

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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: 6 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 opracowanie:

[REDACTED]

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[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 DO ANALIZY	9
1.1. Problem zdrowotny	9
1.2. Stan aktualny	10
1.3. Interwencje oceniane	12
1.4. Założenia analizy	14
1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej	17
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	18
2.2. Forma analizy.....	18
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	19
2.5. Populacja docelowa	19
2.6. Udziały immunoglobulin (IVIg oraz SClg) w scenariuszu istniejącym	20
2.7. Udziały poszczególnych preparatów IVIg i SClg	21
2.8. Rozpowszechnienie fSClg i zastępowanie innych terapii.....	23
2.9. Dawkowanie	27
2.10. Charakterystyka pacjentów – średnia masa ciała.....	30
2.11. Koszty.....	31
2.12. Analiza wrażliwości	33
3. WYNIKI ANALIZY	35
3.1. Populacja docelowa	35
3.2. Wydatki płatnika publicznego.....	36
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	38
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	38
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	38
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	40
6. OGRANICZENIA.....	42
7. DYSKUSJA	44
8. PIŚMIENNICTWO	46

9. SPIS TABEL	49
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	51
ANEKS A.....	53
A.1. Analiza wrażliwości	53
A.2. Populacja docelowa	56
A.3. Udziały preparatów IVIg i SCIg	65

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ESID	Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (<i>European Society for Immunodeficiencies</i>)
fSCIg	Ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (<i>Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka
IgG	Immunoglobulina G
IMIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo (<i>Intramuscular Immunoglobulin</i>)
IVIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
MZ	Minister Zdrowia
m.c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program Lekowy
PNO	Pierwotne Niedobory Odporności
SCIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórnie (<i>Subcutaneous Immunoglobulin</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia®), stosowanej u pacjentów pediatrycznych (<18. roku życia) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

■ Metodyka

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

Populację docelową analizy stanowią dzieci (<18 r.ż.) z PNO wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki NFZ, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. braku finansowania preparatu HyQvia® w populacji dzieci z PNO (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego preparatu w populacji docelowej analizy (scenariusz nowy). W scenariuszu nowym założono, że preparat HyQvia® dostępny będzie w ramach nowego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie sprawozdań z działalności NFZ oraz danych z polskiego rejestru pacjentów z PNO. Udziały poszczególnych form podania immunoglobulin (podawane dożylnie - IVIg i podawane podskórnie - SCIg) w scenariuszu istniejącym wyznaczono na podstawie danych z polskiego rejestru pacjentów z PNO, natomiast udziały poszczególnych preparatów Ig wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących zużycia Ig w ramach obowiązujących programów lekowych. Skala prognozowanego rozpowszechnienia terapii z zastosowaniem preparatu HyQvia® określona została na podstawie danych sprzedażowych uzyskanych od Zamawiającego dotyczących liczby dorosłych leczonych preparatem HyQvia® w ramach programu lekowego B.78. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką.*

Dawkowanie Ig w rozważanym wskazaniu przyjęto na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej [2]. Charakterystykę pacjentów z PNO wyznaczono na podstawie danych GUS (przyjęto, że w rozważanym zakresie nie różni się ona od charakterystyki populacji ogólnej Polski).

W analizie, ze względu na wybór perspektywy, uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych), oraz koszty monitorowania terapii. Nie uwzględniono bezpośrednich kosztów niemedycznych oraz kosztów pośrednich. 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 fSClg w miejsce IVlg lub SClg. Koszty w analizie BIA przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej. [REDACTED]

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczebność populacji dzieci z PNO stosujących Ig wynosi około 469 osób w 2018 roku i wzrasta do około 519 osób w 2019 roku.

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją preparaty HyQvia® w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków na leki (w ramach budżetu na refundację) i spadek wydatków całkowitych.

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego Ig wydatki płatnika na leki w populacji dzieci z PNO wyznaczone w analizie wynoszą 25,47 mln zł w 2018 roku i 28,22 mln zł w 2019 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem dzieci z PNO za pomocą Ig wyznaczone w analizie wynoszą 27,78 mln zł w 2018 roku i 30,77 mln zł w 2019 roku.

Scenariusz nowy

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na istotną niepewność wyników analizy wpływu na budżet związaną z ograniczeniami w zakresie precyzji oszacowania dawek immunoglobulin uwzględnionych w analizie – wariant, w którym różnica pomiędzy dawkami SClg i fSClg jest najmniejsza, to wariant minimalny dla opracowanych oszacowań. Wariantem maksymalnym jest wariant, w którym uwzględniono koszty Ig stanowiących komparator dla preparatu HyQvia® na podstawie danych NFZ.

Przyjęcie danych kosztowych na podstawie danych NFZ wskazują na wzrost wydatków całkowitych na terapię pacjentów w populacji docelowej, w przeciwieństwie do wyników analizy podstawowej. Różnica ta związana jest z przyjęciem niższych cen komparatorów preparatu HyQvia®, które nie są wówczas równoważone przez oszczędności związane z kosztami podania fSClg.

■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii substytucyjnej za pomocą preparatu HyQvia® w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej analizy spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego w zakresie leczenia populacji docelowej w pierwszych 2 latach refundacji. Związane jest to z faktem, że preparat HyQvia® dostępny jest w cenie preparatu SClg (a zatem zamiana SClg na fSClg nie powoduje dodatkowych kosztów) i nieznacznie droższy od obecnie dostępnych w programie lekowym preparatów IVlg, ale jednocześnie jego podanie wiąże się z niższym kosztem w porównaniu do preparatów IVlg. Jednocześnie należy zauważyć, że zastosowanie preparatu HyQvia® istotnie wpływa korzystnie na wygodę podania i poziom satysfakcji pacjentów z leczenia.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSCIg, produkt HyQvia®) stosowanej w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów pediatrycznych (< 18 r.ż).

Analizę przeprowadzono w warunkach polskich przy założeniu, że preparat HyQvia® będzie finansowany w leczeniu dzieci z PNO w ramach nowego programu lekowego.

1.1. 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. [3]

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. [3]

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. [3]

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. [3]

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 przeciwwgrzybicze 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. [3]

1.2. Stan aktualny

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

- w przypadku dzieci: w ramach programu lekowego B.17. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci*,
- w przypadku dorosłych:
 - w ramach programu lekowego B.62. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych*,
 - w ramach programu lekowego B.78. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką* [4].

Do programu lekowego B.17 kwalifikowane są dzieci (tj. pacjenci w wieku poniżej 18 lat) z rozpoznaniem PNO (według definicji Światowej Organizacji Zdrowia WHO [5]) po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń odporności i stwierdzeniu stężenia IgG poniżej 400 mg/dl w surowicy krwi.

Do programów lekowych B.62 i B.78 kwalifikowane są osoby dorosłe z rozpoznaniem PNO (zgodnie z obowiązującymi kryteriami) po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń odporności i stwierdzeniu stężenia IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku. Kryterium stężenia IgG nie dotyczy pacjentów z rozpoznaniem wybiórczego niedoboru podklas immunoglobulin G (IgG) – kod ICD10 D80.3 oraz pacjentów z niedoborem przeciwciał ze stężeniem immunoglobulin zbliżonym do normy lub z hiperimmunoglobulinemią – kod ICD10 D80.6.

W ramach programów lekowych Ig mogą być podawane przez wlew dożylny (IVIg) w warunkach szpitalnych bądź w formie podskórnej (SCIg/fSCIg) w warunkach domowych.

Liczba pacjentów z PNO obecnie leczonych immunoglobulinami

Liczba pacjentów z PNO obecnie leczonych Ig z ramach programów lekowych raportowana jest w ramach sprawozdań z działalności NFZ. Dane ze sprawozdania z 2016 roku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1). Łączna liczba pacjentów leczonych wyniosła 783 osoby, przy czym liczba ta może być zawyżona ze względu na możliwość leczenia jednego pacjenta w ramach różnych programów w ciągu roku.

Tabela 1.
Liczba pacjentów z PNO leczonych Ig w ramach programów lekowych

Program lekowy	2016
B.17	393
B.62	377
B.78	13
Razem	783

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany preparat HyQvia®, jest równa liczebności populacji pacjentów z PNO obecnie leczonych immunoglobulinami, jako że:

- preparat HyQvia® może być stosowany u pacjentów z PNO stosujących obecnie inne preparaty Ig,
- zgodnie z wytycznymi leczenia PNO przyjęto, że populacja pacjentów z PNO stosująca Ig jest tożsama populacji pacjentów z PNO wymagających leczenia tego typu.

Liczebność populacji docelowej w roku 2016

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej na lata 2017–2019 wykorzystano dane ze sprawozdań z działalności NFZ. Zgodnie ze sprawozdaniem za 2016 rok łączna liczba dzieci z PNO wymagających terapii substytucyjnej za pomocą Ig w 2016 roku wynosiła 393 osoby.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.2).

Tabela 2.
Liczba populacji docelowej w 2016 roku

Rok	2016
Liczba dzieci z PNO	393

Liczebność populacji leczonej obecnie preparatem HyQvia®

Preparat HyQvia® finansowany jest obecnie w ramach programu lekowego B.78 *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką*.

Zgodnie z danymi raportowanymi w sprawozdaniu z działalności NFZ za 2016 rok liczba pacjentów, u których rozliczono leki w programie lekowym B.78, wyniosła 13 osób.

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego liczba pacjentów leczonych preparatem HyQvia® wynosi obecnie [REDACTED]

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie substytucyjne za pomocą Ig w populacji docelowej zostały wyznaczone na podstawie danych NFZ dot. wartości refundacji Ig w 2016 roku (dane z serwisu IKAR Pro [6]) oraz na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za 2016 rok [7] (Tabela 3).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie substytucyjne za pomocą Ig w populacji docelowej analizy wyniosły w 2016 roku około 7,1 mln zł rocznie.

Tabela 3.
Wydatki NFZ w populacji docelowej w 2016 roku

Populacja	Wydatki na HyQvia®	Wydatki na Ig
Wydatki na Ig w programach lekowych (B.17, B.62, B.67, B.78)	19 386 zł ^a	71 251 092 zł ^a
w tym dzieci z PNO	0 zł	7 087 684 zł ^b

a) dane z serwisu IKAR PRO [6] na podstawie komunikatów NFZ dot. wartości refundacji w 2016 roku

b) dane z serwisu IKAR PRO [6] na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za 2016 rok

1.3. Interwencje oceniane

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® uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA. [3]

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,

- o hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
- o hipogammaglobulinemią u pacjentów w okresie przed przeszczepem i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. [3]

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

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. [3]

Aktualnie finansowanie Ig w populacji docelowej odbywa się w ramach programu lekowego B.17. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* oraz leczenia szpitalnego. Biorąc pod uwagę warunki finansowania Ig w ramach leczenia szpitalnego, uznano, że ich stosowanie u pacjentów z populacji docelowej odbywa się w przeważającej większości przypadków w ramach programu lekowego B.17. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci.* Szczegółowe omówienie sposobów finansowania Ig w leczeniu dzieci z PNO w Polsce przedstawiono w analizie ekonomicznej [8].

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 dnia 6 kwietnia 2016 r. wraz ze wskazaniem preparatów finansowanych w ramach PL przedstawiono poniżej (Tabela 4). [3]

Tabela 4.
Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

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

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
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	✓	✓
SCIg				
Cuvitru®	Baxalta Poland	Rp	x	x
Subcuvia®	Baxter	Rp	✓	✓
Gammanorm®	Octapharma	Rp	✓	✓
Hizentra®	CSL Behring	Rpz	✓	✓
fSCIg				
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 [4].

