanie	Koszt NFZ za 1 g
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml	██████	538,65 zł	2,5 g	215,46 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dawka / opakowanie	Koszt NFZ za 1 g
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml	████████	1 077,30 zł	5,0 g	215,46 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml	████████	2 154,60 zł	10,0 g	215,46 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml	████████	4 309,20 zł	20,0 g	215,46 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml	████████	6 463,80 zł	30,0 g	215,46 zł

Sprzedaż preparatu HyQvia® raportowana do lutego 2017 roku obejmowała jedynie 41 opakowań, w związku z tym wyznaczenie rozkładu w oparciu o te dane nie byłoby wiarygodne. W analizie wykorzystano średnią kosztów NFZ za 1 gram fSClg w poszczególnych opakowaniach preparatu HyQvia® ważoną udziałami sprzedaży w okresie marzec 2016 - luty 2017 konkretnych opakowań SClg i IVlg o takiej samej dawce całkowitej opakowania. Należy jednocześnie dodać, że uwzględniony w analizie sposób ważenia tego kosztu nie ma wpływu na uwzględnioną w analizie wartość tego parametru, gdyż wyznaczone koszty NFZ 1 grama fSClg są jednakowe niezależnie od opakowania preparatu HyQvia®.

Oszacowaną średnią cenę za gram fSClg wykorzystaną w analizie przedstawiono w tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Średnia cena za gram fSClg wykorzystana w analizie

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Koszt grama: NFZ	Udział
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml	5909991072872	215,46 zł	1,95%
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml	5909991072889	215,46 zł	33,26%
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml	5909991072896	215,46 zł	32,55%
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml	5909991072902	215,46 zł	22,06%
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml	5909991072926	215,46 zł	10,19%
Średnia cena za gram uwzględniona w analizie		215,46 zł	

W analizie nie uwzględniono instrumentu dzielenia ryzyka dla preparatu HyQvia®.

Koszt 1 gram preparatu HyQvia® wyznaczony na podstawie komunikatów DGL jest nieznacznie niższy od średniego kosztu za 1 gram fSClg wyznaczonego na podstawie obwieszczenia MZ (Tabela 12). W analizie konserwatywnie uwzględniono jedynie koszt 1 grama preparatu HyQvia® wynikający z obwieszczenia MZ.

Tabela 12.
Ceny jednostkowe preparatu HyQvia® na podstawie komunikatów DGL

Nazwa, postać i dawka leku	Wartość refundacji marzec 2016-luty 2017	Liczba sprzedanych opakowań	Średnia cena za opakowanie	Dawka/opakowanie	Koszt NFZ za 1 g
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml	0,00 zł	0	-	2,5 g	-
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml	15 078,00 zł	14	1077,00 zł	5,0 g	215,40 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml	34 464,00 zł	16	2154,00 zł	10,0 g	215,40 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml	43 080,00 zł	10	4308,00 zł	20,0 g	215,40 zł
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml	6462,00 zł	1	6462,00 zł	30,0 g	215,40 zł

Grupa limitowa

Obecnie finansowanie Ig odbywa się w obrębie dwóch grup limitowych, wydzielonych ze względu na drogę podania Ig [3]:

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

Preparat HyQvia® finansowany jest w ramach grupy 1066.1, *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*. W analizie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu HyQvia® w populacji pediatrycznej preparat ten będzie nadal finansowany w ramach tej grupy. Proponowane zmiany spowodują jedynie odpowiednie poszerzenie wskazań refundacyjnych ujętych w jej opisie.

3.3.1.2. Immunoglobuliny do podawania dożylnego (IVIg) finansowane w ramach programu lekowego B.17.

Obecnie w ramach programu lekowego B.17. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* [14] refundowanych jest 8 preparatów do podawania dożylnego:

1. Ig Vena® (cztery opakowania),
2. Gammagard® S/D (jedno opakowanie),
3. Flebogamma® DIF (siedem opakowań),
4. Kiovig® (sześć opakowań),
5. Privigen® (cztery opakowania),
6. Octagam® (siedem opakowań),
7. Nanogy® 5% (trzy opakowania),
8. Panzyga® (siedem opakowań).

W dalszej analizie nie uwzględniono refundowanego od 1 maja 2017 roku preparatu Panzyga®, ze względu na brak danych dotyczących wielkości sprzedaży tego leku (dostępne dane sprzedażowe obejmują okres do lutego 2017 roku).

W poniższej tabeli zestawiono ceny wyżej wymienionych leków określone na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ [3] (Tabela 13) oraz na podstawie komunikatów DGL [40] (Tabela 14).

Tabela 13.
Ceny jednostkowe preparatów do podawania dożylnego (IVIg) na podstawie obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Kiovig®				
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	215,46 zł	215,46 zł	1,0 g	215,46 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	538,65 zł	538,65 zł	2,5 g	215,46 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml	1 077,30 zł	1 077,30 zł	5,0 g	215,46 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml	2 154,60 zł	2 154,60 zł	10,0 g	215,46 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml	4 309,20 zł	4 309,20 zł	20,0 g	215,46 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 300 ml	6 463,80 zł	6 463,80 zł	30,0 g	215,46 zł
Gammagard S/D®				
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny	1 207,71 zł	1 077,30 zł	5,0 g	215,46 zł
FLEBOGAMMA DIF®				
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	850,50 zł	850,50 zł	5,0 g	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	1 701,00 zł	1 701,00 zł	10,0 g	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 400 ml	3 402,00 zł	3 402,00 zł	20,0 g	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	425,25 zł	425,25 zł	2,5 g	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	1 701,00 zł	1 701,00 zł	10,0 g	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	3 402,00 zł	3 402,00 zł	20,0 g	170,10 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	850,50 zł	850,50 zł	5,0 g	170,10 zł
Privigen®				
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	1 077,30 zł	1 077,30 zł	5,0 g	215,46 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	2 154,60 zł	2 154,60 zł	10,0 g	215,46 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	4 309,20 zł	4 309,20 zł	20,0 g	215,46 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	538,65 zł	538,65 zł	2,5 g	215,46 zł
Ig VENA®				
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml + zest. do infuzji	416,75 zł	416,75 zł	2,5 g	166,70 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 20 ml	166,70 zł	166,70 zł	1,0 g	166,70 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml + zest. do infuzji	833,49 zł	833,49 zł	5,0 g	166,70 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml + zest. do infuzji	1 666,98 zł	1 666,98 zł	10,0 g	166,70 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Octagam®				
Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but.po 50 ml	526,87 zł	526,87 zł	2,5 g	210,75 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but.po 100 ml	1053,74 zł	1053,74 zł	5,0 g	210,75 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but.po 200 ml	2107,48 zł	2107,48 zł	10,0 g	210,75 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 20 ml	421,50 zł	421,50 zł	2,0 g	210,75 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 50 ml	1053,74 zł	1053,74 zł	5,0 g	210,75 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 100 ml	2107,48 zł	2107,48 zł	10,0 g	210,75 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 200 ml	4214,94 zł	4214,94 zł	20,0 g	210,75 zł
Nanogy 5%®				
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	425,25 zł	425,25 zł	2,5 g	170,10 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	850,50 zł	850,50 zł	5,0 g	170,10 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	1701,00 zł	1701,00 zł	10,0 g	170,10 zł
Panzyga®				
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	5103,00 zł	5103,00 zł	30 g	170,10 zł
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	170,10 zł	170,10 zł	1 g	170,10 zł
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	3402,00 zł	3402,00 zł	20 g	170,10 zł
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1701,00 zł	1701,00 zł	10 g	170,10 zł
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	850,50 zł	850,50 zł	5 g	170,10 zł
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1020,60 zł	1020,60 zł	6 g	170,10 zł
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	425,25 zł	425,25 zł	2,5 g	170,10 zł

Tabela 14.
Ceny jednostkowe preparatów do podania dożylnego (IVIg) na podstawie komunikatów DGL

Nazwa, postać i dawka leku	Wartość refundacji marzec 2016- luty 2017	Liczba sprzedanych opakowań	Średnia cena za opakowanie	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Kiovig®					
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	163 687,44 zł	998	164,08 zł	1,00 g	164,08 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	99 350,00 zł	241	412,24 zł	2,50 g	164,90 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml	3 659 182,90 zł	4479	816,95 zł	5,00 g	163,39 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml	5 383 428,25 zł	3286	1 638,37 zł	10,00 g	163,84 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml	5 548 223,56 zł	1742	3 184,17 zł	20,00 g	159,21 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 300 ml	4 412 790,78 zł	920	4 797,19 zł	30,00 g	159,91 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Wartość refundacji marzec 2016- luty 2017	Liczba sprzedanych opakowań	Średnia cena za opakowanie	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Gammagard S/D®					
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny	285 277,00 zł	346	824,50 zł	5,00 g	164,90 zł
FLEBOGAMMA DIF®					
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	506 020,50 zł	635	796,88 zł	5,00 g	159,38 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	562 482,00 zł	356	1 580,01 zł	10,00 g	158,00 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 400 ml	45 039,00 zł	14	3 217,07 zł	20,00 g	160,85 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	20 051,75 zł	49	409,22 zł	2,50 g	163,69 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	49 240,00 zł	32	1 538,75 zł	10,00 g	153,88 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	56 798,00 zł	18	3 112,22 zł	20,00 g	155,61 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	220 907,00 zł	278	793,49 zł	5,00 g	158,70 zł
Privigen®					
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	2 396 345,79 zł	3533	678,36 zł	5,00 g	135,67 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	3 706 764,42 zł	2232	1 660,37 zł	10,00 g	166,04 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5 262 206,42 zł	1589	3 311,48 zł	20,00 g	165,57 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	83 754,75 zł	205	408,16 zł	2,50 g	163,26 zł
Ig VENA®					
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml + zest. do infuzji	238 244,28 zł	610	390,49 zł	2,50 g	156,20 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 20 ml	71 770,70 zł	468	153,36 zł	1,00 g	153,36 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml + zest. do infuzji	6 352 697,52 zł	8277	767,50 zł	5,00 g	153,50 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml + zest. do infuzji	2 953 824,89 zł	1907	1 549,21 zł	10,00 g	154,92 zł
Octagam®					
Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but.po 50 ml	67 593,90 zł	163	415,20 zł	2,50 g	166,08 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but.po 100 ml	182 585,90 zł	255	714,90 zł	5,00 g	142,98 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but.po 200 ml	110 523,09 zł	68	1 634,96 zł	10,00 g	163,50 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Wartość refundacji marzec 2016- luty 2017	Liczba sprzedanych opakowań	Średnia cena za opakowanie	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 20 ml	141 804,00 zł	441	321,55 zł	2,00 g	160,78 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 50 ml	47 339,45 zł	65	730,66 zł	5,00 g	146,13 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 100 ml	376 497,16 zł	239	1 572,67 zł	10,00 g	157,27 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 200 ml	37 572,00 zł	13	2 890,15 zł	20,00 g	144,51 zł
Nanogy 5%®					
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	53 863,50 zł	191	282,01 zł	2,50 g	112,80 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	1 093 848,66 zł	1710	639,73 zł	5,00 g	127,95 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	1 730 696,93 zł	1356	1 276,51 zł	10,00 g	127,65 zł

W analizie wykorzystano średnie koszty NFZ za 1 gram preparatu IVIg ważne wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań preparatów IVIg w okresie marzec 2016 - luty 2017 [40] wyznaczone odpowiednio przy uwzględnieniu danych z obwieszczenia MZ (w analizie podstawowej) oraz komunikatów DGL (w analizie wrażliwości). Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Średnie ceny IVIg za 1 gram wykorzystane w analizie

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Udział w sprzedaży IVIg	Średni koszt NFZ za gram – obwieszczenie MZ	Średni koszt NFZ za gram - komunikaty DGL
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	5909990425143	0,34%	215,46 zł	164,08 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	5909990425150	0,21%	215,46 zł	164,90 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml	5909990425167	7,62%	215,46 zł	163,39 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml	5909990425174	11,18%	215,46 zł	163,84 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml	5909990425181	11,15%	215,46 zł	159,21 zł
Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml, 1 fiol. 300 ml	5909990782208	10,10%	215,46 zł	159,91 zł
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny	5909990756216	0,59%	215,46 zł	164,90 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990797868	1,08%	170,10 zł	159,38 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Udział w sprzedaży IVIg	Średni koszt NFZ za gram – obwieszczenie MZ	Średni koszt NFZ za gram - komunikaty DGL
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	5909990797875	1,21%	170,10 zł	158,00 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 400 ml	5909990797882	0,10%	170,10 zł	160,85 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990797899	0,04%	170,10 zł	163,69 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990836055	0,11%	170,10 zł	153,88 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	5909990836062	0,12%	170,10 zł	155,61 zł
FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990836079	0,47%	170,10 zł	158,70 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990725786	5,32%	215,46 zł	135,67 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990725793	7,99%	215,46 zł	166,04 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5909990725809	10,43%	215,46 zł	165,57 zł
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990725823	0,86%	215,46 zł	163,26 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851	0,52%	166,70 zł	156,20 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 20 ml	5909990049868	0,16%	166,70 zł	153,36 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875	14,09%	166,70 zł	153,50 zł
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882	6,49%	166,70 zł	154,92 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but.po 50 ml	5909990762514	0,14%	210,75 zł	166,08 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but.po 100 ml	5909990762613	0,43%	210,75 zł	142,98 zł
Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but.po 200 ml	5909990762712	0,23%	210,75 zł	163,50 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 20 ml	5909990763863	0,30%	210,75 zł	160,78 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 50 ml	5909990763870	0,11%	210,75 zł	146,13 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 100 ml	5909990763887	0,81%	210,75 zł	157,27 zł
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 200 ml	5909990763894	0,09%	210,75 zł	144,51 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909991138981	0,16%	170,10 zł	112,80 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	5909991138998	3,27%	170,10 zł	127,95 zł
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	5909991139001	4,25%	170,10 zł	127,65 zł
Średnia cena za gram IVIg uwzględniona w analizie			200,09 zł	156,51 zł

3.3.1.3. Immunoglobuliny do podawania podskórnego (SCIg) finansowane w ramach programu lekowego B.17

Obecnie w ramach programu lekowego B.17 *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* [14] refundowane są 3 preparaty do podawania podskórnego:

1. Gammanorm® (dwa opakowania),
2. Hizentra® (trzy opakowania),
3. Subcuvia® (jedno opakowanie).

W poniższej tabeli zestawiono ceny wyżej wymienionych leków na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ [3] (Tabela 16) oraz na podstawie komunikatów DGL [40] (Tabela 17).

Tabela 16.
Ceny jednostkowe preparatów do podawania podskórnego (SCIg) na podstawie obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Subcuvia®				
Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml	385,56 zł	344,74 zł	1,60 g	215,46 zł
Gammanorm®				
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	355,51 zł	355,51 zł	1,65 g	215,46 zł
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	711,02 zł	711,02 zł	3,30 g	215,46 zł
Hizentra®				
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml	215,46 zł	215,46 zł	1,0 g	215,46 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml	430,92 zł	430,92 zł	2,0 g	215,46 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml	861,84 zł	861,84 zł	4,0 g	215,46 zł

Tabela 17.
Ceny jednostkowe preparatów do podania podskórnego (SCIg) na podstawie komunikatów DGL

Nazwa, postać i dawka leku	Wartość refundacji marzec 2016-luty 2017	Liczba sprzedanych opakowań	Średnia cena za opakowanie	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Subcuvia®					
Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml	7 647 023,00 zł	26001	294,10 zł	1,60 g	183,81 zł
Gammanorm®					
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	1 347 545,21 zł	4667	288,74 zł	1,65 g	174,99 zł
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	2 318 853,57 zł	4163	557,02 zł	3,30 g	168,79 zł

Nazwa, postać i dawka leku	Wartość refundacji marzec 2016-luty 2017	Liczba sprzedanych opakowań	Średnia cena za opakowanie	Dawka	Koszt NFZ za 1 g
Hizentra®					
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml	391 606,80 zł	1836	213,29 zł	1,00 g	213,29 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml	2 929 804,94 zł	6984	419,49 zł	2,00 g	209,74 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml	1 408 535,68 zł	1684	836,62 zł	4,00 g	209,16 zł

W analizie wykorzystano średnie koszty NFZ za 1 gram preparatu SCIg ważne wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań preparatów SCIg w okresie marzec 2016 – luty 2017, [40] wyznaczone odpowiednio przy uwzględnieniu danych z obwieszczenia MZ (w analizie podstawowej) oraz komunikatów DGL (w analizie wrażliwości). Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18)

Tabela 18.
Średnia cena za gram wykorzystana w analizie na podstawie cen z obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Udział w sprzedaży SCIg	Średni koszt NFZ za gram – obwieszczenie MZ	Średni koszt NFZ za gram - komunikaty DGL
Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml	5909990420490	48,61%	215,46 zł	183,81 zł
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	5909990729883	9,00%	215,46 zł	174,99 zł
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	5909990729944	16,05%	215,46 zł	168,79 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml	5909990869541	2,15%	215,46 zł	213,29 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml	5909990869572	16,32%	215,46 zł	209,74 zł
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml	5909990869657	7,87%	215,46 zł	209,16 zł
Średnia cena za gram SCIg uwzględniona w analizie			215,46 zł	187,47 zł

3.3.1.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leków uwzględnionych w obliczeniach niniejszej analizy. Na potrzeby niniejszego opracowania ceny przedstawiono w przeliczeniu na średnią cenę 1 grama substancji w zależności od drogi jej podania (fSCIg / IVIg / SCIg). W analizie podstawowej koszty leków przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, natomiast w analizie

wrażliwości (scenariusz 3) na podstawie komunikatów DGL za okres marzec 2016 – luty 2017. Ze względu na znikomą różnicę w kosztach 1 grama preparatu HyQvia® wynikających z obwieszczenia MZ oraz komunikatów DGL w analizie przyjęto, niezależnie do wariantu, koszty fSCIg na podstawie obwieszczenia MZ, co stanowi podejście konserwatywne.

Tabela 19.
Koszty immunoglobulin uwzględnione w analizie

Droga podania / preparat	Koszt NFZ 1 grama substancji		Źródło/Uwagi
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
HyQvia®	215,46 zł	215,46 zł	Na podstawie obwieszczenia MZ [3] oraz komunikatów DGL [40]
IVIg	200,09 zł	156,51 zł	
SCIg	215,46 zł	187,47 zł	

3.3.2. Koszty podania

Poza kosztami immunoglobulin na całkowity koszt terapii pacjentów z PNO składa się koszt związany z podaniem tych preparatów.

Podawanie leków w ramach programu lekowego dla dzieci z PNO – zgodnie z Zarządzenie Nr 28/2017/DGL [41] - może być rozliczane jednym z 4 dostępnych świadczeń, których wycena wynosi od 2 pkt. do 10 pkt. za osobodzień lub wizytę, co oznacza koszt od 104,00 zł do 520,00 zł. Omawiane świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych

Świadczenie	Kod	Wymiar	Wycena punktowa	Cena punktu	Wartość
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	1 osobodzień	9	52,00 zł	468,00 zł
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	5.08.07.0000002	1 osobodzień	10		520,00 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	1 osobodzień	9		468,00 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	wizyta	2		104,00 zł

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można stwierdzić, że wymagające hospitalizacji w przypadku dzieci podanie Ig w ramach programu lekowego powinno być rozliczane świadczeniem *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*. W analizie przyjęto, że podanie preparatów do podania dożylnego będzie rozliczane tym właśnie świadczeniem. Zatem jednorazowy koszt podania IVIg uwzględniony w analizie wynosi 520,00 zł.

W ramach analizy wrażliwości rozważono opcję (scenariusz 4), w której jednorazowy koszt podania IVIg wynosi 468,00 zł (rozliczenie w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*).

W przypadku stosowania w ramach programu lekowego Ig podawanych podskórnie istnieje możliwość samodzielnego podawania leków przez pacjentów w warunkach domowych. Taki sposób administracji leków nie wiąże się z żadnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego, za wyjątkiem kosztów związanych z wydawaniem pacjentowi odpowiedniej ilości leków do domu oraz kosztów początkowych wizyt ambulatoryjnych związanych z nauką podania SCIg / fSCIg. Taki sposób podania Ig jest także wygodniejszy dla pacjenta. Przyjęto zatem, że podanie SCIg w ramach programu lekowego dla dzieci z PNO odbywa się w warunkach domowych i tak też odbywać się będzie podanie fSCIg.

W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że wydanie pacjentowi leków do podania podskórnego do domu następuje raz na 3 miesiące i odbywa się w ramach kolejnych wizyt diagnostycznych w ramach standardowego monitorowania leczenia, w związku z czym nie generuje dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego.

W analizie wrażliwości założono (scenariusz 5), że wydanie pacjentowi leków do podania podskórnego do domu następuje co miesiąc, rozliczane jest w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* i naliczane jest w miesiącach, w których pacjent nie odbywa wizyt monitorujących (8 razy w roku).

Zgodnie z zapisami programu lekowego leczenia PNO u dorosłych [42], podanie SCIg w warunkach domowych musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych według następującego schematu:

- pacjent odbywa sześć wizyt w odstępach jednodniowych; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG,
- wizyty 1. i 2.: SCIg podaje personel medyczny,
- wizyty 3. i 4.: SCIg podaje personel medyczny we współpracy z pacjentem lub opiekunami prawnymi pacjenta,
- wizyty 5. i 6.: SCIg administruje samodzielnie pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta pod nadzorem personelu medycznego.

W analizie przyjęto, że w przypadku podania SCIg u dzieci z PNO obowiązuje ten sam schemat, przy czym pierwsze 6 podań Ig odbywa się w ramach hospitalizacji. Założono, że w przypadku objęcia refundacją preparatu HyQvia® schemat ten będzie obowiązywał także pacjentów leczonych za pomocą fSCIg. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto koszty odpowiadające hospitalizacji pacjenta w ramach programu lekowego u dzieci z PNO dla pierwszych 6 podań fSCIg / SCIg w warunkach domowych, natomiast zerowe koszty dla kolejnych podań fSCIg / SCIg.