1.4. Założenia analizy

Analizę BIA przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że od 1 stycznia 2018 utworzony zostanie nowy program lekowy, w ramach którego dzieci z PNO leczone będą preparatem HyQvia® [9].

W analizie podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci z PNO leczeni są w ramach programów lekowych dostępnymi w ramach tych programów preparatami immunoglobulin. Założenie, że terapia immunoglobulinami jest dostępna wyłącznie w ramach programów lekowych, przyjęte zostało ze względu na zapisy ustawy refundacyjnej, zgodnie z którymi technologia lekowa stosowana w programie lekowym nie jest składową innych świadczeń gwarantowanych (Art. 2 Pkt 18) [10]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 129/2016/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [11], wykluczona jest możliwość finansowania świadczenia podania immunoglobulin rozliczanych w ramach systemu JGP u pacjentów z PNO objętych leczeniem w ramach programów.

Przyjęty horyzont czasowy analizy obejmuje czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, tj. 2 lata.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na zakładany sposób finansowania immunoglobulin w ocenianej populacji pacjentów, wydatki z obu wyróżnionych perspektyw są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla pacjentów). W związku z tym w analizie nie dokonywano rozróżnienia, której perspektywy dotyczą prezentowane wyniki.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący), oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku rozszerzenia zakresu immunoglobulin dostępnych w programach lekowych dla dzieci z PNO o preparat HyQvia® (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności.

Populację docelową analizy stanowią dzieci (<18 r.ż.) z PNO wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy wykorzystano:

- dane ze sprawozdań z działalności NFZ [7, 12–18],
- dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO raportowane w polskich badaniach obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukań bazy danych PubMed (w tym Medline) oraz zasobów Internetu [19–27].

W pierwszej kolejności zidentyfikowano najbardziej aktualne dane dot. liczby pacjentów z PNO leczonych Ig. W analizie podstawowej wykorzystano dane ze sprawozdań NFZ dot. liczby dzieci leczonych w programie lekowym B.17 w 2016 roku. Następnie oszacowano roczny przyrost liczby leczonych pacjentów na podstawie danych z polskiego rejestru pacjentów z PNO.

W analizie przyjęto, że podjęcie przez płatnika decyzji o finansowaniu preparaty HyQvia® w ramach programu lekowego w populacji docelowej analizy będzie skutkowało wprowadzeniem nowego programu lekowego dla dzieci (podobnie jak miało to miejsce w przypadku finansowania preparatu HyQvia® w populacji pacjentów dorosłych).

Wartość odsetka dorosłych leczonych odpowiednio z wykorzystaniem SCIg podawanych w warunkach domowych i IVIg podawanych w warunkach szpitalnych przyjęto w analizie BIA na podstawie danych z polskiego rejestru pacjentów z PNO. Wartości udziałów poszczególnych preparatów IVIg i SCIg w rozważanym wskazaniu oszacowano na podstawie komunikatów DGL dotyczących wielkości sprzedaży leków. Dane te dotyczą terapii substytucyjnej zarówno u dzieci, jak i dorosłych; uwzględniają również sprzedaż w ramach programu lekowego B.67 dotyczącego chorób neurologicznych. W analizie BIA przyjęto, że wartości tych parametrów wśród pacjentów dotychczas leczonych za pomocą Ig, jak również pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem tego typu terapii w kolejnych latach analizy, są jednakowe.

W analizie założono, że w roku 2018 wszyscy pacjenci z populacji docelowej leczenia będą w ramach programów lekowych. Pacjenci z populacji docelowej zdiagnozowani w kolejnych latach analizy będą włączani do terapii substytucyjnej równomiernie w kolejnych kwartałach roku. W analizie BIA, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej [8], przyjęto brak możliwości przerywania stosowanej terapii lub zgonu pacjentów. Ewentualne zmiany terapii – w sytuacji, gdy oceniana jest średnia liczba pacjentów stosujących daną interwencję w roku kalendarzowym – nie mają znaczenia dla analizy.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych), koszty związane z kwalifikacją oraz monitorowaniem terapii Ig. W analizie nie uwzględniono pozostałych kosztów, takich jak koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia infekcji i ich powikłań. Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym ocenianych interwencji (założenie przyjęte na podstawie wyników AK i warunkowane dostępnością danych) wymienione koszty najprawdopodobniej należą do kategorii kosztów nieróżniących i nie będą wpływać na wyniki inkrementalne analizy.

Schematy dawkowania preparatów IVIg i SCIg określono zgodnie z treścią programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* [4], schemat dawkowania fSCIg – zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [28], na podstawie której przygotowana została propozycja nowego programu lekowego. Wielkość pojedynczej dawki Ig w terapii substytucyjnej PNO określono na podstawie danych zaczerpniętych z badań randomizowanych i obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej oraz danych GUS dotyczących średniej masy ciała w Polsce.

W analizie BIA przyjęto, że zachowany zostanie obowiązujący podział na grupy limitowe dla uwzględnionych leków (preparaty IVIg oraz SCIg znajdują się w dwóch osobnych grupach 1066.0 – *Immunoglobulinum humanum* i 1066.1 – *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*), a preparat HyQvia® dostępny jest w ramach grupy 1066.1 – *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*, analogicznie jak ma to miejsce obecnie. Koszty leków określono w oparciu o odpowiednie obwieszczenie Ministra Zdrowia [4] w przypadku analizy oraz w oparciu o realne koszty ponoszone przez NFZ na refundację immunoglobulin. Wycena pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie została przyjęta zgodnie z podejściem zastosowanym w opracowanej analizie ekonomicznej [8].

Prognoza rozpowszechnienia preparatu HyQvia® przeprowadzona została w oparciu o dane sprzedażowe dla preparatu HyQvia® stosowanego w ramach programu lekowego B.78 uzyskane od Zamawiającego.

W poniższej tabeli (Tabela 5) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w analizie.

Tabela 5.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Dane	Parametr	Źródło	
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z PNO w Polsce leczonych Ig	Dane z polskiego rejestru PNO i sprawozdań NFZ	[7, 18, 27]
	Odsetek pacjentów leczonych za pomocą SCIg	Dane z polskiego rejestru PNO	[27]
Udziały	Udziały poszczególnych preparatów IVIg i SCIg	Dane z komunikatów DGL (marzec 2016 - luty 2017)	[6]
	Rozpowszechnienie fSCIg	Dane sprzedażowe uzyskane do Zamawiającego	Dane niepublikowane
Zużycie zasobów	Dawkowanie Ig	Obowiązujący program lekowy, analiza ekonomiczna	[4, 8]
	Schemat postępowania w trakcie terapii substytucyjnej za pomocą Ig w PNO	Obowiązujący program lekowy	[4]
Koszty	Ceny leków	Obwieszczenie MZ, serwis IKAR Pro	[4, 6]
	Pozostałe koszty w analizie	Zarządzenia Prezesa NFZ	[11, 29]
Charakterystyka populacji	Masa ciała dzieci	Raporty GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku”, „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku”	[30, 31]

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

Preparat HyQvia® jest obecnie finansowany w ramach grupy limitowej 1066.1, *Immunoglobulinum humanum subcutaneum* [4]. W ramach niniejszej analizy rozważa się wyłącznie rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla preparatu HyQvia®. Wnioskowana zmiana nie ma wpływu na kwalifikację leku do grupy limitowej.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową jako dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, wymagające leczenia substytucyjnego z wykorzystaniem immunoglobulin. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność tej populacji.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności analizowanych populacji pacjentów z PNO w Polsce w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano odsetek pacjentów leczonych za pomocą SCIg i IVIg oraz udziały poszczególnych preparatów w tych grupach leków.
4. Na podstawie danych sprzedażowych przekazanych przez Zamawiającego prognozowano rozpowszechnienie fSCIg w populacji dzieci stosujących terapię substytucyjną Ig.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji dzieci z PNO leczonych za pomocą Ig w latach 2018–2019 w przypadku utrzymania aktualnej formy finansowania Ig.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji dzieci z PNO leczonych za pomocą Ig w latach 2018–2019 w scenariuszu nowym w przypadku wprowadzenie proponowanego programu lekowego dla dzieci z PNO.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku dodatnich wydatków inkrementalnych, przez płatnika ponoszone są dodatkowe nakłady finansowe.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do E). Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na analizowany sposób finansowania

immunoglobulin w populacji docelowej wydatki w obu perspektywach są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla pacjentów). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [32].

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że leczenie substytucyjne z wykorzystaniem fSClg w populacji docelowej analizy będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [32] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [10], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dzieci (<18 r.ż.) z PNO wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin.

Liczebność populacji dzieci z PNO w latach 2018–2019 oszacowano w analizie BIA w kolejnych krokach obliczeniowych, w których wyznaczono:

- liczbę dzieci z PNO w Polsce obecnie leczonych terapią substytucyjną Ig,
- średni roczny przyrost liczby leczonych pacjentów.

W pierwszej kolejności zidentyfikowano najbardziej aktualne dane dot. liczby pacjentów z PNO leczonych Ig. W analizie podstawowej wykorzystano dane ze sprawozdań NFZ dot. liczby dzieci leczonych w programie lekowym B.17 (jedynego programu lekowego dotyczącego stosowania Ig u dzieci z PNO) w 2016 roku. W analizie nie uwzględniono danych ze sprawozdań NFZ z lat wcześniejszych ze względu na inny sposób raportowania – do 2015 roku raportowano liczbę wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach z podziałem na typ poradni/oddziału, w ramach której wykonano świadczenie. Taki sposób raportowania danych wiąże się z możliwością kilkukrotnego ujęcia tego samego pacjenta.

Ze względu na brak możliwości porównania liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.17 w kolejnych latach w celu oszacowania rocznego przyrostu liczby leczonych pacjentów wykorzystano dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO [27]. W najnowszej publikacji raportującej dane z tego

rejestru, zidentyfikowanej w ramach przeglądu systematycznego bazy PubMed, zaprezentowano dane dot. liczby pacjentów z PNO leczonych Ig w latach 2012–2014.

Kompilując dane ze sprawozdań NFZ oraz z rejestru pacjentów z PNO, oszacowano liczebności pacjentów z PNO w Polsce w latach 2018–2019. Szczegółowy sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2). Jako że dane z polskiego rejestru PNO wskazują na wyższą liczbę dzieci z PNO w Polsce, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu liczebności populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych z rejestru (bez uwzględnienia danych NFZ). Wyniki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Prognozowana liczebność populacji docelowej (stan na koniec roku)

Wariant	2018	2019
Analiza podstawowa	494	545
Analiza wrażliwości (A1)	642	693

2.6. Udziały immunoglobulin (IVIg oraz SCIg) w scenariuszu istniejącym

W niniejszym rozdziale przedstawiono prognozowane udziały poszczególnych form podania immunoglobulin (IVIg i SCIg) w scenariuszu istniejącym. W obliczeniach wykorzystano dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO. Stosowne dane raportowane były w publikacji Pac 2016 [27], w której zaprezentowano liczby pacjentów z PNO w Polsce leczonych za pomocą Ig z podziałem na formę podania leku (IVIg, SCIg) oraz wiek pacjentów (dorośli, dzieci) w kolejnych latach 2012–2014. Na podstawie zgromadzonych danych wyznaczono odsetek pacjentów pediatrycznych leczonych za pomocą SCIg.