W poniższej tabeli podsumowano koszty podania uwzględnione w analizie (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszty podania leku uwzględnione w analizie

Droga podania	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 4)
IVIg	520,00 zł / podanie	468,00 zł / podanie
SCIg	520,00 zł ^a / 0,00 zł	520,00 zł ^a / 0,00 zł
fSCiG	520,00 zł ^a / 0,00 zł	520,00 zł ^a / 0,00 zł

a) dotyczy pierwszych 6 podań leku

Zgodnie z perspektywą opracowanej analizy (patrz rozdz. 2.4) w obliczeniach nie uwzględniono kosztów zestawów do podania podskórnego Ig, ponieważ koszty te nie są ponoszone przez płatnika publicznego ani pacjentów. Nie zidentyfikowano procedury / świadczenia, w ramach którego możliwe byłoby rozliczenie tych kosztów przez NFZ. Z uwagi na sposób finansowania leczenia Ig (program lekowy) koszt ten nie jest także pokrywany przez pacjentów. W związku z powyższym ponoszą go świadczeniodawcy lub producenci preparatów Ig do podania podskórnego stosowanych w ramach programu lekowego.

W analizie nie uwzględniono perspektywy świadczeniodawcy, której przyjęcie nie jest wymagane zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] oraz rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach dla analiz składanych wraz z wnioskiem refundacyjnym [5]. Jednocześnie – można zauważyć, że ze względu na niższe wykorzystanie materiałów jednorazowych przy podaniach leku (rzadsze i krótkie iniekcje) – przyjęcie tej perspektywy najpewniej pozwoliłoby na uwzględnienie dodatkowych oszczędności wynikających z zastosowania fSCiG w miejsce IVIg lub SCiG.

Poniżej przedstawione zostały koszty zestawów do podawania SCiG i fSCiG otrzymane od Zamawiającego. Koszty te nie zostały uwzględnione w analizie. Zestawienie to przedstawiono jedynie w celach poglądowych dla ukazania dodatkowych kosztów, jakie Zamawiający ponosi w związku z leczeniem w populacji docelowej.

Zwraca uwagę fakt, że koszty zestawów do podawania podskórnego Ig w przeliczeniu na 4 tygodnie są wyższe w przypadku preparatu Subcuvia® (SCiG) niż koszty dla preparatu HyQvia®. Oznacza to, że w przypadku zastosowania preparatu HyQvia® w miejsce SCiG nastąpi istotny spadek miesięcznych kosztów zestawów do podania Ig, co najpewniej pozwoli na wygenerowanie dodatkowych oszczędności z perspektywy świadczeniobiorcy.

Tabela 22.
Zestaw do podawania preparatu Subcuvia® – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie

Produkt	Zużycie – 4 tygodnie	Cena netto/szt.	Łączny koszt
Pompa infuzyjna	-	4 500,00 zł	173,08 zł ^a
Strzykawka 3 częściową do pomp infuzyjnych 30 ml (typu luer- lock)	4	1,90 zł	7,60 zł
Przyrząd do bezigłowego pobierania preparatu z fiołki z filtrem 0,2 z możliwością dezynfekcji przed każdorazowym połączeniem strzykawki	20	4,75 zł	95,00 zł
Zestaw infuzyjny ze stali nierdzewnej ze standardowym łącznikiem "luer lock" dostępny w postaci 1,2,3 lub 4 kaniul/igieł wkłuwanych pod kątem 90 stopni, pozwalający na jednoczesne stosowanie w więcej niż jednym miejscu wlewu	4	55,56 zł	222,24 zł
Gaziki jednorazowego użytku z włókniny polipropylenowo-celulozowej, do oczyszczania i dezynfekcji skóry przed nakłuciem lub zastrzykiem, nasączone 70% alkoholem izopropylowym.	16	0,13 zł	2,08 zł
Gazik sterylny 5 x 5 cm	16	0,42 zł	6,72 zł
Suma	-	-	506,68 zł

a) Założono wymianę pompy co 2 lata (104 tygodnie),

Tabela 23.
Zestaw do podawania preparatu HyQvia® – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie

Produkt	Zużycie – 4 tygodnie	Cena netto/szt.	Łączny koszt
Pompa infuzyjna	-	4 500,00 zł	173,08 zł ^a
Strzykawka 3 częściową do pomp infuzyjnych 30 ml (typu luer- lock)	2	1,90 zł	3,80 zł
Tępe igły do pobierania leków 18G (1,2 mm x 40 mm)	2	0,08 zł	0,16 zł
Strzykawka 3 częściową do pomp infuzyjnych 50/60 ml (typu luer- lock)	10	1,32 zł	13,20 zł
Gaziki jednorazowego użytku z włókniny polipropylenowo-celulozowej, do oczyszczania i dezynfekcji skóry przed nakłuciem lub zastrzykiem, nasączone 70% alkoholem izopropylowym.	12	0,13 zł	1,56 zł
Igła z drenem typu: HI-FLOW INFUSION SET - 24G 12MM	2	30,00 zł	60,00 zł
Przyrząd do bezigłowego pobierania preparatu z fiołki z filtrem 0,2 z możliwością dezynfekcji przed każdorazowym połączeniem strzykawki	10	4,75 zł	47,50 zł
Suma	-	-	299,30 zł

a) Założono wymianę pompy co 2 lata (104 tygodnie)

3.3.3. Koszty monitorowania terapii

Wycena kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym dla dzieci z PNO określona została na podstawie Zarządzeniem Nr 28/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [41]. Zgodnie z treścią tego zarządzenia wartość ryczałtowa za roczną diagnostykę pacjentów w programie określona została na 9,00 pkt przy wartości jednego punktu na poziomie 52 zł, co daje koszt w wysokości 468,00 zł. Nie zidentyfikowano osobnego świadczenia służącego do rozliczenia procedury kwalifikacji pacjentów do programu. W związku z tym przyjęto, że jej wycena została uwzględniona w ramach wyceny diagnostyki pacjentów w programie.

Tabela 24.
Koszty monitorowania w programie lekowym.

Świadczenie	Kod	Wycena punktowa	Cena punktu	Wartość
Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci	5.08.08.0000024	9,00 pkt	52,00 zł	468,00 zł

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

W analizie przyjęto, że w przypadku podań SClg i fSClg realizowanych w warunkach domowych, w ramach wizyt diagnostycznych realizowane jest również wydawanie pacjentom leków (wariant podstawowy analizy).

3.3.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z terapią Ig. W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach nie wykazano różnic pomiędzy fSClg, IVlg i SClg w zakresie częstości ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej w odnalezionych badaniach ciężkie działania niepożądane występowały sporadycznie [2].

Podanie podskórne wiąże się z wystąpieniem efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, takich jak rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania. Towarzyszą one znacznemu odsetkowi infuzji, mają jednak łagodny i przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość z nich, po zamianie terapii z IVlg na fSClg lub SClg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania. [2] Należy również zwrócić uwagę, że pacjenci preferowali stosowanie fSClg nad SClg. [2]

Odnalezione dane nie pozwalają na wiarygodne zróżnicowanie występowania poważnych działań niepożądanych w zależności od drogi podania (brak istotnych statystycznie różnic dla odpowiednich punktów końcowych w analizie klinicznej [2]). W przypadku mniej poważnych zdarzeń, koszty leczenia są niewielkie i wydają się być pomijalne z punktu widzenia niniejszej analizy. Z powyższych względów nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych w niniejszej analizie.

4. CHARAKTERYSTYKA ANALIZY

4.1. Założenia

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń niniejszej analizy:

- Z uwagi na brak wykazanych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi interwencjami analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która - ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie - stanowi również wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- W analizie przeprowadzono następujące porównania interwencji stosowanych w ramach programu lekowego:
 - fSClg vs SClg,
 - fSClg vs IVlg.
- Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym osobno dla pierwszego i kolejnych lat terapii z zastosowaniem Ig.
- Populację docelową analizy stanowią dzieci (<18 lat) z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).
- W konsekwencji przyjętej metodyki analizy nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.
- W analizie zrezygnowano z uwzględnienia wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSClg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.
- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:
 - koszty leków,
 - koszty podania leków, w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SClg i fSClg w warunkach domowych,
 - koszty monitorowania terapii Ig.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Na podstawie wyników analizy klinicznej nie można wnioskować o różnicach pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa w aspekcie częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W związku z tym przyjęto, że wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.
- Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę nie uwzględniono kosztów zestawów do podania podskórnego Ig, które stanowią obciążenie z perspektywy świadczeniodawcy.

- Ceny preparatów Ig przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ i komunikatami DGL za okres marzec 2016 – luty 2017 rok.
- Koszty świadczeń w programie lekowym: podania leków i monitorowania terapii w programie określono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ [41].

4.2. Opcje obliczeń

W pliku obliczeniowym niniejszej analizy umożliwiono przeprowadzenie szeregu kalkulacji, przy zastosowaniu wybranych wartości poszczególnych parametrów. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 25).

Tabela 25.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

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

5. WYNIKI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla porównania finansowania fSClg z preparatami SClg i IVlg w leczeniu dzieci z PNO z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania lg w PNO, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego będą równe kosztom ponoszonym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom

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

W sytuacji uwzględnienia identycznych wyników klinicznych (dla uproszczenia zakładając brak śmiertelności w ocenianej populacji, tj. 1 rok terapii = 1 rok życia) dla porównywanych interwencji ceny progowe wyznaczone tak, by całkowite koszty porównywanych interwencji były sobie równe, są równoznaczne z cenami progowymi wyznaczanymi w ten sposób aby współczynnik kosztów-efektywności dla analizowanej interwencji był nie wyższy od wartości tych współczynników dla jej komparatorów.

5.1. Wyniki zdrowotne

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy klinicznej [2]. W oparciu o przedstawione wyniki analizy klinicznej przyjęto, że zasadnym jest przeprowadzenie niniejszej analizy jako analizy minimalizacji kosztów. Dla głównych punktów końcowych nie zostały wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami. Na podstawie zestawionych wyników można oczekiwać, że porównywane interwencje mają zbliżony profil skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 26.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSCiG i SCiG

Punkt końcowy	fSCiG vs IViG	SCiG vs IViG
Ciężkie infekcje	Podczas stosowania fSCiG oraz IViG osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. Cel terapeutyczny podczas stosowania fSCiG osiągnięto zarówno w populacji ogólnej, jak i pediatrycznej.	We wszystkich badaniach osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta
Infekcje ogółem	Częstość infekcji ogółem na pacjenta / rok numerycznie niższa w grupie fSCiG niż IViG (2,97 vs 4,51; różnica: 1,54 infekcji na pacjenta / rok). W całym okresie obserwacji częstość infekcji w populacji pediatrycznej i ogólnej była porównywalna (3,02 i 2,99).	Wyniki badań RCT są niejednoznaczne. W większości badań nRCT częstość infekcji, w populacji ogólnej i pediatrycznej, była mniejsza podczas terapii SCiG w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IViG. Różnica wynosiła 1,2–2,63 infekcji na pacjenta / rok (populacja ogólna) i 1–1,4 infekcji na pacjenta / rok (populacja pediatryczna).
Stężeniem IgG [g/l]	Stężenie IgG było porównywalne podczas terapii fSCiG oraz IViG: <12 lat: 9,95 vs 9,63 g/l, ≥12 lat: 10,7 vs 10,4 g/l. W całym okresie obserwacji stężenie IgG w zależności od częstości infuzji fSCiG utrzymywało się na poziomie: populacja ogólna: 9,38–11,95 g/l, populacja pediatryczna: 10,09–16,60 g/l.	Wzrost stężenia IgG podczas terapii SCiG względem terapii IViG (populacja ogólna 3,5%–49%; populacja pediatryczna 2,1%–37,2%) W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SCiG nad IViG (populacja ogólna 2 BAS, pediatryczna 2 BAS), non-inferiority SCiG względem IViG (populacja pediatryczna i ogólna 1 BAS), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (populacja ogólna 1 BAS, pediatryczna 2 BAS) oraz brak istotnych statystycznie różnic przy istotnej statystycznie redukcji dawki IgG (populacja ogólna 1 BAS). W 1 badaniu (BAS) stężenie IgG było porównywalne podczas stosowania SCiG oraz IViG.
Hospitalizacje	Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku była numerycznie niższa w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IViG (0,02 vs 0,06). Średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku wynosiła 0,00 oraz 0,03 odpowiednio w grupie fSCiG i IViG. W dłuższym okresie obserwacji w trakcie terapii fSCiG średnia liczba dni hospitalizacji/pacjenta/rok wyniosła 0,61, a liczba hospitalizacji/pacjenta/rok 0,12.	Hospitalizacje występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IViG i SCiG.
Nieobecność w szkole/pracy	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy była porównywalna w obu grupach (0,28 vs 0,23). W całym okresie obserwacji liczba dni nieobecności w szkole/pracy wyniosła średnio 5,75 dnia/pacjenta/rok.	W populacji pediatrycznej odnotowano redukcję nieobecności w szkole/pracy po zmianie terapii z IViG na SCiG (1 badanie różnica istotna statystycznie). W populacji ogólnej w większości badań nie odnotowano różnic pomiędzy IViG a SCiG w odniesieniu do absencji z powodu infekcji, w 1 badaniu raportowano wzrost częstości nieobecności w szkole/pracy z powodu choroby/infekcji w grupie SCiG.
Preferencje pacjentów	W badaniu PT 83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSCiG. W całym okresie obserwacji (PT i ET) 70% respondentów preferowało fSCiG.	Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 10 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej (niemalże wszystkie dzieci i/lub opiekunowie) ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.

Punkt końcowy	fSClg vs IVlg	SClg vs IVlg
Satysfakcja z leczenia	Pacjenci preferujący fSClg wskazywali na ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).	Populacja pediatryczna – ponad 80% pacjentów wcześniej stosujących IVlg, po zmianie terapii na SClg deklarowało redukcję niedogodności i dyskomfortu związanych z terapią. 64% rodziców raportowało zmniejszenie wydatków dla SClg vs IVlg. W 1 badaniu odnotowano brak różnic w odniesieniu do zadowolenia z terapii SClg i IVlg. Populacja ogólna – obserwowano istotny wzrost zadowolenia po zmianie terapii IVlg na SClg w zakresie: wpływu terapii na codzienną aktywność (4 BAS), problemów związanych z terapią (1 BAS), warunków prowadzenia terapii (5 BAS), kosztów związanych z terapią (2 BAS) oraz ogólnego wskaźnika satysfakcji (2 BAS).
Bezpieczeństwo	Większość obserwowanych AE w trakcie terapii fSClg miała charakter łagodny (69%) lub umiarkowany (30%). Czasowo związane z podaniem leku układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSClg w porównaniu z IVlg. Podczas stosowania fSClg obserwowano reakcje miejscowe na podanie leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. W kolejnych latach terapii obserwowano spadek częstości AE. U pacjentów <18 lat stosujących fSClg miejscowe i układowe AE występowały rzadziej niż w populacji ogólnej. AE występujące z częstością >0,3 na pacjenta/rok podczas terapii fSClg to: nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma.	SClg i IVlg są dobrze tolerowane. AE miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, ból, opuchlizna, wynaczynienie, świąd, zasinienie, krwotok, obrzęk.

5.2. Porównanie kosztów terapii: fSClg vs SClg

W programie lekowym dla dzieci z PNO finansowane są obecnie trzy preparaty SClg: Subcuvia®, Hizentra® oraz Gammanorm®.

5.2.1. Pierwszy rok leczenia

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg wynoszą 60,6 tys. zł, natomiast za pomocą SClg wynoszą 60,6 tys. zł. Terapia fSClg jest nieznacznie tańsza niż terapia preparatami SClg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i SClg wynosi 0,23 zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Tabela 27.
Porównanie fSClg vs SClg

Kategoria kosztowa	fSClg	SClg	Inkrementalne: fSClg vs SClg
Koszty leku	56 992,93 zł	56 993,16 zł	-0,23 zł
Koszty podania	3 120,00 zł	3 120,00 zł	0,00 zł
Koszty monitorowania	468,00 zł	468,00 zł	0,00 zł
Koszty wydania leków	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Kategoria kosztowa	fSClg	SClg	Inkrementalne: fSClg vs SClg
Koszty całkowite	60 580,93 zł	60 581,16 zł	-0,23 zł
Wartość CER	60 580,93 zł	60 581,16 zł	-

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem SClg w ramach programu lekowego, wynosi 190,00 zł.

Tabela 28.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg

Parametr	Wartość
Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg	190,00 zł

5.2.2. Kolejne lata leczenia

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg wynoszą 57,5 tys. zł, zaś za pomocą SClg wynoszą 57,5 tys. zł. Terapia fSClg jest nieznacznie tańsza niż terapia preparatami SClg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i SClg wynosi 0,23 zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Tabela 29.
Porównanie fSClg vs SClg

Kategoria kosztowa	fSClg	SClg	Inkrementalne: fSClg vs SClg
Koszty leku	56 992,93 zł	56 993,16 zł	-0,23 zł
Koszty podania	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty monitorowania	468,00 zł	468,00 zł	0,00 zł
Koszty wydania leków	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	57 460,93 zł	57 461,16 zł	-0,23 zł
Wartość CER	57 460,93 zł	57 461,16 zł	-

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem SClg w ramach programu lekowego, wynosi 190,00 zł.

Tabela 30.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg

Parametr	Wartość
Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg	190,00 zł

5.3. Porównanie kosztów terapii: fSClg vs IVlg

W programie lekowym dla dzieci z PNO finansowanych jest obecnie osiem preparatów IVlg: Kiovig®, Gammagard® S/D, Privigen®, Ig VENA®, FLEBOGAMMA DIF®, Octagam®, Nanogy 5%® oraz Panzyga®.

5.3.1. Pierwszy rok leczenia

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg wynoszą 60,6 tys. zł, zaś za pomocą IVlg wynoszą 60,2 tys. zł. Terapia za pomocą fSClg jest więc droższa niż terapia za pomocą IVlg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i IVlg wynosi 0,4 tys. zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Tabela 31.
Porównanie fSClg vs IVlg

Kategoria kosztowa	fSClg	IVlg	Inkrementalne: fSClg vs IVlg
Koszty leku	56 992,93 zł	52 925,96 zł	4 066,97 zł
Koszty podania	3 120,00 zł	6 760,00 zł	-3 640,00 zł
Koszty monitorowania	468,00 zł	468,00 zł	0,00 zł
Koszty wydania leków	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	60 580,93 zł	60 153,96 zł	426,97 zł
Wartość CER	60 580,93 zł	60 153,96 zł	-

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem IVlg w ramach programu lekowego, wynosi 188,58 zł.

Tabela 32.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg

Parametr	Wartość
Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg	188,58 zł

5.3.2. Kolejne lata leczenia

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg wynoszą 57,5 tys. zł, zaś za pomocą IVlg wynoszą 60,2 tys. zł. Terapia za pomocą fSClg jest więc tańsza niż terapia za pomocą IVlg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i IVlg wynosi 2,7 tys. zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Tabela 33.
Porównanie fSClg vs IVlg

Kategoria kosztowa	fSClg	IVlg	Inkrementalne: fSClg vs IVlg
Koszty leku	56 992,93 zł	52 925,96 zł	4 066,97 zł
Koszty podania	0,00 zł	6 760,00 zł	-6 760,00 zł
Koszty monitorowania	468,00 zł	468,00 zł	0,00 zł
Koszty wydania leków	0,00 zł	0, 00 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	57 460,93 zł	60 153,96 zł	-2 693,03 zł
Wartość CER	57 460,93 zł	60 153,96 zł	-

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem IVlg w ramach programu lekowego, wynosi 198,98 zł.

Tabela 34.
Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVlg

Parametr	Wartość
Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg	198,98 zł

5.4. Parametry infuzji

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

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

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

Tabela 35.
Parametry dotyczące infuzji w badaniu Wasserman 2012

Punkt końcowy	IVlg		SClg		fSClg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Populacja ogólna						
Czas trwania infuzji [godz.]	87	2,33 (0,92–6,33)	bd	bd	81	2,08 (0,83–4,68)

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCIg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz.]	87	200 (25–668)	bd	bd	81	300 (10–300)
Liczba infuzji	87	365 ^a	bd	bd	81	1129 ^a
Podawana objętość/infuzję	bd	75–800	bd	bd	bd	91–648
Liczba miejsc infuzji/mies.	31 ^b	1,09 (1,1–1,4)	31 ^b	21,43 (9,0–44,3)	30 ^b	1,09 (1,0–3,5)
	56	1,09 (0,4–1,5)	nd	nd	51	1,09 (0,8–4,3)
Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011						
Czas trwania infuzji [godz./3–4 tyg.]	31	2,65 (1–5) ^c	31	1,24 (0,6–3,7) ^{c,d}	31	2,36 (1–5) ^c
Podawana objętość/infuzję [ml]	31	300,8 (75–652) ^c	31	22,6 (5–51) ^c	31	268,3 (6–716) ^c
Liczba miejsc infuzji/infuzję	31	1	31	5 (2–10)	31	1,0 (1–2)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz./miejsce infuzji]	31	198,83 (25–668) ^c	31	27,03 (8–30) ^c	31	244,66 (90–300) ^c

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

5.5. Podsumowanie

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

Tabela 36.
Podsumowanie wyników analizy

Porównanie	Całkowite roczne koszty terapii z zastosowaniem fSCIg	Całkowite roczne koszty terapii komparatorem	Inkrementalnie
Pierwszy rok			
Porównanie fSCIg z SCIg	60 580,93 zł	60 581,16 zł	-0,23 zł
Porównanie fSCIg z IVIg	60 580,93 zł	60 153,96 zł	426,97 zł
Kolejne lata			
Porównanie fSCIg z SCIg	57 460,93 zł	57 461,16 zł	-0,23 zł
Porównanie fSCIg z IVIg	57 460,93 zł	60 153,96 zł	-2 693,03 zł