Dane zaczerpnięte z publikacji Pac 2016 oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń w kolejnych latach 2012–2014 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Struktura zużycia IVIg/SCIg w populacji dzieci z PNO

Parametr	2012	2013	2014
Liczba pacjentów stosujących IVIg	238	239	282
Liczba pacjentów stosujących SCIg	101	105	158
Odsetek pacjentów stosujących SCIg	29,8%	30,5%	35,9%

W analizie przyjęto, że w kolejnych latach rozkład immunoglobulin względem ich drogi podania w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym będzie kształtować się na poziomie z roku 2014, jako że brak jest długoterminowych danych pozwalających określić potencjalny trend. Dostępne dane wskazują, że w 2014 roku nastąpił wzrost udziałów SCIg względem poprzedniego roku, jednak dane dla lat

2012-2013 wskazują niemal jednakowe udziały. W konsekwencji brak jest możliwości stwierdzenia, czy wzrost udziałów SCIg w 2014 roku stanowi początek wzrostowego trendu dla tych udziałów, czy też jest to chwilowa fluktuacja. Należy zaznaczyć, że przyjęte podejście (nieuwzględniające ewentualnego wzrostowego trendu dla udziałów SCIg) ma charakter konserwatywny – potencjalnie zawyżona będzie liczba pacjentów stosujących w scenariuszu nowym preparat HyQvia® zamiast preparatów IVIg, co w świetle wyższych kosztów preparat HyQvia® w porównaniu do kosztów IVIg prowadzić może do zawyżenia wydatków inkrementalnych.

Szczegółowy opis potencjalnych źródeł danych dla udziałów SCIg i IVIg przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

2.7. Udziały poszczególnych preparatów IVIg i SCIg

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowanie udziałów poszczególnych preparatów Ig uwzględnione w analizie BIA (zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym). Udziały poszczególnych preparatów oszacowano oddzielnie dla IVIg i SCIg. W oszacowaniach wykorzystano dane NFZ dotyczące zużycia Ig w ramach programów lekowych w okresie marzec 2016 - luty 2017 (najnowsze dostępne dane) zaczerpnięte z komunikatów DGL za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [6].

Obecnie preparaty z grupy IVIg stosowane są w trzech programach lekowych (oprócz B.17, również B.62 i B.67), natomiast preparaty z grupy SCIg – w dwóch programach lekowych (oprócz B.17 również w B.62). Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia wielkości sprzedaży w poszczególnych programach w analizie założono, że udziały poszczególnych preparatów kształtują się na zbliżonym poziomie we wszystkich wymienionych programach lekowych.

Na podstawie przytoczonych danych NFZ oraz informacji dotyczących zawartości poszczególnych opakowań wyznaczono liczbę zużytych miligramów dla każdego z preparatów Ig dopuszczonych do stosowania w rozważanym wskazaniu. W 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). Następnie, na podstawie uzyskanych wartości, obliczono udziały poszczególnych preparatów w łącznym zużyciu Ig o tej samej formie podania (tzn. dla preparatów zawierających IVIg w łącznym zużyciu IVIg, zaś dla preparatów zawierających SCIg w łącznym zużyciu SCIg). Z uwagi na sposób dawkowania Ig przyjęto, że średnia miesięczna dawka Ig nie jest zależna od formy podania leku oraz zastosowanego preparatu Ig. Oznacza to, że oszacowane wartości określają udziały pacjentolat terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów Ig w łącznym zużyciu Ig o tej samej formie podania w populacji dzieci z PNO leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Ze względu na fakt, że tylko wybrane preparaty dostępne są w programie lekowym dla dzieci z PNO, całkowite zużycie leków z danej grupy (IVIg, SCIg) rozłożono proporcjonalnie pomiędzy te preparaty,

które dostępne są w programie B.17, proporcjonalnie do ich całkowitego zużycia we wszystkich programach lekowych. W poniższej tabeli przedstawiono udziały poszczególnych preparatów wykorzystane w obliczeniach analizy.

Tabela 8.
Udziały preparatów IVIg i SCIG w zużyciu Ig o tej samej formie podania leku uwzględnione w analizie BIA

Preparat	Kod EAN	Udział preparatu w grupie Ig
IVIg		
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz.	5909990756216	0,59%
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990425143	0,33%
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990425150	0,20%
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fl. a 50 ml	5909990425167	7,38%
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990425174	11,06%
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5909990425181	11,38%
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 300 ml	5909990782208	9,52%
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990725786	6,14%
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990725793	7,75%
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5909990725809	10,69%
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990725823	0,17%
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml	5909991078676	0,00%
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990049851	0,55%
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990049875	15,03%
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5909990049882	5,56%
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	5909990049868	0,17%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990797868	1,12%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5909990797875	1,19%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml	5909990797882	0,21%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990797899	0,04%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990836055	0,16%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	5909990836062	0,14%
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990836079	0,41%
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	5909991139001	4,77%
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	5909991138998	3,16%
Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	5909991138981	0,14%
Octagam, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 but. a 200 ml	5909990762712	0,32%
Octagam, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 but. a 50 ml	5909990762514	0,12%
Octagam, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 but. a 100 ml	5909990762613	0,57%

Preparat	Kod EAN	Udział preparatu w grupie Ig
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 100 ml	5909990763887	0,60%
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 200 ml	5909990763894	0,04%
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 20 ml	5909990763863	0,31%
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 50 ml	5909990763870	0,22%
Sandoglobulin P, proszek do sporz. roztworu do infuzji, 6 g, 1 but.	5909990354412	0,00%
SClg		
Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 160 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990420490	49,46%
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990729883	8,93%
Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	5909990729944	16,55%
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990869541	2,06%
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990869572	15,50%
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	5909990869657	7,52%
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909991067380	0,00%

Udziały poszczególnych preparatów IVIg/SClg w łącznym zużyciu tych leków obliczono w analizie przy uwzględnieniu tych preparatów, które wymienione zostały w wykazie leków refundowanych obowiązujących od dnia 1 maja 2017 roku i dla których do lutego 2017 roku raportowano niezerową sprzedaż.

2.8. Rozpowszechnienie fSClg i zastępowanie innych terapii

W prognozie rozpowszechnienia terapii fSClg w populacji dzieci z PNO oparto się na uzyskanych od Zamawiającego

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

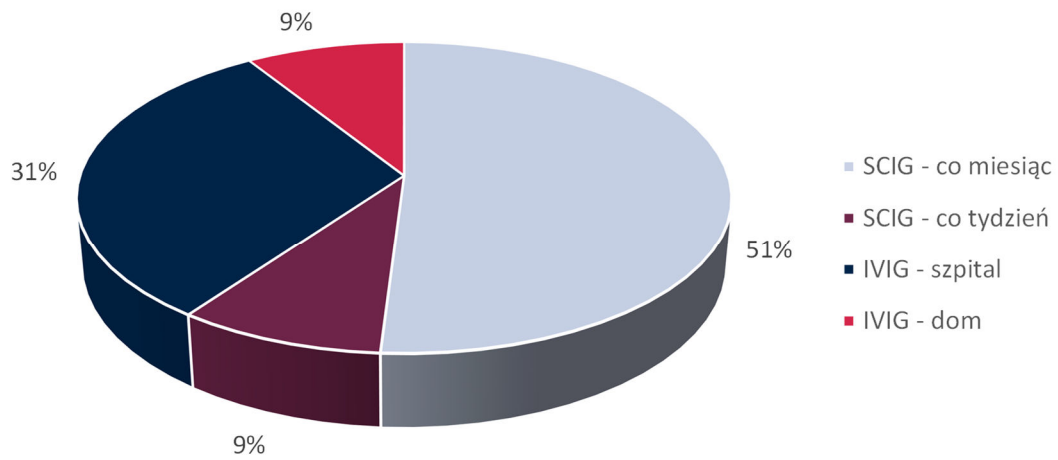
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

W kolejnym kroku określono stopień zastępowania przez preparat HyQvia® preparatów SCIg i IVIg. Zgodnie z wynikami badania preferencji rodziców pacjentów pediatrycznych Immunoprotect [33] 85% spośród osób preferujących SCIg woli preparaty podawane co miesiąc (czyli fSCIg), niż preparaty podawane co tydzień (Wykres 2). W konsekwencji, w przypadku dostępności preparatu HyQvia®, należy się spodziewać, że 85% pacjentów stosujących SCIg byłoby skłonnych do zmiany terapii na preparat HyQvia®.

Grupa pacjentów leczonych IVIg wydaje się być mniej skłonna do zmiany terapii na preparat HyQvia®. Zgodnie z wynikami badania Immunoprotect dla 77,8% rodziców pacjentów stosujących IVIg najbardziej istotnym czynnikiem decydującym o wyborze drogi podania jest opieka medyczna podczas podania leku. W konsekwencji wydaje się, że maksymalnie 22,2% opiekunów dzieci z PNO byłoby skłonnych do zmiany terapii z IVIg na terapię preparatem HyQvia®.

Wykres 2.
Preferencje rodziców dzieci z PNO w zakresie drogi podania, częstości podania oraz miejsca podania Ig



Badanie Immunoprotect wyraża jedynie preferencje pacjentów, podczas gdy przy wyborze terapii decydujący głos należy do lekarza, niemniej jednak jego wyniki wskazują, że zakres przejmowania udziałów IVIg i SCIG przez preparat HyQvia® najpewniej będzie odmienny.

[Redacted text block]

Dawkowanie fSClg zgodnie z ChPL dla preparatu HyQvia® wynosi 0,4-0,8 g/kg masy ciała/miesiąc.

W poniższej tabeli zestawiono sposób dawkowania Ig w populacji pacjentów z PNO.

Tabela 14.
Dawkowanie IVIg i SClg zgodnie z programem lekowym

Preparat	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
IVIg	0,6–0,8 g/kg m.c.	do 0,6 g/kg m. c. co 3 do 5 tygodni.
SClg	0,2–0,5 g/kg m.c. w okresie tygodnia	0,4–0,8 g/kg m.c. (skumulowana dawka miesięczna)
fSClg	0,4–0,8 g/kg m.c./miesiąc (w początkowym okresie leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie)	0,4–0,8 g/kg m.c./miesiąc w odstępach od 2 do 4 tygodni

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej w analizie BIA przyjęto, że podanie SClg następuje raz na tydzień, podanie IVIg raz na cztery tygodnie, natomiast podanie fSClg raz na 2 tygodnie, co daje odpowiednio 52, 13 i 26 podań rocznie (przyjęto upraszczająco, że 1 rok = 52 tygodnie).

Tabela 15.
Częstość podań immunoglobulin w analizie BIA

Droga podania	Liczba podań rocznie
SClg	52
IVIg	13
fSClg	26

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 BIA zostało określone na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej. Szczegółowy opis wykorzystanych źródeł danych i przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w analizie ekonomicznej [8].

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej średnią skumulowaną dawkę Ig wyznaczono łącznie dla SClg i IVIg. Oszacowana na podstawie zgromadzonych danych średnia dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta wynosi 0,539 g/4 tygodnie. Na podstawie uzyskanej wartości oraz uwzględnionej częstości podań IVIg i SClg wyznaczono pojedyncze dawki IVIg i SClg na podanie. Uzyskane wartości zostały uwzględnione w wariancie podstawowym analizy. Wykorzystane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z zapisami z charakterystyki produktu leczniczego HyQvia® u pacjentów, którzy uprzednio stosowali IVIg lub SClg, należy rozpoczynać leczenie fSClg w dawkach identycznych z dawkami stosowanych uprzednio preparatów (stała skumulowana dawka miesięczna/tygodniowa itp.).

W związku z powyższym przyjęto w analizie, że miesięczna dawka fSClg jest taka sama jak dawka IVlg. Jednocześnie w badaniu klinicznym porównującym fSClg i IVlg (Wasserman 2012 [34]) wskazano, że miesięczna dawka fSClg była średnio o 8% większa niż dawka IVlg – w kontekście wyników badań klinicznych, w których dla IVlg i SClg zanotowano znacznie większe różnice średnich dawek, zależność ta nie powinna być odbierana jako ścisła relacja dawek obu typów immunoglobulin. Wpływ założenia, że miesięczna dawka fSClg jest o 8% wyższa od dawki IVlg testowany był w ramach analizy wrażliwości (wariant C5).

Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaniem średniej dawki leku przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu maksymalnej (wariant C1) i minimalnej wielkości pojedynczej dawki leku (wariant C2) określonej w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Dodatkowo, zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej, w analizie wrażliwości uwzględniono dane z badań, w których zaobserwowano największe różnice w dawkowaniu pomiędzy IVlg i SClg (tj. z badania Ochs 2006 [35] – w wariantcie C3 i z badania Thepot 2010 [36] – w wariantcie C4). W każdym przypadku przyjęto, że dawka fSClg jest równa dawce IVlg.

Ponadto zgodnie z danymi dotyczącymi biodostępności preparatów Ig [37] stwierdzono, że:

- SClg wykazują zmniejszoną względem IVlg biodostępność, przez co wymagają uważnej oceny dawkowania i schematu podawania,
- przewaga, jaką fSClg wykazuje względem konwencjonalnych SClg 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 fSClg może zostać obniżona, przy zachowaniu takich samych stężeń, jakie są osiągalne podczas stosowania konwencjonalnych SClg.

W celu uwzględnienia różnic w zakresie biodostępności między poszczególnymi typami Ig założono, że pacjenci leczeni SClg stosują o 15% wyższe dawki w porównaniu do pacjentów leczonych IVlg i fSClg w celu uzyskania tego samego stężenia Ig we krwi. Przyjęto, że uwzględnione w analizie dawkowanie SClg w terapii PNO zapewnia odpowiednią kontrolę objawów choroby. W związku z tym dawki fSClg i IVlg zostały odpowiednio zmniejszone przy uwzględnieniu danych dotyczących biodostępności preparatów Ig (wariant C6).

Wielkości pojedynczej dawki Ig przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta wykorzystane w analizie BIA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Wielkości pojedynczej dawki Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta dla IVIg i SCIg wykorzystane w analizie BIA [g/m.c/podanie]

Preparat	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant C1)	Analiza wrażliwości (wariant C2)	Analiza wrażliwości (wariant C3)	Analiza wrażliwości (wariant C4)	Analiza wrażliwości (wariant C5)	Analiza wrażliwości (wariant C6)
IVIg	0,539	0,309	0,610	0,464	0,604	0,539	0,469
SCIg	0,135	0,088	0,169	0,158	0,108	0,135	0,135
fSCIg	0,269	0,155	0,305	0,232	0,302	0,291	0,234

Istotnym parametrem analizy mającym wpływ na wyniki oszacowania zużycia Ig w ocenianej populacji chorych jest średnia masa dzieci z PNO w Polsce. Szczegółowy opis wykorzystanych danych oraz sposobu przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdz. 2.10.

2.10. Charakterystyka pacjentów – średnia masa ciała

Dawkowanie Ig zależne jest od masy ciała pacjenta. Z tego względu w celu oszacowania liczby gramów Ig zużytych w trakcie terapii substytucyjnej u pacjentów z PNO konieczne było wyznaczenie średniej masy ciała osób w tej populacji. Nie odnaleziono publikacji, w których oszacowano analizowaną wielkość. W związku z powyższym średnią masę ciała dzieci z PNO oszacowano na podstawie danych GUS – zawartych w raportach GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku” [31] oraz „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [30]

Ponadto w obliczeniach wykorzystano dane GUS dotyczące liczebności populacji Polski na rok 2015 [38].

W analizie BIA przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta z PNO jest równa średniej masie ciała osoby będącej w tym samym wieku z populacji ogólnej w Polsce.

Na podstawie zgromadzonych danych wyznaczono średnią masę ciała osób w poszczególnych grupach wiekowych: 0-4 lat, 5-9 lat, 10-14 lat, 15-19 lat. Z raportu GUS z 2014 roku uzyskano średnią masę ciała dla dzieci do 14 roku życia. Średnia masa ciała w grupie 15-19 oszacowana została na podstawie danych o średnim wzroście (raport z 2009 roku) oraz danych dotyczących rozkładu wartości indeksu masy ciała (BMI) osób w tej grupie wiekowej. Następnie wyznaczono średnią masę ciała dzieci w populacji Polski z wagami odpowiadającymi liczbom osób w uwzględnionych grupach wiekowych (w populacji Polski lub populacji osób objętych badaniem).

Uzyskane wartości średniej masy ciała dzieci z PNO w Polsce wykorzystano w obliczeniach analizy BIA. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17.
Średnia masa ciała dzieci w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Liczba osób w populacji
0–4	13,74	1 891 675
5–9	27,21	2 065 550
10–14	46,26	1 797 339
15–19	64,00	1 977 716
Średnia masa ciała	37,75 kg	

Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaną wartością w ramach analizy wrażliwości (wariant D1) dokonano oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem średniej masy ciała pacjentów o 1 kg. Ponadto rozważono wariant minimalny i maksymalny (wariant D2 i D3), w którym przyjęto jako średnią masę ciała najniższą i najwyższą spośród średnich dla poszczególnych grup wiekowych (Tabela 18).

Tabela 18.
Średnia masa ciała pacjentów uwzględniona w analizie BIA [kg]

Wariant	Dorośli
Analiza podstawowa	37,75
Analiza wrażliwości (wariant D1)	wzrost o 1 kg
Analiza wrażliwości (wariant D2)	13,74
Analiza wrażliwości (wariant D3)	64,00

2.11. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich związanych z leczeniem PNO. Ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie (program lekowy) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, a zatem koszty z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) są jednakowe.

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.

Ze względu na fakt, że płatnik pokrywa koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych jedynie do poziomu limitu finansowania w ramach odpowiednich grup limitowych, koszt refundacji poszczególnych opakowań preparatu HyQvia® oraz pozostałych Ig uwzględnionych w analizie ponoszony przez NFZ odpowiada limitom finansowania w odpowiednich grupach limitowych określonych zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ [4]. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty preparatów Ig stanowiących komparator dla preparatu HyQvia® na poziomie wynikającym z danych raportowanych przez NFZ za okres marzec 2016 – luty 2017 zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro [6].

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

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

Tabela 19.
Ceny jednostkowe – preparat HyQvia®

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania – obwieszczenie MZ	Koszt NFZ	Liczba gramów w opakowaniu	Koszt 1 g substancji – NFZ
HyQvia® 100 mg/ml roztwór do infuzji, 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml	602,44 zł	538,65 zł	538,65 zł	2,5	215,46 zł
HyQvia® 100 mg/ml roztwór do infuzji, 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml	1 204,88 zł	1 077,30 zł	1 077,30 zł	5	215,46 zł
HyQvia® 100 mg/ml roztwór do infuzji, 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml	2 409,75 zł	2 154,60 zł	2 154,60 zł	10	215,46 zł
HyQvia® 100 mg/ml roztwór do infuzji, 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml	4 819,50 zł	4 309,20 zł	4 309,20 zł	20	215,46 zł
HyQvia® 100 mg/ml roztwór do infuzji, 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml	7 229,25 zł	6 463,80 zł	6 463,80 zł	30	215,46 zł

Tabela 20.
Koszty immunoglobulin uwzględnione w analizie

Droga podania / preparat	Koszt 1 g substancji		Źródło/Uwagi
	Koszt NFZ – analiza podstawowa	Koszt NFZ – analiza wrażliwości (wariant E1)	
fSCIg	HyQvia®	215,46 zł	Na podstawie obwieszczenia MZ [4] i danych z serwisu IKAR Pro [6]
	Kiovig	215,46 zł	
IVIg	Gammagard S/D	215,46 zł	
	Privigen	215,46 zł	
	Ig VENA	166,70 zł	
	Flebogamma DIF	170,10 zł	
	Nanogy 5%	170,10 zł	

Droga podania / preparat	Koszt 1 g substancji		Źródło/Uwagi
	Koszt NFZ – analiza podstawowa	Koszt NFZ – analiza wrażliwości (wariant E1)	
Octagam	210,75 zł	154,06 zł	
Subcuvia	215,46 zł	183,81 zł	
SCIg	Gammanorm	215,46 zł	170,97 zł
	Hizentra	215,46 zł	209,86 zł

Tabela 21.
Koszty związane z leczeniem pacjentów wykorzystane w analizie BIA

Kategoria	Wariant	IVIg	SCIg	fSCIg
Koszt podania leków w programie lekowym	Analiza podstawowa	520,00 zł / podanie	520,00 zł ^a / 0,00 zł	520,00 zł ^a / 0,00 zł
	Analiza wrażliwości – wariant F	468,00 zł / podanie	520,00 zł ^a / 0,00 zł	520,00 zł ^a / 0,00 zł
	Analiza wrażliwości – wariant G	520,00 zł / podanie	520,00 zł ^a / 104,00 zł ^b	520,00 zł ^a / 104,00 zł ^b
Diagnostyka w trakcie terapii	Analiza podstawowa		468,00 zł/ rok	

a) dotyczy pierwszych 6 podań leku; b) dodatkowy koszt wydania leku pacjentom naliczany co miesiąc, z wyjątkiem wizyt monitorujących (co 3 miesiące) – łącznie 8 wizyt w roku

2.12. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczebność pacjentów z PNO w Polsce,
- wariant B: udziały SCIg, IVIg i fSCIg w scenariuszu nowym,
- wariant C: dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta,
- wariant D: średnia masa ciała pacjentów z PNO,
- wariant E: koszty Ig stanowiących komparator dla preparatu HyQvia®,
- wariant F: koszty podania IVIg,
- wariant G: koszty związane z wydawaniem leków pacjentom.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie

(rozdz. A.1). Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym umożliwiono wygenerowanie wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy BIA w wariacie podstawowym dla populacji dzieci z PNO wymagających leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin.

W scenariuszu istniejącym przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu aktualnie obowiązującego zakresu finansowania Ig w programie lekowym. W scenariuszu nowym przeprowadzono obliczenia przy założeniu wprowadzenia refundacji preparatu HyQvia® w ramach proponowanego programu lekowego.

Z uwagi na analizowany sposób finansowania Ig w populacji docelowej wydatki z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla pacjentów). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba dzieci z PNO, które będą leczone za pomocą Ig w 2018 roku, wynosi 469 osób i wzrasta w 2019 roku do 519 osób. W scenariuszu istniejącym odpowiednio w 2018 i 2019 roku 300 i 333 osób leczonych jest z zastosowaniem IVIg, a 168 i 186 – z zastosowaniem SCIg. W scenariuszu istniejącym pacjenci nie są leczeni fSCIg.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej w przypadku utrzymania obowiązujących zasad finansowania Ig przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba dzieci z PNO leczonych za pomocą Ig w latach 2018-2019 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2018	2019
Średnia liczba pacjentów leczonych, w tym	469	519
IVIg	300	333
SCIg	168	186
fSCIg	0	0

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba dzieci z PNO, które będą leczone za pomocą Ig w 2018 roku, wynosi 469 osób i wzrasta w 2019 roku do 519 osób. [REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej w przypadku zmiany obowiązujących zasad finansowania Ig przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Liczba dzieci z PNO leczonych za pomocą Ig w latach 2018-2019 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2018	2019
Średnia liczba pacjentów leczonych, w tym	469	519
IVIg	■	■
SCIg	■	■
fSCIg	■	■

3.2. Wydatki płatnika publicznego

3.2.1. Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego Ig wydatki płatnika na leki w populacji dzieci z PNO będą wynosić około 25,47 mln zł w roku 2018 i około 28,22 mln zł w 2019 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem dzieci z PNO za pomocą Ig wyniosą około 27,78 mln zł w 2018 roku i wzrosną do około 30,77 mln zł w 2019 roku.

Tabela 24.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategorie kosztowe / droga podania / preparat	2018	2019
Koszty leków, w tym	25,47 mln zł	28,22 mln zł
IVIg	15,88 mln zł	17,59 mln zł
SCIg	9,59 mln zł	10,63 mln zł
fSCIg	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty podania	2,09 mln zł	2,31 mln zł
Koszty monitorowania	0,22 mln zł	0,24 mln zł
Wydatki całkowite	27,78 mln zł	30,77 mln zł

3.2.2. Scenariusz nowy

■		
■		
■		
■		

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.2.3. Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Immunoglobuliny podawane są pacjentom w formie wlewu dożylnego lub iniekcji podskórnej wykonywanych pod nadzorem personelu medycznego lub samodzielnie przez pacjentów (tylko w przypadku podań podskórnych). Podawanie immunoglobulin w formie wlewu dożylnego generuje koszty związane z hospitalizacją pacjenta, które zostały ujęte w niniejszej analizie.

Dołączenie do zakresu obecnie dostępnych w programie lekowym dla dzieci immunoglobulin preparaty HyQvia® zredukuje liczbę wykonywanych hospitalizacji w celu podania IVIg, co odciąży szpitalnictwo w Polsce i pozwoli na bardziej racjonalne wykorzystanie zasobów świadczeniodawców w tym zakresie. Równocześnie pozwoli to na zmniejszenie częstości świadczeń realizowanych w związku z podaniami SCIg dzięki temu, że preparat HyQvia® podawany jest rzadziej niż inne preparaty podawane podskórnie. Co więcej, biorąc pod uwagę niższe wykorzystanie materiałów jednorazowych przy podaniach leku HyQvia® (rzadsze i krótkie iniekcje) – zastosowanie fSCIg w miejsce IVIg i SCIg najpewniej pozwoli na uzyskanie dodatkowych oszczędności z perspektywy świadczeniodawcy. Jednocześnie finansowanie preparatu HyQvia® w ramach programu lekowego nie spowoduje konieczności dodatkowego wyposażenia placówek medycznych.

Analizując wpływ decyzji o refundacji preparaty HyQvia® na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, należy zwrócić uwagę, że niezbędnym warunkiem prawidłowego prowadzenia terapii domowej jest odpowiednie wyedukowanie pacjentów i ich rodzin do samodzielnego podawania produktu leczniczego. Dzięki współpracy lekarzy i pielęgniarek w procesie przygotowania pacjentów do terapii i dzięki wypracowanym algorytmom postępowania w procesie edukacji pacjenta i prowadzenia terapii z zastosowaniem immunoglobulin podawanych podskórnie, leczenie to może być prostsze, bezpieczniejsze i bardziej satysfakcjonujące dla pacjentów [39].

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Objęcie refundacją w ramach nowego programu lekowego preparatu HyQvia® zwiększy dostęp dzieci do terapii w warunkach domowych, która uznawane jest za formę preferowaną, związaną z wyższym komfortem pacjenta oraz niższą absencją w szkole. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć leczenie preparatem HyQvia® dzieci z PNO. W badaniach preferencji i satysfakcji z leczenia terapia fSCIg oceniana była lepiej niż terapia IVIg i SCIg [2].

Prostota podania preparatu HyQvia® i rzadkie iniekcje przy wysokiej skuteczności preparatu pozwalają na zminimalizowanie wpływu choroby na codzienną aktywność chorych, co przełoży się na większą satysfakcję z leczenia, a przez zmniejszenie konieczności korzystania z opieki medycznej – może mieć

znaczenie dla ograniczenia kosztów pośrednich (wynikających ze zredukowanej produktywności opiekunów pacjentów z PNO).

Tabela 27.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o zmianie formy finansowania Ig ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie nie rozważano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Zbliżona do aktualnie refundowanych interwencji.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Badana technologia może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby dzieci z PNO. Aktualny sposób finansowania Ig wymusza u pacjentów częste hospitalizacje, których można uniknąć przez podawanie podskórne Ig w warunkach domowych tylko kosztem cotygodniowych wielokrotnych iniekcji podskórnych, których częstość można obniżyć dzięki zastosowaniu preparaty HyQvia®.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Wnioskowana forma finansowania jest zgodna z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich obwieszczeniach Ministra Zdrowia.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Rozszerzenie zakresu dostępnych w programach lekowych opcji terapeutycznych powinno zwiększyć satysfakcję chorych z opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania zmiany formy finansowania przez poszczególnych chorych	Ryzyko jest niewielkie – technologia wiąże się z wygodniejszą formą podania przy podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania. Niektórzy pacjenci lub ich opiekunowie mogą odczuwać obawy związane z samodzielnym podaniem podskórnym leku.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Samodzielne podanie leku w iniekcji podskórnej wymaga szczególnego szkolenia pacjenta w tym zakresie.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do aktualnie obowiązującej formy finansowania.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Wybór sposobu podania leku (dożylnie w warunkach szpitalnych lub podskórnie w warunkach domowych) wymaga czynnego udziału pacjenta.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Umożliwienie podskórnego podania leku przy zachowaniu dłuższego okresu pomiędzy podaniami umożliwi uwzględnienie indywidualnych preferencji pacjentów.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Populacja

Prognozowana liczebność populacji dzieci z PNO stosujących Ig wynosi około 469 osób w 2018 roku i wzrasta do około 519 osób w 2019 roku.

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją preparaty HyQvia® w populacji docelowej analizy w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków na leki (w ramach budżetu na refundację) i spadek wydatków całkowitych.

[Redacted text]

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego Ig wydatki płatnika na leki w populacji dzieci z PNO wyznaczone w analizie wynoszą 25,47 mln zł w 2018 roku i 28,22 mln zł w 2019 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem dzieci z PNO za pomocą Ig wyznaczone w analizie wynoszą 27,78 mln zł w 2018 roku i 30,77 mln zł w 2019 roku.

Scenariusz nowy

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na istotną niepewność wyników analizy wpływu na budżet związaną z ograniczeniami w zakresie precyzji oszacowania dawek immunoglobulin uwzględnionych w analizie – wariant, w którym różnica pomiędzy dawkami SCIg i fSCIg jest najmniejsza, to wariant

minimalny dla opracowanych oszacowań. Wariantem maksymalnym jest wariant, w którym uwzględniono koszty Ig stanowiących komparator dla preparatu HyQvia® na podstawie danych NFZ.

Przyjęcie danych kosztowych na podstawie danych NFZ wskazują na wzrost wydatków całkowitych na terapię pacjentów w populacji docelowej, w przeciwieństwie do wyników analizy podstawowej. Różnica ta związana jest z przyjęciem niższych cen komparatorów preparatu HyQvia®, które nie są wówczas równoważone przez oszczędności związane z kosztami podania.

Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii substytucyjnej za pomocą preparatu HyQvia® w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej analizy spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego w zakresie leczenia populacji docelowej w pierwszych 2 latach refundacji. Związane jest to z faktem, że preparat HyQvia® dostępny jest w cenie preparatu SCIg (a zatem zamiana SCIg na fSCIg nie powoduje dodatkowych kosztów) i nieznacznie droższy od obecnie dostępnych w programie lekowym preparatów IVIg, ale jednocześnie jego podanie wiąże się z niższym kosztem w porównaniu do preparatów IVIg. Jednocześnie należy zauważyć, że zastosowanie preparatu HyQvia® istotnie wpływa korzystnie na wygodę podania i poziom satysfakcji pacjentów z leczenia.

6. OGRANICZENIA

- Liczbę pacjentów z PNO w Polsce oszacowano w analizie BIA na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ oraz z polskiego rejestru PNO. Raportowane w obu źródłach liczby są rozbieżne, przy czym nie jest jasna przyczyna tych różnic.
- Poziom rozpowszechnienia fSClg określono odwołując się do danych sprzedażowych uzyskanych od Zamawiającego. Założono, że udział preparatu HyQvia® oraz przejmowanie udziałów od SClg i IVlg w leczeniu PNO u dzieci będzie na takim samym poziomie jak u dorosłych pacjentów. Ponadto dostępne dane obejmują stosunkowo krótki okres – 9 miesięcy obowiązywania programu lekowego B.78, z czego realnie sprzedaż leku rozpoczęła się po 6 miesiącach. Prognozowana liczba pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach obarczona jest dużą niepewnością, niemniej jednak oszacowania przeprowadzono przyjmując podejście konserwatywne.
- W analizie podstawowej założono, że preparat HyQvia® zastępować będzie preparaty z grup IVlg i SClg zgodnie z danymi uzyskanymi w tym zakresie dla dorosłych z PNO. W rzeczywistości założenie to nie musi być spełnione i osoby stosujące w scenariuszu istniejącym IVlg i SClg mogą dokonać wyboru fSClg w scenariuszu nowym w odmienny sposób.
- W analizie BIA założono, że pacjenci, u których podjęto terapię substytucyjną z zastosowaniem Ig, leczeni są nieprzerwanie w horyzoncie analizy. W rzeczywistości wiele spośród niedoborów odporności można wyleczyć lub zmniejszyć ich negatywne skutki oraz w konsekwencji przerwać leczenie substytucyjne.
- Wielkość dawki Ig u pacjentów w populacji docelowej analizy ustalana jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi, wyników badań diagnostycznych oraz stanu klinicznego pacjenta. W obliczeniach analizy BIA uwzględniono dane dotyczące średniej wielkości dawki Ig zastosowanej w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Rzeczywista wielkość dawki Ig stosowana w populacji docelowej analizy może być odmienna od uwzględnionej w analizie.
- Masa ciała u pacjentów z PNO oszacowana została w analizie BIA na podstawie danych o średniej masie ciała w populacji ogólnej w Polsce w wyróżnionych grupach wiekowych. Uzyskana wielkość obarczona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych wykorzystanych do uśrednienia. Ponadto w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z PNO nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęte założenie może nie być spełnione.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (ze względu na charakter rozważanych świadczeń perspektywy te są ze sobą tożsame). W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z terapią za pomocą Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem Ig oraz kosztów niemedyycznych.

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

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia®), stosowanej u pacjentów pediatrycznych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

Immunoglobuliny mogą być podawane dożylnie (IVIg) lub podskórnie (SCIg, fSCIg). Podanie dożylne odbywa się pod nadzorem personelu medycznego - w szpitalu lub ambulatorium - natomiast podanie podskórne może zostać wykonane samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych.

Podanie leku w warunkach domowych uznawane jest za formę preferowaną, związaną z wyższym komfortem pacjenta oraz niższą absencją w pracy lub szkole. Z tego względu wydaje się zasadnym, rozszerzenie zakresu możliwości podejmowania takiej terapii. Dodatkowym uzasadnieniem dla podjęcia decyzji o refundacji jest fakt, że preparat HyQvia® łączy w sobie zalety dostępnych obecnie opcji terapeutycznych: podobnie jak klasyczne preparaty SCIg podawany jest w iniekcjach podskórnych, co umożliwia prowadzenie terapii w warunkach domowych, równocześnie jednak – podobnie jak IVIg – zachowuje działanie terapeutyczne przez okres 3–4 tygodni.

Poparciem tezy o wygodzie stosowania poszczególnych terapii są wyniki badań preferencji pacjentów: 83% osób, które wypełniły odpowiedni kwestionariusz, preferowało kontynuację leczenia fSCIg nad IVIg lub SCIg, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat oraz 79% chorych w wieku ≥ 14 lat. Większość pacjentów była bardzo zadowolona z terapii fSCIg w odniesieniu do częstotliwości podania, częstości wlewów, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podania i dostosowania leczenia do plany dnia, ogólnej wygody i możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego.