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

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

Tabela 37.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
1a		Wzrost o 1 kg		
1b	Masa ciała pacjentów (37,75 kg)	Wartość minimalna (13,74 kg)	Masa ciała pacjenta	Rozdz. 3.1
1c		Wartość maksymalna (64,00 kg)		
2a	Dawkowanie (SClg 0,135g/kg, IVlg 0,539 g/kg, fSClg: 0,539 g/kg)	Wartości minimalne: SClg 0,088 g/kg, IVlg 0,309 g/kg, fSClg 0,309 g/kg	Dawka Ig na podanie na kg masy ciała	Rozdz. 3.2
2b		Wartości maksymalne: SClg 0,169 g/kg, IVlg 0,610 g/kg, fSClg 0,610 g/kg		
2c		Wartości z badania Ochs 2006: SClg 0,158 g/kg, IVlg 0,464 g/kg, fSClg 0,464 g/kg		
2d		Wartości z badania Theport 2010: SClg 0,108 g/kg, IVlg 0,604 g/kg, fSClg 0,604 g/kg		
2e		Dawka fSClg o 8% większa od IVlg: SClg 0,135g/kg, IVlg 0,539 g/kg, fSClg: 0,582 g/kg		
2f		Dawka SClg o 15% wyższa niż dawka IVlg i fSClg: SClg 0,135g/kg, IVlg 0,469 g/kg, fSClg: 0,469 g/kg		
3	Koszty IVlg i SClg (IVlg 200,09 zł, SClg 215,46 zł)	Koszty komparatorów na podstawie danych z komunikatów DGL (IVlg 156,51 zł, SClg 187,47 zł)	Koszty IVlg i SClg	Rozdz. 3.3.1
4	Koszt podania IVlg rozliczany w ramach świadczenia <i>Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci</i> (520,00 zł / podanie)	Analiza wrażliwości – koszt podania IVlg rozliczany w ramach świadczenia <i>Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i> (468,00 zł / podanie)	Koszt podania IVlg	Rozdz. 3.3.2

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
5	Koszt wydania SCIg/fSCIg (koszt uwzględniony w ramach kosztu monitorowania)	Analiza wrażliwości – koszt naliczany w miesiącach w których nie ma wizyt monitorujących (8 razy w roku), wydanie leku rozliczane w ramach świadczenia <i>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (104,00 zł/na miesiąc)</i>	Koszt wydania SCIg/fSCIg	Rozdz. 3.3.2

6.2. Wyniki

6.2.1. Porównanie fSCIg z SCIg

W tabeli poniżej zestawione zostały wyniki analiz wrażliwości (Tabela 38).

Tabela 38.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSCIg ze SCIg

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne	Cena progowa
	fSCIg	SCIg	fSCIg vs SCIg	fSCIg vs SCIg
Pierwszy rok terapii				
Podstawowy	60 580,93 zł	60 581,16 zł	-0,23 zł	190,00 zł
1a	62 090,48 zł	62 090,71 zł	-0,23 zł	190,00 zł
1b	24 333,11 zł	24 333,20 zł	-0,08 zł	190,00 zł
1c	100 196,12 zł	100 196,51 zł	-0,38 zł	190,00 zł
2a	36 265,12 zł	40 812,56 zł	-4 547,45 zł	216,44 zł
2b	68 096,22 zł	74 864,58 zł	-6 768,36 zł	209,94 zł
2c	52 656,55 zł	70 423,01 zł	-17 766,47 zł	258,79 zł
2d	67 461,71 zł	49 272,69 zł	18 189,02 zł	135,89 zł
2e	65 140,36 zł	60 581,16 zł	4 559,21 zł	175,93 zł
2f	53 171,85 zł	60 581,16 zł	-7 409,31 zł	218,39 zł
3	60 580,93 zł	53 176,31 zł	7 404,62 zł	165,32 zł
4	60 580,93 zł	60 581,16 zł	-0,23 zł	190,00 zł
5	61 412,93 zł	61 413,16 zł	-0,23 zł	190,00 zł
Kolejne lata terapii				
Podstawowy	57 460,93 zł	57 461,16 zł	-0,23 zł	190,00 zł
1a	58 970,48 zł	58 970,71 zł	-0,23 zł	190,00 zł
1b	21 213,11 zł	21 213,20 zł	-0,08 zł	190,00 zł
1c	97 076,12 zł	97 076,51 zł	-0,38 zł	190,00 zł
2a	33 145,12 zł	37 692,56 zł	-4 547,45 zł	216,44 zł
2b	64 976,22 zł	71 744,58 zł	-6 768,36 zł	209,94 zł

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne	Cena progowa
	fSClg	SClg	fSClg vs SClg	fSClg vs SClg
2c	49 536,55 zł	67 303,01 zł	-17 766,47 zł	258,79 zł
2d	64 341,71 zł	46 152,69 zł	18 189,02 zł	135,89 zł
2e	62 020,36 zł	57 461,16 zł	4 559,21 zł	175,93 zł
2f	50 051,85 zł	57 461,16 zł	-7 409,31 zł	218,39 zł
3	57 460,93 zł	50 056,31 zł	7 404,62 zł	165,32 zł
4	57 460,93 zł	57 461,16 zł	-0,23 zł	190,00 zł
5	58 292,93 zł	58 293,16 zł	-0,23 zł	190,00 zł

Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku mają założenia w zakresie dawkowania Ig oraz źródła danych kosztowych:

- uwzględnienie mniejszej miesięcznej dawki SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Thepot 2010 (scenariusza 2d),
- uwzględnienie kosztów SClg wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL (scenariusz 3),
- uwzględnienie większej dawki fSClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusza 2e),
- uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a),
- uwzględnienie maksymalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2b),
- uwzględnienie większej dawki SClg niż IVlg (scenariusz 2f),
- uwzględnienie większej miesięcznej dawki SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Ochs 2006 (scenariusz 2c).

Uwzględnienia dawkowania Ig zgodnie z wynikami badań Thepot 2010 i Wasserman 2012 oraz kosztów wyznaczonych na podstawie komunikatów DGL prowadzi do zmiany wniosków jakościowych analizy – terapia fSClg jest droższa niż terapia SClg. Scenariusz 2d, w którym uwzględniono mniejszą miesięczną dawkę SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Thepot 2010, jest wariantem maksymalnym analizy wrażliwości. Uwzględnienie pozostałych zmian w zakresie dawkowania Ig względem analizy podstawowej prowadzi do znaczącego spadku wydatków inkrementalnych płatnika względem scenariusza podstawowego, co jednak wynika z niewielkich rozmiarów oszczędności oszacowanych w scenariuszu podstawowym. Scenariuszem minimalnym analizy wrażliwości jest scenariusz uwzględniający większe miesięczne dawki SClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Ochs 2006. Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości mają mniejszy wpływ na zmianę wyników niniejszej analizy. Wyniki analizy wrażliwości dla pierwszego roku i kolejnych latach terapii Ig są spójne.

6.2.2. Porównanie fSClg z IVlg

W tabeli poniżej zestawione zostały wyniki analiz wrażliwości (Tabela 39).

Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze IVlg

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne	Cena progowa
	fSClg	IVlg	fSClg vs IVlg	fSClg vs IVlg
Pierwszy rok terapii				
Podstawowy	60 580,93 zł	60 153,96 zł	426,97 zł	188,58 zł
1a	62 090,48 zł	61 555,79 zł	534,69 zł	188,26 zł
1b	24 333,11 zł	26 492,76 zł	-2 159,65 zł	209,78 zł
1c	100 196,12 zł	96 942,25 zł	3 253,87 zł	183,60 zł
2a	36 265,12 zł	37 573,30 zł	-1 308,19 zł	197,61 zł
2b	68 096,22 zł	67 132,97 zł	963,25 zł	187,16 zł
2c	52 656,55 zł	52 795,06 zł	-138,51 zł	190,54 zł
2d	67 461,71 zł	66 543,74 zł	917,97 zł	187,27 zł
2e	65 140,36 zł	60 153,96 zł	4 986,40 zł	174,61 zł
2f	53 171,85 zł	53 273,59 zł	-101,74 zł	190,39 zł
3	60 580,93 zł	48 627,28 zł	11 953,65 zł	150,15 zł
4	60 580,93 zł	59 477,96 zł	1 102,97 zł	186,32 zł
5	61 412,93 zł	60 153,96 zł	1 258,97 zł	185,80 zł
Kolejne lata terapii				
Podstawowy	57 460,93 zł	60 153,96 zł	-2 693,03 zł	198,98 zł
1a	58 970,48 zł	61 555,79 zł	-2 585,31 zł	198,40 zł
1b	21 213,11 zł	26 492,76 zł	-5 279,65 zł	238,36 zł
1c	97 076,12 zł	96 942,25 zł	133,87 zł	189,74 zł
2a	33 145,12 zł	37 573,30 zł	-4 428,19 zł	215,75 zł
2b	64 976,22 zł	67 132,97 zł	-2 156,75 zł	196,35 zł
2c	49 536,55 zł	52 795,06 zł	-3 258,51 zł	202,62 zł
2d	64 341,71 zł	66 543,74 zł	-2 202,03 zł	196,55 zł
2e	62 020,36 zł	60 153,96 zł	1 866,40 zł	184,24 zł
2f	50 051,85 zł	53 273,59 zł	-3 221,74 zł	202,35 zł
3	57 460,93 zł	48 627,28 zł	8 833,65 zł	160,55 zł
4	57 460,93 zł	59 477,96 zł	-2 017,03 zł	196,72 zł
5	58 292,93 zł	60 153,96 zł	-1 861,03 zł	196,20 zł

Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku mają:

- uwzględnienie minimalnej oraz maksymalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b oraz 1c),

- uwzględnienie kosztów IVIg wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL (scenariusz 3),
- uwzględnienie większej dawki fSClg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusza 2e),
- uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a),
- uwzględnienie dawkowania na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c),
- uwzględnienie dawkowania z uwzględnieniem danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f).

Uwzględnienia minimalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b), uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a), dawkowanie na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c) oraz dawkowanie z uwzględnieniem danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f) prowadzą do zmiany wniosków jakościowych analizy – terapia fSClg jest tańsza niż terapia IVIg.

Scenariusz 1b, w którym uwzględniono minimalną masę ciała pacjentów, jest wariantem minimalnym analizy wrażliwości. Scenariuszem maksymalnym analizy wrażliwości jest scenariusz uwzględniający koszty IVIg na podstawie danych z komunikatów DGL. Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości mają mniejszy wpływ na zmianę wyników niniejszej analizy.

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości dla kolejnych lat terapii, za wyjątkiem scenariusza uwzględniającego maksymalną masę ciała pacjentów (scenariusz 1c), większą dawkę fSClg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusz 2e) oraz koszty IVIg wyznaczone na podstawie komunikatów DGL (scenariusz 3) potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej dla kolejnych lat leczenia: terapia z zastosowaniem fSClg jest tańsza niż terapia z zastosowaniem IVIg. W przypadku uwzględniania trzech ww. scenariusz analizy dochodzi do zmiany wniosków jakościowych analizy - terapia fSClg jest droższa od terapii IVIg. Wariant maksymalny analizy wrażliwości to scenariusz uwzględniający koszty IVIg wyznaczone na podstawie komunikatów DGL. W przypadku uwzględnienia minimalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b) dochodzi do około 2-krotnego zmniejszenia wydatków inkrementalnych. Jest to wariant minimalny analizy wrażliwości.

7. WALIDACJA

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

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

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki analizy dla porównania fSClg z SClg

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg w pierwszym roku wynoszą 60,6 tys. zł, natomiast za pomocą SClg wynoszą 60,6 tys. zł. Terapia fSClg jest nieznacznie tańsza niż terapia preparatami SClg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i SClg wynosi 0,23 zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem SClg w ramach programu lekowego, wynosi 190,00 zł.

Całkowite koszty terapii za pomocą fSClg w kolejnych latach wynoszą 57,5 tys. zł, zaś za pomocą SClg wynoszą 57,5 tys. zł. Terapia fSClg jest nieznacznie tańsza niż terapia preparatami SClg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSClg i SClg wynosi 0,23 zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSClg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem SClg w ramach programu lekowego, wynosi 190,00 zł.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku mają założenia w zakresie dawkowania Ig oraz źródła danych kosztowych:

- uwzględnienie mniejszej miesięcznej dawki SClg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Thepot 2010 (scenariusza 2d),
- uwzględnienie kosztów SClg wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL (scenariusz 3),
- uwzględnienie większej dawki fSClg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusza 2e),
- uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a),
- uwzględnienie maksymalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2b),
- uwzględnienie większej dawki SClg niż IVIg (scenariusz 2f),
- uwzględnienie większej miesięcznej dawki SClg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Ochs 2006 (scenariusz 2c).

Uwzględnienia dawkowania Ig zgodnie z wynikami badań Thepot 2010 i Wasserman 2012 oraz kosztów wyznaczonych na podstawie komunikatów DGL prowadzi do zmiany wniosków jakościowych analizy – terapia fSClg jest droższa niż terapia SClg. Scenariusz 2d, w którym uwzględniono mniejszą

miesięczną dawkę SCIg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Thepot 2010, jest wariantem maksymalnym analizy wrażliwości. Uwzględnienie pozostałych zmian w zakresie dawkowania Ig względem analizy podstawowej prowadzi do znaczącego spadku wydatków inkrementalnych płatnika względem scenariusza podstawowego, co jednak wynika z niewielkich rozmiarów oszczędności oszacowanych w scenariuszu podstawowym. Scenariuszem minimalnym analizy wrażliwości jest scenariusz uwzględniający większe miesięczne dawki SCIg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Ochs 2006. Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości mają mniejszy wpływ na zmianę wyników niniejszej analizy. Wyniki analizy wrażliwości dla pierwszego roku i kolejnych latach terapii Ig są spójne.

Wyniki analizy dla porównania fSCIg z IVIg

Całkowite koszty terapii za pomocą fSCIg w pierwszym roku wynoszą 60,6 tys. zł, zaś za pomocą IVIg wynoszą 60,2 tys. zł. Terapia za pomocą fSCIg jest więc droższa niż terapia za pomocą IVIg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSCIg i IVIg wynosi 0,4 tys. zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSCIg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem IVIg w ramach programu lekowego, wynosi 188,58 zł.

Całkowite koszty terapii za pomocą fSCIg w kolejnych latach wynoszą 57,5 tys. zł, zaś za pomocą IVIg wynoszą 60,2 tys. zł. Terapia za pomocą fSCIg jest więc tańsza niż terapia za pomocą IVIg. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem fSCIg i IVIg wynosi 2,7 tys. zł. Wartość współczynnika CER jest równa kosztowi terapii.

Progowa cena zbytu netto za 1 gram fSCIg, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii z zastosowaniem IVIg w ramach programu lekowego, wynosi 198,98 zł.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku mają:

- uwzględnienie minimalnej oraz maksymalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b oraz 1c),
- uwzględnienie kosztów IVIg wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL (scenariusz 3),
- uwzględnienie większej dawki fSCIg niż dawka IVIg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusza 2e),
- uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a),
- uwzględnienie dawkowania na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c),
- uwzględnienie dawkowania z uwzględnieniem danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f).

Uwzględnienia minimalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b), uwzględnienie minimalnych dawek Ig z badań klinicznych (scenariusz 2a), dawkowanie na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c) oraz dawkowanie z uwzględnieniem danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (scenariusz 2f) prowadzą do zmiany wniosków jakościowych analizy – terapia fSClg jest tańsza niż terapia IVlg.

Scenariusz 1b, w którym uwzględniono minimalną masę ciała pacjentów, jest wariantem minimalnym analizy wrażliwości. Scenariuszem maksymalnym analizy wrażliwości jest scenariusz uwzględniający koszty IVlg na podstawie danych z komunikatów DGL. Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości mają mniejszy wpływ na zmianę wyników niniejszej analizy.

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości dla kolejnych lat terapii, za wyjątkiem scenariusza uwzględniającego maksymalną masę ciała pacjentów (scenariusz 1c), większą dawkę fSClg niż dawka IVlg zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012 (scenariusz 2e) oraz koszty IVlg wyznaczone na podstawie komunikatów DGL (scenariusz 3) potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej dla kolejnych lat leczenia: terapia z zastosowaniem fSClg jest tańsza niż terapia z zastosowaniem IVlg. W przypadku uwzględniania trzech ww. scenariusz analizy dochodzi do zmiany wniosków jakościowych analizy - terapia fSClg jest droższa od terapii IVlg. Wariant maksymalny analizy wrażliwości to scenariusz uwzględniający koszty IVlg wyznaczone na podstawie komunikatów DGL. W przypadku uwzględnienia minimalnej masy ciała pacjentów (scenariusz 1b) dochodzi do około 2-krotnego zmniejszenia wydatków inkrementalnych. Jest to wariant minimalny analizy wrażliwości..

Wnioski

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy leczenie pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem preparatu HyQvia® wiąże się z nieznacznie niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż leczenie z zastosowaniem SClg, zarówno w pierwszym roku jak i w kolejnych latach leczenia. Leczenie pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem preparatu HyQvia® w pierwszym roku terapii jest droższe niż leczenie z zastosowaniem IVlg i tańsze w kolejnych latach.

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

Choć analiza przeprowadzona została jako analiza minimalizacji kosztów, należy zwrócić uwagę, że zastosowanie fSClg w miejsce SClg i IVlg przynosi pacjentom realne dodatkowe korzyści. W porównaniu z IVlg terapia z zastosowaniem fSClg wiąże się z możliwością podawania leku samodzielnie przez pacjenta w domu (brak konieczności hospitalizacji związanej z wlewem dożylnym Ig), natomiast w porównaniu ze SClg terapia fSClg charakteryzuje się wielokrotnie mniejszą liczbą iniekcji. W badaniu Wasserman 2012 [6], mediana miesięcznej liczby iniekcji dla fSClg wyniosła 1,09,

zaś dla SCIg - 21,43. Objęcie preparatu HyQvia® finansowaniem ze środków publicznych w populacji pediatrycznej zagwarantuje dostęp do nowoczesnej terapii, zdecydowanie preferowanej przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych [2].

9. OGRANICZENIA

1. Analizę minimalizacji kosztów dla porównania ocenianych interwencji przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników analizy klinicznej opracowanej uprzednio dla rozważanego problemu zdrowotnego. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. Z uwagi na wyniki analizy klinicznej efekty zdrowotne i ewentualne działania niepożądane związane z zastosowaniem Ig uznano w niniejszej analizie za elementy nieróżnicujące.
3. W analizie nie uwzględniono wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSCIg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.
4. Wielkości dawki preparatów Ig określono na podstawie badań klinicznych. Badania te zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może różnić się od tego uwzględnionego w analizie.
5. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów Ig, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najprawdopodobniej wpływu na wyniki analizy.
6. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane leczeniem PNO z zastosowaniem Ig, w tym koszty leków, koszty ich podania, koszty edukacji pacjentów rozpoczynających leczenie fSCIg lub SCIg w warunkach domowych i koszty monitorowania terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie uznano, że nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (fSClg, produkt leczniczy HyQvia®) w porównaniu z preparatami SClg i IVlg finansowanymi obecnie w ramach programu lekowego u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO).

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

Zgodnie z wytycznymi leczenia PNO wszystkie dostępne produkty lecznicze typu SClg i IVlg należy traktować jako równoważne pod względem efektywności leczenia [43–46].

Istotnym aspektem wynikającym z rozszerzenia programu lekowego o preparat HyQvia® jest umożliwienie pacjentom leczenia w warunkach domowych z zastosowaniem preparatu o wygodnym sposobie podania. Preparat HyQvia® podawany jest raz na 3-4 tygodnie, tj. z częstotliwością, która do tej pory charakteryzowała wyłącznie preparaty z grupy IVlg. Poza ograniczeniem częstości iniekcji, które wydaje się kluczowe w przypadku tak wrażliwej populacji, jaką stanowią dzieci, preparat HyQvia® ma dodatkowo tę przewagę nad preparatami SClg, że jego podanie jest wygodniejsze dzięki temu, że wykorzystuje się mniej opakowań jednostkowych leku. Przewaga preparatu HyQvia® w zakresie wygody podania jest jeszcze bardziej wyraźna w zestawieniu z preparatami IVlg, w których przypadku przyjęcie leku wymaga hospitalizacji, a więc istotnie ogranicza zwykłą aktywność pacjentów i ich opiekunów.

Poparciem tezy o wygodzie stosowania poszczególnych terapii są wyniki badań preferencji pacjentów: 79% chorych w wieku ≥ 14 lat, którzy wypełnili odpowiedni kwestionariusz preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVlg lub SClg. Większość pacjentów była bardzo zadowolona z terapii fSClg w odniesieniu do częstotliwości podania, liczby wkluc na miesiąc, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podania i dostosowania leczenia do planu dnia, ogólnej wygody i możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego [2].