Zgodnie z rekomendacjami podawanie immunoglobulin powinno zostać rozpoczęte w momencie rozpoznania schorzenia wymagającego substytucji Ig i w większości przypadków kontynuowane jest do końca życia. [40–42] W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci z PNO wymagający leczenia substytucyjnego za pomocą Ig poddawani są tego typu terapii. Postępowanie terapeutyczne w trakcie leczenia określono na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* i odpowiednich ChPL dla preparatów Ig. W terapii z zastosowaniem immunoglobulin dawka leku dobierana jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi na terapię, wyników odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz stanu klinicznego pacjenta. Ponadto wielkość pojedynczej dawki leku jest ściśle uzależniona od masy ciała pacjenta. Z uwagi na sposób dawkowania Ig w analizie BIA dawkowanie leków określono na podstawie danych raportowanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Średnia masę ciała pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie danych GUS dotyczących populacji ogólnej w Polsce.

Liczebność populacji docelowej określono kompilując dane ze sprawozdań z działalności NFZ oraz polskiego rejestru pacjentów z PNO. Oszacowanie obarczone jest niepewnością ze względu na

rozbieżności między liczbą pacjentów w rejestrze i w programach lekowych. Z uwagi na wpływ liczebności populacji docelowej na prognozowane wydatki płatnika publicznego w kolejnych latach analizy w analizie dokonano alternatywnych oszacowań przy uwzględnieniu różnych źródeł danych. Uzyskane wyniki wskazują, że niezależnie od wykorzystanych w obliczeniach źródeł danych oraz przyjętych założeń wnioski jakościowe płynące z analizy są zbieżne.

Największym źródłem niepewności w analizie BIA wydaje się być określenie przyszłych udziałów preparatu HyQvia® w rynku. W analizie założono, że przejmowanie udziałów preparatów IVIg i SCIg przez preparat HyQvia® u dzieci z PNO będzie na podobnym poziomie jak u pacjentów dorosłych. Wykorzystano dane sprzedażowe obejmujące stosunkowo krótki okres, stąd prognoza na ich podstawie obarczona jest znaczną niepewnością. Przyjęty liniowy trend wzrostu liczby pacjentów leczonych preparatem HyQvia® w oparciu o okres, w którym preparat ten był realnie sprzedawany, stanowi podejście konserwatywne. W rzeczywistości można się spodziewać, że po początkowym szybkim wzroście liczby pacjentów leczonych preparatem HyQvia® nastąpi stabilizacja – brak jest jednak danych pozwalających na określenie momentu osiągnięcia tej równowagi.

W analizie wykazano, że objęcie refundacją w programie lekowym preparatu HyQvia® spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego w kolejnych latach (koszt terapii fSCIg jest taki sam jak koszt terapii SCIg i jest nieznacznie wyższy niż koszt terapii IVIg, jednocześnie wykazano oszczędności związane z podaniem Ig). Przede wszystkim jednak, przy tak minimalnej zmianie budżetu, objęcie refundacją preparatu HyQvia® wpłynie na zwiększenie komfortu pacjentów i zmniejszenie liczby wizyt w szpitalu. Większa satysfakcja z leczenia może się przekładać na lepszą współpracę pacjenta 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 – nauki w szkole oraz pracy zawodowej opiekunów, a więc potencjalnie – może przynieść korzyść w obszarze kosztów pośrednich.

8. PIŚMIENNICTWO

1. ██████████ (2013) Analiza wpływu na budżet. Immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. HTA Consulting.
2. ██████████ Analiza kliniczna. HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. HTA Consulting 2017.
3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. HTA Consulting 2017.
4. 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).
5. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, i in. (2011) Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2:54.
6. Ikar PRO. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (1.6.2017).
7. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html> (27.3.2017).
8. ██████████ Analiza ekonomiczna. HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. HTA Consulting 2017.
9. Projekt programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów oporności u dzieci z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką”.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków pożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/\\$file/3491_u.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/$file/3491_u.pdf).
11. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (27.3.2017).
12. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-192013ii,5660.html> (27.3.2017).
13. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52014ii,6041.html> (27.3.2017).
14. Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-202014ii,6292.html> (27.3.2017).
15. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (27.3.2017).
16. Uchwała Nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-132015iii,6359.html> (27.3.2017).
17. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-72016iii,6383.html> (27.3.2017).
18. Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html> (27.3.2017).
19. Bernatowska E, Pac M, Pietrucha B, Mikołuc B, Jędrzejczyk M, Migdał M, Piotrowska-Jastrzębska J, Wolska-Kuśnierz B. (2003) Autoimmunizacja i nadwrażliwość u dzieci z niedoborami odporności. *Nowa Pediatria* (1):41–44.
20. Bernatowska E, Mikołuc B, Krzeski A, Piątosa B, Gromek I. (2006) Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 70(9):1587–1592.
21. Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Pietrucha B, Kurenko-Deptuch M, Heropolitańska-Pliszka E, Klaudel-Dreszler M, Bernatowska E. Polski rejestr pierwotnych niedoborów odporności we współpracy z internetowym rejestrem

- ESID (europejskiego towarzystwa niedoborów odporności). *XXVIII Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatricznego*; 18 czerwca 2005; Rzeszów. .
22. Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Klaudel-Dreszler M, Kurenko-Deptuch M, Gregorek H, Michałkiewicz J, Piątosza B, Bernatowska E. (2005) Twenty five years of investigations into primary immunodeficiency diseases in the Department of Immunology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw. *Centr Eur J Immuno* 30(3–4):104–114.
 23. Oddział Immunologii Centrum Zdrowia Dziecka. (2008) Polski rejestr PNO - podsumowanie danych z rejestru. Dostęp: <http://www.immunologia.czd.pl/ogolnopolski%20rejestr%20pierwotnych%20niedoborow%20odpornosci.php?submenu=6> (29.11.2013).
 24. Artykuł: III Światowy Tydzień Pierwotnych Niedoborów Odporności. Łódzkie poradnie, kliniki - Łódź - Naszemiasto.pl. Dostęp: <http://lodz.naszemiasto.pl/artukul/1818431,iii-swiatowy-tydzien-pierwotnych-niedoborow-odpornosci,id,t.html> (29.11.2013).
 25. Artykuł: Pierwotne niedobory odporności – „Badaj. Diagnozuj. Lecz.” Dostęp: <http://www.rodziny-krakow.pl/artukul/Pierwotne-niedobory-odpornosci-%E2%80%93-Badaj-Diagnozuj-Lecz.aspx> (29.11.2013).
 26. Artykuł: Pierwotne niedobory odporności w naszym regionie. Dostęp: <http://www.mmbydgoszcz.pl/449371/2013/6/4/pierwotne-niedobory-odpornosci-w-naszym-regionie?category=news> (29.11.2013).
 27. 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.
 28. 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).
 29. 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 leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-282017dgl,6573.html> (31.5.2017).
 30. 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>.
 31. 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>.
 32. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (24.3.2017).
 33. Prandzioch B. (2016) Patients with Primary Immunodeficiencies feel better that you can imagine! Dostęp: <https://www.linkedin.com/pulse/patients-primary-immunodeficiencies-feel-better-you-can-prandzioch> (7.4.2017).
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Bank Danych Lokalnych. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.
 39. Lewandowicz-Uszyńska A, Szaflarska A, Pietrucha B, Wójcik J, Pochylczuk R, Kuśmirek B. Standards of treatment with subcutaneous immunoglobulins in primary immunodeficiencies" - guidelines for doctors and nurses drawn up by the three immunology centers in Poland *Proceeding of the 15ty Meeting of the European Society Immunodeficiencies ESID. October 3-6, 2012 - Florence (Italy).* [http://www.researchgate.net/profile/Maria_Vilela2/publication/245534728_Proceeding_of_the_15th_Meeting_of_the_European_Society_Immunodeficiencies_ESID_October_3-6_2012-Florence_\(Italy\)_Editors_Prof_Amos_Etzioni_and_Eleonora_Gambineri_MEDIMOND_INTERNATIONAL_PROCEEDINGS/links/0deec51d7201cb7ec600000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Maria_Vilela2/publication/245534728_Proceeding_of_the_15th_Meeting_of_the_European_Society_Immunodeficiencies_ESID_October_3-6_2012-Florence_(Italy)_Editors_Prof_Amos_Etzioni_and_Eleonora_Gambineri_MEDIMOND_INTERNATIONAL_PROCEEDINGS/links/0deec51d7201cb7ec600000.pdf) Bologna 2013.
 40. Immune Deficiency Foundation. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. Second Edition. Dostęp: <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/IDF-Diagnostic-Clinical-Care-Guidelines-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases-2nd-Edition.pdf>.

41. APIIEG Consensus Recommendations Edition 2 July 2009. Dostęp: <http://www.apiieg.org/files/1/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%201%20June%202008.pdf> (27.3.2017).
42. 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.
43. ESID - European Society for Immunodeficiencies. Dostęp: <http://www.esid.org/statistics.php?sub=1> (29.11.2013).
44. Bernatowska E, Zeman K, Lewandowicz-Uszyńska A. (2000) The Polish Working Group for Primary Immunodeficiency. *Centr Eur J Immunol* 32(1):34–40.
45. Bernatowska E, Madalinski K, Michalkiewicz J, Gregorek H. (1988) Primary immunodeficiency diseases in children treated in the Children's Memorial Hospital, Poland. *Immunol. Invest.* 17(2):107–120.
46. Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie | Oddział Immunologii. Dostęp: <http://www.szpitalzdrowia.pl/jednostki-medyczne/immunologia/oddzial-immunologii/> (5.12.2013).

9. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba pacjentów z PNO leczonych Ig w ramach programów lekowych.....	11
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku	11
Tabela 3.	Wydatki NFZ w populacji docelowej w 2016 roku.....	12
Tabela 4.	Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	13
Tabela 5.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	17
Tabela 6.	Prognozowana liczebność populacji docelowej (stan na koniec roku)	20
Tabela 7.	Struktura zużycia IVIg/SCIg w populacji dzieci z PNO	20
Tabela 8.	Udziały preparatów IVIg i SCIg w zużyciu Ig o tej samej formie podania leku uwzględnione w analizie BIA.....	22
Tabela 9.	Liczba pacjentów leczonych preparatem HyQvia® w PL B.78	23
Tabela 10.	Liczba dorosłych pacjentów z PNO stosujących Ig	25
Tabela 11.	Prognozowane udziały preparatu HyQvia® w terapii dorosłych pacjentów z PNO w kolejnych latach refundacji tego preparatu	25
Tabela 12.	Prognozowane udziały Ig w latach 2018–2019	27
Tabela 13.	Prognozowane udziały Ig w latach 2018–2019 – analiza wrażliwości	27
Tabela 14.	Dawkowanie IVIg i SCIg zgodnie z programem lekowym.....	28
Tabela 15.	Częstość podań immunoglobulin w analizie BIA	28
Tabela 16.	Wielkości pojedynczej dawki Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta dla IVIg i SCIg wykorzystane w analizie BIA [g/m.c/podanie].....	30
Tabela 17.	Średnia masa ciała dzieci w Polsce	31
Tabela 18.	Średnia masa ciała pacjentów uwzględniona w analizie BIA [kg].....	31
Tabela 19.	Ceny jednostkowe – preparat HyQvia®	32
Tabela 20.	Koszty immunoglobulin uwzględnione w analizie	32
Tabela 21.	Koszty związane z leczeniem pacjentów wykorzystane w analizie BIA.....	33
Tabela 22.	Liczba dzieci z PNO leczonych za pomocą Ig w latach 2018-2019 – scenariusz istniejący	35
Tabela 23.	Liczba dzieci z PNO leczonych za pomocą Ig w latach 2018-2019 – scenariusz nowy	36
Tabela 24.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	36
Tabela 25.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy.....	37
Tabela 26.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2018-2019 – analiza podstawowa	37
Tabela 27.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o zmianie formy finansowania Ig ze środków publicznych	39
Tabela 28.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	51
Tabela 29.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	53
Tabela 30.	Inkrementalne wydatki płatnika w populacji dzieci [mln zł] – analiza wrażliwości	55
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących populacji chorych na PNO w Polsce zastosowana w bazie PubMed.....	58
Tabela 32.	Liczba pacjentów z Polski w europejskim rejestrze ESID.....	59
Tabela 33.	Liczba pacjentów z PNO w Polsce na podstawie polskich badań obserwacyjnych.....	60
Tabela 34.	Porównanie danych dotyczących Polski z rejestru ESID i danych z polskiego rejestru PNO w zakresie liczby pacjentów z PNO w Polsce	61
Tabela 35.	Liczba pacjentów z PNO leczonych w programach lekowych	61
Tabela 36.	Liczba pacjentów z PNO leczonych Ig w Polsce – dane z polskiego rejestru PNO.....	62
Tabela 37.	Liczebność populacji docelowej w latach 2017-2019 (stan na koniec roku).....	63
Tabela 38.	Prognozowana liczebność populacji dzieci z PNO wymagających leczenia substytucyjnego w Polsce – analiza wrażliwości (stan na koniec roku)	63
Tabela 39.	Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2016-2018 – oszacowanie na podstawie Pac 2016.....	63
Tabela 40.	Liczba pacjentów w programie lekowym B.62 – dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności	63