Czynniki te – choć jasno obrazują preferencje pacjentów – nie wpływają w sposób istotny na jakość życia wynikającą ze stanu zdrowia. Wyniki analizy klinicznej sugerują, że wszystkie rozważane terapie w tym samym stopniu wpływają na stan zdrowia pacjentów, dzięki porównywalnej skuteczności i zbliżonemu profilowi bezpieczeństwa. W związku z założeniem braku różnic w efektywności terapii, ocena opłacalności została przeprowadzona w oparciu o analizę minimalizacji kosztów. Należy przy tym zauważyć, że choć ocena efektów klinicznych ma w przypadku oceny danej terapii znaczenie absolutnie kluczowe, to terapie dające te same efekty kliniczne mogą być (i są w analizowanym

przypadku w rzeczywistości) różnie odbierane przez pacjentów. Czynniki te trudno jest uwzględnić w sposób bezpośredni w analizie opłacalności, bowiem możliwość określenia ich ekonomicznego wymiaru jest ograniczona. Jednocześnie kontekst analizy opłacalności w ocenianym przypadku bez uwzględniania tych czynników nie może być pełny. Większa satysfakcja z leczenia może się przekładać na lepszą współpracę pacjenta i jego opiekunów i w dalszej konsekwencji – na poprawę wyników terapii. Możliwość stosowania terapii w domu, bez konieczności hospitalizacji, to z kolei znaczne ułatwienie w zakresie codziennych aktywności, w tym pracy zawodowej opiekunów, a więc potencjalnie może w przyszłości przynieść oszczędności w obszarze kosztów pośrednich.

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

Pomimo wyższych kosztów preparatu HyQvia® w porównaniu z kosztami preparatów IVlg, niższe koszty podania w przypadku terapii z zastosowaniem preparatu HyQvia® powodują oszczędności dla płatnika publicznego i pozwalają na wysnucie wniosku, że terapia fSClg jest terapią bardziej opłacalną niż terapia SClg.

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

11. BIBLIOGRAFIA

1. [REDAKTOR] (2013) Analiza ekonomiczna. Immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. HTA Consulting.
2. [REDAKTOR] Analiza kliniczna. HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. HTA Consulting 2017.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (31.5.2017).
4. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (24.3.2017).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. Dostęp: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (18.12.2013).
6. [REDAKTOR] Analiza problemu decyzyjnego. HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. HTA Consulting 2017.
7. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, Subcutaneous IgG Study Group. (2006) Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* 26(3):265–273.
8. Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, Galicier L, Asli B, Karlin L, Gérard L, Laumont R, Doize M-L, Arnulf B, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E. (2010) Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J. Clin. Immunol.* 30(4):602–606.
9. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, Leibl H, McCoy B, Empson VG, Belmont D, Schiff RI, IGSC, 10% with rHuPH20 Study Group. (2012) Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130(4):951–957.e11.
10. Korzyści płynące ze stosowania podawania podskórnego immunoglobulin, wspomaganego rekombinowaną ludzką hialuronidazą względem konwencjonalnego sposobu podawania. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/020/UW/2015_020_UW_01_Tomov_zalacznik.pdf.
11. [REDAKTOR] Analiza wpływu na budżet. HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. HTA Consulting 2017.
12. GUS - Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>.
13. GUS - Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-,6,5.html>.
14. Program Lekowy „B.17. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (24.3.2017).
15. Charakterystyka produktu leczniczego - Flebogamma DIF. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000781/human_med_000795.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (24.3.2017).
16. Charakterystyka produktu leczniczego - Gammagard S/D. Dostęp: <http://www.baza-lekow.com.pl/gammagard-sd/#CHAR> (24.3.2017).
17. Charakterystyka produktu leczniczego - Gammanorm. Dostęp: <http://www.baza-lekow.com.pl/gammanorm/#CHAR> (24.3.2017).
18. Charakterystyka produktu leczniczego - Hizentra. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002127/human_med_001440.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (24.3.2017).
19. Charakterystyka produktu leczniczego - HyQvia. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002491/human_med_001647.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (24.3.2017).
20. Charakterystyka produktu leczniczego - Ig VENA. Dostęp: <http://www.baza-lekow.com.pl/ig-vena/#CHAR> (24.3.2017).

21. Charakterystyka produktu leczniczego - Kiovig. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000628/human_med_000877.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (24.3.2017).
22. Charakterystyka produktu leczniczego - Nanogy 5%. Dostęp: <http://www.baza-lekow.com.pl/nanogy-5/#CHAR> (24.3.2017).
23. Charakterystyka produktu leczniczego - Octagam. Dostęp: <http://www.baza-lekow.com.pl/octagam/#CHAR> (24.3.2017).
24. Charakterystyka produktu leczniczego - Privigen. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000831/human_med_000993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (24.3.2017).
25. Charakterystyka produktu leczniczego - Subcuvia. Dostęp: <http://www.baza-lekow.com.pl/subcuvia/#CHAR> (24.3.2017).
26. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, Moreira I, Riganti C, Cantisano C, Díaz H, Di Giovanni D. (2013) Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J. Clin. Immunol.* 33(7):1216–1222.
27. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. (1998) Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch. Dis. Child.* 79(1):48–51.
28. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, Belohradsky BH, Wahn V, Neufang-Hüber J, Zenker O, Grimbacher B. (2011) Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin. Immunol.* 141(1):90–102.
29. Shapiro RS. (2013) Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 111(1):51–55.
30. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. (2000) The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J. Clin. Immunol.* 20(2):94–100.
31. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Sobolevsky L, Gelmont D, Schiff RI, Grossman WJ. (2011) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *J. Clin. Immunol.* 31(3):323–331.
32. Pac M, Bernatowska E. (2005) Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Centr Eur J Immunol.* 30(3-4):78–82.
33. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo J-P, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. (2014) Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* 34(2):204–211.
34. Bal K, Kałuzińska-Parzyszek I, Sobocińska A, Podlecka D, Jerzyńska J, Stelmach I. (2015) Efficacy and Safety of Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin and Home-Based Self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Polish Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *The Indian Journal of Pediatrics* 82(8):768–769.
35. Borte M, Kriván G, Derfalvi B, Maródi L, Harrer T, Jolles S, Bourgeois C, Engl W, Leibl H, McCoy B, Gelmont D, Yel L. (2017) Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies: IGSC 20% in patients with PID in Europe. *Clinical & Experimental Immunology* 187(1):146–159.
36. Knutsen AP, Leiva LE, Caruthers C, Rodrigues J, Sorensen RU. (2015) *Streptococcus pneumoniae* antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG): *S. pneumoniae* antibody titres. *Clinical & Experimental Immunology* 182(1):51–56.
37. Patel NC, Gallagher JL, Ochs HD, Prescott Atkinson T, Wahlstrom J, Dorsey M, Bonilla FA, Heimall J, Kobrynski L, Morris D, Haddad E. (2015) Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy with Hizentra® is Safe and Effective in Children Less Than 5 Years of Age. *Journal of Clinical Immunology* 35(6):558–565.
38. Pac M, Bernatowska E. (2016) Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland. *Eur. J. Pediatr.* 175(8):1099–1105.
39. Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger M. (2009) A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124(4):854–856.
40. Ikar PRO. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (1.6.2017).
41. Zarządzenie nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia

- szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-282017dgl,6573.html> (31.5.2017).
42. Program lekowy „B.62 Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych”. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (6.6.2017).
 43. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network. (2009) Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clin Med* 9(6):595–599.
 44. Krudewig J, Krefeld T. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052. Dostęp: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/027-052.html> (19.12.2013).
 45. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Hume H. (2010) The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 24 Suppl 1:S28–50.
 46. (2013) Odpowiedź na pismo dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z niedoborami odporności objętych terapią preparatami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego - Zastępca Dyrektora Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ do dr. han. med Macieja Siedlara. Pismo znak NFZ/CF/DSOZ/2013/076/1393/W/31284/BOS.
 47. Gerth WC, Betschel SD, Zbrozek AS. (2014) Implications to payers of switch from hospital-based intravenous immunoglobulin to home-based subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immunodeficiencies in Canada. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 10(1):23.
 48. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R. (2013) Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med* 23(1):55–60.
 49. Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, Dudoit Y, Le Mignot L, Tajahmady A, Thomas C, Suarez F, Pellier I, Hermine O, Aladjidi N, Mahlaoui N, Fischer A, French PID study group CEREDIH. (2010) Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin. Exp. Immunol.* 160(2):240–245.
 50. Högy B, Keinecke H-O, Borte M. (2005) Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 6(1):24–29.
 51. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, Hammarström L, Jacobsen MB, Jonsson E, Möller G. (1995) Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 345(8946):365–369.
 52. Ducruet T, Levasseur M-C, Des Roches A, Kafal A, Dicaire R, Haddad E. (2013) Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131(2):585–587.e1–3.
 53. Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A, Kanani A, Roifman CM. (2008) Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 28(4):861–874, x.
 54. Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A. Cost-Utility Analysis of Subcutaneous Immunoglobulin. *ISPOR 13th Annual International Meeting*; maj 2008; Toronto, Ontario, Canada. .

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Status refundacyjny preparatu Hyqvia® w Polsce [6].....	12
Tabela 2.	Liczba hospitalizacji u pacjentów z PNO w ramach leczenia szpitalnego w latach 2009-2015.....	13
Tabela 3.	Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [6].....	14
Tabela 4.	Zestawienie porównań przeprowadzonych w ramach analizy.....	17
Tabela 5.	Średnia masa ciała dzieci z PNO uwzględniona w analizie.....	21
Tabela 6.	Częstość podań immunoglobulin u dzieci z PNO.....	22
Tabela 7.	Dawkowanie Ig na podstawie odnalezionych badań.....	23
Tabela 8.	Dawkowanie Ig w populacji pediatrycznej.....	23
Tabela 9.	Dawkowanie Ig - wartości wykorzystane w analizie.....	25
Tabela 10.	Ceny preparatu HyQvia® na podstawie obwieszczenia MZ.....	26
Tabela 11.	Średnia cena za gram fSClg wykorzystana w analizie.....	27
Tabela 12.	Ceny jednostkowe preparatu HyQvia® na podstawie komunikatów DGL.....	28
Tabela 13.	Ceny jednostkowe preparatów do podawania dożylnego (IVIg) na podstawie obwieszczenia MZ.....	29
Tabela 14.	Ceny jednostkowe preparatów do podania dożylnego (IVIg) na podstawie komunikatów DGL.....	30
Tabela 15.	Średnie ceny IVIg za 1 gram wykorzystane w analizie.....	32
Tabela 16.	Ceny jednostkowe preparatów do podawania podskórnego (SClg) na podstawie obwieszczenia MZ.....	34
Tabela 17.	Ceny jednostkowe preparatów do podania podskórnego (SClg) na podstawie komunikatów DGL.....	34
Tabela 18.	Średnia cena za gram wykorzystana w analizie na podstawie cen z obwieszczenia MZ.....	35
Tabela 19.	Koszty immunoglobulin uwzględnione w analizie.....	36
Tabela 20.	Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych.....	36
Tabela 21.	Koszty podania leku uwzględnione w analizie.....	38
Tabela 22.	Zestaw do podawania preparatu Subcuvia® – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie.....	39
Tabela 23.	Zestaw do podawania preparatu HyQvia® – koszty w przeliczeniu na 4 tygodnie.....	39
Tabela 24.	Koszty monitorowania w programie lekowym.....	40
Tabela 25.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	42
Tabela 26.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSClg i SClg.....	44
Tabela 27.	Porównanie fSClg vs SClg.....	45
Tabela 28.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg.....	46
Tabela 29.	Porównanie fSClg vs SClg.....	46
Tabela 30.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg.....	46
Tabela 31.	Porównanie fSClg vs IVIg.....	47
Tabela 32.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVIg.....	47
Tabela 33.	Porównanie fSClg vs IVIg.....	48
Tabela 34.	Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVIg.....	48
Tabela 35.	Parametry dotyczące infuzji w badaniu Wasserman 2012.....	48
Tabela 36.	Podsumowanie wyników analizy.....	49
Tabela 37.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	50
Tabela 38.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze SClg.....	51
Tabela 39.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze IVIg.....	53

Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	68
Tabela 41.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie Medline	71
Tabela 42.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie Cochrane Library.....	72
Tabela 43.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	72
Tabela 44.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego p przegląd systematyczny SCIG vs IVIg 2013	74
Tabela 45.	Wartości parametrów przyjęte w obliczeniach.....	75
Tabela 46.	Wyniki analizy dla porównania fSCIG z poszczególnymi preparatami należącymi do grupy IVIg.....	77

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia immunoglobulinami pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności	73
------------	---	----

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 40.