Tabela 41. Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2016-2018	64
Tabela 42. Odsetek pacjentów stosujących IVIg oraz SCIg – dane z rejestru ESID	65
Tabela 43. Odsetek dzieci stosujących IVIg oraz SCIg – dane z publikacji Pac 2016	66
Tabela 44. Liczba pacjentów z PNO leczonych za pomocą Ig	67
Tabela 45. Odsetki dzieci z PNO stosujących IVIg oraz SCIg uwzględnione w analizie	68

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

Tabela 28.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.2
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2, 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4

Wymaganie	Rozdział
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	■
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	nd
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 1.5
§ 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. 8
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

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

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

Tabela 29.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametrów	Uzasadnienie
Liczba pacjentów z PNO w Polsce	A0	Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych ze sprawozdań NFZ oraz polskiego rejestru PNO.	Rozdz. 2.5
	A1	Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych rejestru PNO.	
Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi Ig w scenariuszu nowym	B0	Wartości na podstawie danych sprzedażowych uzyskanych od Zamawiającego.	Rozdz. 2.8
	B1	Wartości na podstawie badania Immunoprotect.	Rozdz. 2.8
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta	C0	Wartość średnia na podstawie danych z badań klinicznych.	Rozdz. 2.9
	C1	Wartość minimalna na podstawie danych z badań klinicznych.	
	C2	Wartość maksymalna na podstawie danych z badań klinicznych.	
	C3	Wartość na podstawie badania Ochs 2006 [35].	
	C4	Wartość na podstawie badania Thepot 2010 [36].	
	C5	Dawka fSClg o 8% wyższa od dawki IVlg.	
	C6	Dawki z uwzględnieniem biodostępności Ig	
Średnia masa ciała pacjentów z PNO	D0	Na podstawie danych z GUS.	Rozdz. 2.9
	D1	Oszacowanie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem średniej masy ciała pacjenta o 1 kg.	
	D2	Wartość minimalna.	
	D3	Wartość maksymalna.	
Koszty komparatorów	E0	Na podstawie obowiązującego obwieszczenia MZ.	Rozdz. 2.11
	E1	Na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres marzec 2016 – luty 2017 zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro.	
Koszty podania IVlg	F0	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	Rozdz. 2.11
	F1	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	
Koszty podania SClg i fSClg	G0	Koszty uwzględnione w ramach monitorowania terapii	Rozdz. 2.11
	G1	Wydanie leku następuje na comiesięcznych wizytach ambulatoryjnych	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 30.
 Inkrementalne wydatki płatnika w populacji dzieci [mln zł] – analiza wrażliwości

Wariant	Koszty fSCiG		Koszty IViG		Koszty SCiG		Wydatki całkowite	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant B1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C2	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C3	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C4	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C5	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C6	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D2	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D3	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant F1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant G1	■	■	■	■	■	■	■	■

Podsumowanie

Uwzględnienie założeń wariantów analizy wrażliwości dotyczących wielkości dawki Ig przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta (warianty C4 i C5), założeń wariantu ze zwiększoną średnią masą ciała pacjentów (wariant D3) oraz danych kosztowych NFZ (wariant E1) związane jest z istotnym wzrostem wydatków inkrementalnych względem wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Jednocześnie – w najbardziej pesymistycznym wariantcie (wariant E1) wzrost kosztów w ciągu 2 lat nie przekracza – łącznie – ██████████. Z kolei uwzględnienie założeń wariantów analizy wrażliwości dotyczących dawki Ig przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta (warianty C1, C2, C3 oraz C6) związane jest z istotnym spadkiem wydatków względem wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. W większości wariantów (8 scenariuszy spośród 12) w analizie prognozuje się uzyskanie oszczędności w przypadku objęcia refundacją preparatu HyQvia® w leczeniu PNO.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wariant C3 jest wariantem minimalnym, natomiast wariant E1 to wariant maksymalny oszacowań.

Pozostałe z uwzględnionych wariantów nie wpływają znacząco na wyniki przeprowadzonej analizy lub ich wpływ jest niewielki.

A.2. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, które wymagają leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin (Ig).

Szacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce w kolejnych latach analizy przeprowadzono w trzech etapach, w których kolejno wyznaczono:

- liczbę dzieci z PNO,
- liczbę dzieci z PNO, które wymagają leczenia substytucyjnego z wykorzystaniem Ig.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono źródła danych oraz szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń wykonanych w celu prognozy liczebności populacji dzieci z PNO w Polsce w latach 2018-2019.

A.2.1. Źródła danych

Oszacowanie liczebności populacji dzieci z PNO:

- zapisy prawne dotyczące leczenia PNO w Polsce:
 - opis obowiązującego programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* [4],
 - opis projektu programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów oporności u dzieci z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką* [9],

-
- dane z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (*European Society for Immunodeficiencies*, ESID) [43],
 - polskie badania obserwacyjne oraz informacje prasowe odnalezione w ramach przeszukań bazy PubMed) oraz zasobów Internetu [19–27],
 - dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ):
 - sprawozdania z działalności NFZ za lata 2013-2016 [7, 12–18],
 - komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ (dane dla okresu marzec 2016 roku – luty 2017 roku), za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [6].

Zapisy prawne dotyczące leczenia PNO w Polsce

Zapisy obowiązującego programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci* posłużyły do określenia obowiązującego sposobu postępowania w analizowanej populacji chorych w Polsce.

Rejestr Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności

W rejestrze Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (*European Society for Immunodeficiencies*, ESID) gromadzone są dane dotyczące liczby pacjentów z PNO z podziałem na poszczególne wskazania, a także grupy wiekowe i zastosowane schematy terapeutyczne u pacjentów z PNO z wybranych państw europejskich (w tym Polski) oraz Egiptu i Izraela.

Wśród ośrodków współpracujących z rejestrem ESID znajdują się dwie placówki z Polski. W 2004 roku współpracę z rejestrem rozpoczął Oddział Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” z Warszawy. W 2005 roku powstał ogólnopolski rejestr PNO zainicjowany przez Polską Grupę Roboczą ds. PNO. Rejestr ten uwzględnia dane z warszawskiego ośrodka i w 2005 roku zastąpił go w ramach rejestru ESID (jako Rejestr Narodowy). W 2005 roku do rejestru ESID dołączył również Oddział Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, którego dane są raportowane niezależnie od danych z Rejestru Narodowego. [44] W lipcu 2014 roku w rejestrze ESID znajdowało się łącznie 19 355 chorych z PNO ze 119 ośrodków współpracujących z rejestrem, w tym 690 pacjentów pochodziło z Polski (560 z Rejestru Narodowego i 130 z ośrodka krakowskiego).

Polskie badania obserwacyjne i informacje prasowe

W dniu 17 marca 2017 roku dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (przez Medline) w poszukiwaniu polskich badań obserwacyjnych dotyczących liczby pacjentów z PNO w Polsce. Zastosowaną strategię przedstawiono w (Tabela 31).

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących populacji chorych na PNO w Polsce zastosowana w bazie PubMed.

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	42
#3	polish OR poland OR poles	310 948
#2	incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence OR burden	2 961 140
#1	"primary immunodeficiency" OR "primary immunodeficiencies" OR "primary immunodeficiency syndrome" OR "primary antibody deficiency" OR "ant body deficiency syndrome" OR "antibody deficiency syndromes" OR "immunologic deficiency syndrome" OR "agammaglobulinemia" OR "ataxia telangiectasia" OR hypogammaglobulinemia OR "common variable immunodeficiency" OR "X linked combined immunodeficiency" OR "X linked immunodeficiency disease" OR "severe combined immunodeficiency" OR "severe combined immunodeficiency syndrome" OR "Wiskott-Aldrich syndrome" OR dysgammaglobulinemia OR "louis-bar syndrome"	31 911

Data przeszukania: 17 marca 2017 roku

Ponadto przeprowadzono dodatkowe, niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu w poszukiwaniu danych pozwalających na określenie liczby pacjentów z PNO i struktury schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu w Polsce. W wyniku przeszukania odnaleziono:

- sześć polskich badań obserwacyjnych (Bernatowska 1988 [45], Bernatowska 2003 [19], Bernatowska 2006 [20], Wolska-Kuśnierz 2005a [21], Wolska-Kuśnierz 2005b [22] oraz Pac 2016 [27]), w których raportowano liczbę pacjentów zarejestrowanych w polskim rejestrze PNO prowadzonym od 1980 roku przez Oddział Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,
- informacje prasowe:
 - opublikowane na stronach internetowych Polskiej Grupy Roboczej ds. PNO [23] oraz Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie [46],
 - opublikowane w związku ze Światowym Tygodniem Pierwotnych Niedoborów Odporności [24–26].

Odnalezione polskie badania obserwacyjne wykorzystano w analizie BIA do oszacowania liczby pacjentów z PNO w Polsce.

Sprawozdania NFZ

Sprawozdania z działalności NFZ za kolejne kwartały raportowane są na stronie internetowej NFZ. W analizie BIA wykorzystano dane ze sprawozdań z lat 2013-2016 w celu oszacowania liczby pacjentów z PNO leczonych w programach lekowych.

Komunikaty DGL NFZ

Comiesięczne komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami zamieszczane na stronie NFZ dotyczą wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz w chemioterapii. W analizie BIA wykorzystano dane pochodzące z komunikatów, w których raportowano

wartość wykonanych świadczeń w okresie od marca 2016 roku do lutego 2017 roku. Dane z komunikatów uzyskano za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [6].

Przytoczone źródło danych zostało wykorzystane w analizie BIA do oszacowania odsetka pacjentów, u których leczenie substytucyjne prowadzone będzie w ramach istniejącego programu lekowego za pomocą SClg oraz do oszacowania udziałów poszczególnych preparatów Ig w populacji docelowej analizy.

A.2.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

W trakcie prac nad analizą BIA zidentyfikowano następujące źródła danych dotyczących liczby pacjentów z PNO w Polsce:

- dane z europejskiego rejestru ESID [43],
- dane ze sprawozdań z działalności NFZ [7, 12–18],
- dane dotyczące polskiego rejestru PNO raportowane w odnalezionych badaniach obserwacyjnych [19–23, 27].

Przytoczone źródła różniły się w zakresie raportowanych danych.