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

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	nd.
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 1.5, 5
	Rozdz. 1.5, 5
	Rozdz. 1.5, 5
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
	nd.
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	nd.
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz.6.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz.6.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz.6.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.4
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.5
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 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. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

nd. – nie dotyczy

ANEKS A.

A.1. Przeszukanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, tj. leczenia immunoglobulinami dzieci z pierwotnym niedoborem odporności, przeszukano następujące bazy danych:

1. PubMed (w tym MEDLINE),
2. Cochrane Library,
3. ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
4. CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
5. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
6. SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
7. CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*).

Strategie wyszukiwania nie zawierały ograniczeń na populację (a więc przegląd wykonany był zarówno w odniesieniu do populacji wskazanej we wniosku, jak i dowolnej szerszej populacji, w której stosowana może być oceniana interwencja). Strategie nie zawierały ponadto żadnych ograniczeń na interwencje będące komparatorami interwencji ocenianej.

Przeszukania przeprowadzono w dniu 15 marca 2017 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 41.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 036 175
#2	(immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immunoglobulin"[MeSH Term])	847 348
#3	"subcutaneous immunoglobulin"	8 596
#4	"human immunoglobulin"	619 215
#5	"immune globulin"	810 452
#6	(#2 OR #3 OR #4 OR #5)	849 211
#7	(recombinant human hyaluronidase OR rHuPH20)	199
#8	(#6 AND #7)	52

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#9	(HyQvia OR fSClg)	12
#10	(#8 OR #9)	12
#11	(#1 and #10)	1
Data wyszukania: 15 marca 2017 roku		

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia fSCIG w bazie Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	immunoglobulin or immunoglobulins or "immunoglobulin"	11488
#2	subcutaneous immunoglobulin	20
#3	human immunoglobulin	493
#4	immune globulin	476
#5	#1 or #2 or #3 or #4	11663
#6	(recombinant human hyaluronidase or rHuPH20)	61
#7	#5 and #6	1
#8	(HyQvia or fSClg)	0
#9	#7 or #8	1
#10	#9 Filter: Economic Evaluations	0
Data wyszukania: 15 marca 2017 roku		

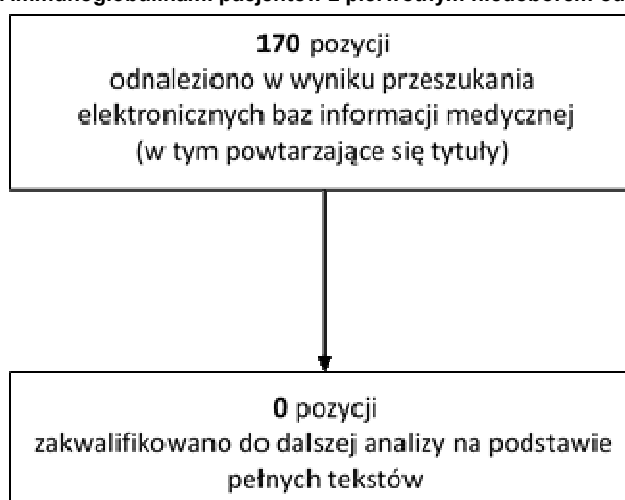
Tabela 43.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Zapytanie / słowo kluczowe	ISPOR	CEAR	SMC	CADTH	NICE
Immunoglobulin OR Immunoglobulins	37	23	9	13	87
Data wyszukania: 15 marca 2017 roku					

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych wyżej baz odnaleziono łącznie 170 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Selekcja opracowań na podstawie tytułów i abstraktów pozwoliła stwierdzić, że dotychczas nie opublikowano żadnych opracowań kosztowych, analiz ekonomicznych lub modeli dla ocenianej interwencji. (ani w populacji docelowej, ani w dowolnej szerszej populacji). Na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.

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



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

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

Tabela 44.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego p przegląd systematyczny SCIg vs IVIg 2013

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Gerth 2014 [47]a	Pacjenci z niedoborami odporności	SCIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	1 rok	Kanada, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne opieki pielęgniarskiej 1 vs 2. -2 603 CAD (1. rok), -2 948 CAD (kolejne lata)	Brak
Martin 2013 [48]	Dorośli z PNO	SCIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	3 lata	Kanada, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne (3 lata) 1. vs 2. -5 736 CAD	Brak danych
Beauté 2010 [49]	Pacjenci z PNO	SCIg w domu IVIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	1 rok	Francja, Ubezpieczenie społeczne i pacjent	Koszty całkowite (1 rok) 25 275 € 19 807 € 26 880 €	Brak
Högy 2005 [50]	Pacjenci z PNO	SCIg w domu IVIg ambulat.	CMA	1 rok	Niemcy, płatnik publiczny	Koszty całkowite, dorośli (1 rok) 14 893 € 31 027 €	Brak danych
Gardulf 1995 [51]	Pacjenci z PNO	IMIg w szpitalu IVIg w szpitalu SCIg w szpitalu IMIg w domu SCIg w domu	Badanie obserwacyjne	-	Szwecja, płatnik publiczny	Średni koszt roczny 3 204 \$ 14 124 \$ 4 656 \$ 13 224 \$ 3 096 \$	Brak danych
Ducruet 2013 [52]	Pacjenci z PNO	IVIg w szpitalu SCIg w domu	Badanie retrospektywne	-	Kanada, płatnik publiczny i pacjent	Koszty całkowite w pierwszym roku 6 055 CAD 3 578 CAD	Brak
Membe 2008 [53]	Pacjenci z PNO	SCIg w domu IVIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	1 rok	Kanada, płatnik publiczny	Koszty całkowite, dorośli (1 rok) 21 033 CAD 20 302 CAD 23 038 CAD	Brak
Membe 2008 [54]	Dorośli na	IVIg w domu	Model Markowa,	1 rok	Kanada, płatnik	Koszt całkowity (1 rok)	Brak danych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						19 433 CAD 20 065 CAD 21 273 CAD	
						QALY	
						0,659 0,675 0,648	
						ICER	
						2. vs 1. 39 500 \$ 3. vs 1. Zdominowany	

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

A.2. Parametry aplikacji obliczeniowej

Tabela 45.
Wartości parametrów przyjęte w obliczeniach

Parametr	Wartość domyślna	Analiza wrażliwości	Opis
Koszt_fSClg	215,46	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Średni koszt 1 grama immunoglobuliny podawanej podskórnie o ułatwionym podaniu (fSClg)
Koszt_SClg	215,46	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Średni koszt 1 grama immunoglobuliny podawanej podskórnie (SClg)
Koszt_IVlg	200,09	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Średni koszt 1 grama immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVlg)
Kwal_IVlg	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Kwal_SClg	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Koszt kwalifikacji do programu lekowego
Kwal_fSClg	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Mon_IVlg_PL	468,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Mon_SClg_PL	468,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczny koszt monitorowania terapii Ig w ramach programu lekowego.

Parametr	Wartość domyślna	Analiza wrażliwości	Opis
Mon_fSClg_PL	468,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	
Pod_IVIg_PL	520,00	468,00	Jednorazowy koszt podania Ig przez wlew.
Pod_SCIg_PL	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania SCIG podskórnego.
Pod_fSClg_PL	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Jednorazowy koszt podania fSCIG podskórnego.
Nauk_SCIg	3120,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Całkowity koszt związany z nauką podawania SCIG w warunkach domowych.
Nauk_fSClg	3120,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Całkowity koszt związany z nauką podawania fSCIG w warunkach domowych.
Wydanie_SCIg	0,00	104,00	Miesięczny koszt wydania leków (SCIG/fSCIG)
Lpod_IVIg	13,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczna liczba podań IVIg.
Lpod_SCIg	52,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczna liczba podań SCIG.
Lpod_fSClg	26,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Roczna liczba podań fSCIG.
Dawk_IVIg	0,539	0,309-0,610	Dawka Ig na podanie przez wlew w gramach na kilogram masy ciała.
Dawk_SCIg	0,135	0,088-0,169	Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała (SCIG).
Dawk_fSClg	0,269	0,155-0,305	Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała (fSCIG).
MarzaHB	0,00	Brak domyślnych ustawień analizy wrażliwości	Wysokość marży hurtowej dla preparatów firmy Shire.
MasaCiala	37,75	13,74-64,00	Średnia masa ciała pacjenta.

A.3. Porównanie kosztów terapii fSClg z poszczególnymi preparatami podawanymi dożylnie (IVIg)

Tabela 46.
Wyniki analizy dla porównania fSClg z poszczególnymi preparatami należącymi do grupy IVIg

Nazwa	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne	Cena progowa
	fSClg	IVIg	fSClg vs IVIg	fSClg vs IVIg
Pierwszy rok terapii				
Kiovig®	60 580,93 zł	64 220,80 zł	-3 639,87 zł	202,13 zł
Gammagard S/D®	60 580,93 zł	64 220,80 zł	-3 639,87 zł	202,13 zł
Flebogamma DIF®	60 580,93 zł	52 222,31 zł	8 358,62 zł	162,13 zł
Privigen®	60 580,93 zł	64 220,80 zł	-3 639,87 zł	202,13 zł
Ig VENA®	60 580,93 zł	51 322,44 zł	9 258,49 zł	159,13 zł
Octagam®	60 580,93 zł	62 974,46 zł	-2 393,53 zł	197,98 zł
Nanogy® 5%	60 580,93 zł	52 222,31 zł	8 358,62 zł	162,13 zł
Kolejne lata terapii				
Kiovig®	57 460,93 zł	64 220,80 zł	-6 759,87 zł	212,54 zł
Gammagard S/D®	57 460,93 zł	64 220,80 zł	-6 759,87 zł	212,54 zł
Flebogamma DIF®	57 460,93 zł	52 222,31 zł	5 238,62 zł	172,54 zł
Privigen®	57 460,93 zł	64 220,80 zł	-6 759,87 zł	212,54 zł
Ig VENA®	57 460,93 zł	51 322,44 zł	6 138,49 zł	169,54 zł
Octagam®	57 460,93 zł	62 974,46 zł	-5 513,53 zł	208,38 zł
Nanogy® 5%	57 460,93 zł	52 222,31 zł	5 238,62 zł	172,54 zł