Porównanie dostępnych danych: ESID vs polski rejestr PNO

Dane dotyczące liczby pacjentów z PNO w Polsce zgromadzone w ramach rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) pochodziły z dwóch źródeł:

- Narodowego Rejestru utworzonego w 2005 roku jako ogólnopolski rejestr PNO przy Oddziale Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,
- Oddział Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Dane z obu źródeł raportowano w rejestrze w sposób niezależny.

W lipcu 2014 roku w rejestrze ESID znajdowało się łącznie 690 pacjentów z Polski, w tym dane o 560 osobach dostarczono z Narodowego Rejestru, zaś dane o 130 osobach pochodziły z ośrodka krakowskiego. W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane z obu polskich ośrodków raportowane w rejestrze ESID.

Tabela 32.
Liczba pacjentów z Polski w europejskim rejestrze ESID

Kategoria	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Rejestr Narodowy	164	283	307	318	483	536	549	562	562	560
Kraków	x	57	72	81	90	93	117	124	128	130
Łącznie	164	340	379	399	573	629	666	686	690	690

W wyniku przeszukania bazy informacji medycznych Medline (przez PubMed) odnaleziono 5 publikacji, w których dostępne były dane dotyczące liczby pacjentów zarejestrowanych w polskim rejestrze PNO prowadzonym od 1980 roku przy Oddziale Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące polskiego rejestru PNO określone na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych.

Tabela 33.
Liczba pacjentów z PNO w Polsce na podstawie polskich badań obserwacyjnych

Rok	Liczba pacjentów z PNO	Źródło
1988	103 (dzieci)	Wolska-Kuśnierz 2005 [22]
2000	608 (dzieci)	Bernatowska 2006 [20]
2002	729 (dzieci)	Bernatowska 2003 [19]
2004	783 (dzieci)	Wolska-Kuśnierz 2005a [21]
2005	946 (dzieci)	Wolska-Kuśnierz 2005b [22]
2006	842 (dzieci)	Bernatowska 2006 [20]
2008	1097 (dzieci)	Polska Grupa Robocza ds. Niedoborów Odporności [23]
2013	3368 (dzieci + dorośli)	Pac 2016 [27]
2014	4099 (dzieci + dorośli)	Pac 2016 [27]

W trakcie prac nad analizą BIA nie zidentyfikowano związków między wartościami raportowanymi w polskim rejestrze PNO oraz wartościami z europejskiego rejestru ESID pochodzących z Narodowego Rejestru utworzonego przy instytucie „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, a także między przytoczonymi podmiotami.

Dane z obydwu źródeł dotyczą skumulowanej liczby pacjentów z PNO zarejestrowanych w kolejnych latach raportowania. Oznacza to, że dane dla poszczególnych lat obejmują zarówno pacjentów nadal żyjących w danym roku, jak również pacjentów, którzy zostali zarejestrowani w latach wcześniejszych, a którzy zmarli w kolejnych latach. W związku z powyższym liczba pacjentów z PNO w Polsce określona na podstawie obu zestawów danych jest najpewniej zawyżona.

Na potrzeby opracowywanej analizy BIA dokonano porównania danych z obu uwzględnionych źródeł. Analizowane zestawy danych różniły się znacząco w zakresie okresu raportowania. Dostępne dane z polskiego rejestru PNO dotyczą okresu od 1988 do 2008 roku, zaś polskie dane z rejestru ESID dostępne są dla kolejnych lat od 2005 do 2013 roku. W związku z powyższym porównania dokonano jedynie dla kolejnych lat 2005–2006 oraz roku 2008, dla których dane raportowane były w obu źródłach. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie analizowanych wartości.

Tabela 34.

Porównanie danych dotyczących Polski z rejestru ESID i danych z polskiego rejestru PNO w zakresie liczby pacjentów z PNO w Polsce

Rok	Dane z polskiego rejestru PNO	Dane z rejestru ESID
2005	946 (dzieci)	164 (dzieci + dorośli)
2006	842 (dzieci)	340 (dzieci + dorośli)
2008	1097 (dzieci)	399 (dzieci + dorośli)

Analiza liczby pacjentów z PNO w Polsce określona na podstawie danych z rejestru ESID oraz polskiego rejestru PNO wykazała znaczne rozbieżności. Przyczyną zaobserwowanych różnic najpewniej jest sposób gromadzenia danych uwzględniony w porównywanych rejestrach. Zarówno w polskim rejestrze PNO, jak również w rejestrze ESID dane raportowano w sposób skumulowany, a zatem rzeczywista liczba pacjentów z PNO w Polsce w kolejnych latach była najpewniej niższa – część pacjentów zmarła, co nie zostało odnotowane w przedstawionych danych. Jednocześnie dane raportowane w polskim rejestrze PNO gromadzono od 1980 roku, podczas gdy w rejestrze europejskim dane z Polski gromadzono od 2004 roku. Ponadto wartości raportowane w kolejnych latach wskazują, że w obu rejestrach uwzględniano wyłącznie pacjentów z PNO zdiagnozowanych w okresie działania rejestru. Oznacza to, że część pacjentów z PNO zdiagnozowanych w Polsce w latach 1980–2003 nie została najpewniej uwzględniona w ramach rejestru ESID.

Porównanie dostępnych danych: sprawozdania NFZ vs polski rejestr PNO

Najbardziej aktualne dane dot. liczby pacjentów z PNO zidentyfikowano na podstawie sprawozdań z działalności NFZ (dane dla lat 2013-2016) oraz publikacji Pac 2016 (dane dla lat 2012-2014).

Zgodnie z danymi ze sprawozdań NFZ w 2016 roku w programach lekowych leczonych było 393 dzieci (program B.17) i 390 dorosłych (programy B.62 i B.78). Ze względu na odmienny sposób raportowania świadczeń rozliczonych w ramach programów lekowych od 2016 roku w porównaniu z latami wcześniejszymi brak jest możliwości przeprowadzenia prognozy liczby pacjentów w oparciu o dane historyczne. Do 2015 roku świadczenia raportowane były z podziałem na typy oddziałów, w ramach których były udzielane, co może prowadzić do wielokrotnego uwzględniania tych samych pacjentów i tym samym do zawyżenia liczby leczonych w ramach programu lekowego. Dane za rok 2016 dotyczą osób o niepowtarzalnych numerach PESEL. Zestawienia danych ze sprawozdań z lat 2013-2016 zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 35.

Liczba pacjentów z PNO leczonych w programach lekowych

Świadczenie	1 poł. 2013	2013	1 poł. 2014	2014	1 poł. 2015	2015	1 poł. 2016	2016
Leki w programie lekowym B.17	297	343	332	386	384	438	359	393
Leki w programie lekowym B.62	0	0	0	1	91	279	327	377
Leki w programie lekowym B.78	0	0	0	0	0	0	0	13

Świadczenie	1 poł. 2013	2013	1 poł. 2014	2014	1 poł. 2015	2015	1 poł. 2016	2016
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych	0	0	0	0	0	255	58	117

Dane z polskiego rejestru PNO zaprezentowane w publikacji Pac 2016 wskazują na wyższą liczbę leczonych pacjentów niż sprawozdania NFZ (Tabela 36). W przypadku pacjentów dorosłych różnica wynika z faktu, że program lekowy dla dorosłych pacjentów z PNO wprowadzono w 2014 roku. Nie jest jasne, skąd wynikają różnice w przypadku dzieci, jako że w latach 2012-2014 dzieci z PNO leczone były w ramach programu lekowego (terapeutycznego programu zdrowotnego).

Tabela 36.
Liczba pacjentów z PNO leczonych Ig w Polsce – dane z polskiego rejestru PNO

Populacja	2012	2013	2014
Dzieci	339	344	440
Dorośli	154	248	233

Obliczenia

Zgodnie ze zidentyfikowanymi danymi w 2016 roku liczba leczonych dzieci z PNO wyniosła 393, przy czym w drugiej połowie roku do programu włączono 34 nowych pacjentów ($393 - 359 = 34$), co przekłada się na roczny przyrost liczby dzieci leczonych w programie B.17 wynoszący 68 osób. Niemniej jednak, przyjęcie tak oszacowanego tempa przyrostu liczby pacjentów leczonych w programie lekowym wiąże się ze znaczną niepewnością, ze względu na:

- krótki okres, dla którego dostępne są dane (jeden rok) – dane z lat wcześniejszych nie mogą zostać wykorzystane ze względu na możliwość kilkukrotnego uwzględnienia tych samych pacjentów w ciągu roku wynikające z innego sposobu raportowania danych w sprawozdaniach,
- brak możliwości określenia tempa wypadania z programu lekowego, wynikającego m.in. ze śmiertelności oraz z osiągnięcia wieku 18 lat i możliwości kontynuacji leczenia w ramach programu B.62.

W konsekwencji oszacowano średnioroczny przyrost liczby pacjentów w oparciu o dane z publikacji Pac 2016. Średni roczny przyrost liczby dzieci z PNO leczonych Ig wyniósł w latach 2012-2014 51 osób. Liczba ta została oszacowana również w oparciu o krótkoterminowe dane (2 lata), jednak uwzględnia ona nie tylko włączanie do leczenia nowo diagnozowanych pacjentów, ale również przerywanie terapii.

Kompilując dane ze sprawozdań NFZ oraz wyznaczony średnioroczny przyrost liczby pacjentów oszacowano prognozowaną liczbę dzieci z PNO leczonych w programie lekowym B.17 w latach 2017-2019.

Tabela 37.
Liczebność populacji docelowej w latach 2017-2019 (stan na koniec roku)

Parametr	Wartość		
	2017	2018	2019
Liczba dzieci z PNO leczonych Ig	444	494	545

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w alternatywnym wariantcie przy założeniu, że liczba pacjentów leczonych będzie na poziomie raportowanym w polskim rejestrze PNO (wariant A1).

Poniżej przedstawiono wyniki alternatywnych oszacowań populacji docelowej uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 38.
Prognozowana liczebność populacji dzieci z PNO wymagających leczenia substytucyjnego w Polsce – analiza wrażliwości (stan na koniec roku)

Wariant	2018	2019
Analiza podstawowa	494	545
Analiza wrażliwości (A1)	642	693

Na potrzeby oszacowania rozpowszechnienia preparatu HyQvia® w populacji docelowej wykorzystano dane dot. prognozowanej liczby dorosłych pacjentów z PNO leczonych w ramach programów lekowych. Przeprowadzono analogiczne obliczenia do opisanych powyżej oszacowań dla dzieci (Tabela 39).

Tabela 39.
Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2016-2018 – oszacowanie na podstawie Pac 2016

Parametr	Wartość			
	01.07.2016	31.12.2016	30.06.2017	30.06.2018
Liczba dorosłych z PNO leczonych Ig	327	390	410	449

Dane dotyczące liczby pacjentów dorosłych z PNO leczonych w ramach programu lekowego B.62 dostępne są również w protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności.

Tabela 40.
Liczba pacjentów w programie lekowym B.62 – dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności

Data	Liczba pacjentów w programie lekowym B.62
13.07.2015	139
21.08.2015	199
8.09.2015	222

Data	Liczba pacjentów w programie lekowym B.62
21.10.2016	332
5.12.2016	365
9.01.2017	373

W celu walidacji wyników oszacowań opartych na pracy Pac 2016 przeprowadzono prognozę liczby dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2017-2018 na podstawie danych zaczerpniętych z przytoczonych protokołów. Prognozę oparto na metodzie regresji logarytmicznej (Wykres 3, Tabela 41). Uzyskana prognozowana liczba pacjentów na koniec czerwca 2017 oraz czerwca 2018 roku jest zbliżona do prognozy przeprowadzonej stosując metodykę analogiczną do oszacowań dla dzieci z PNO (tj. roczny przyrost liczby pacjentów na podstawie publikacji Pac 2016, Tabela 41). W konsekwencji, w celu zachowania spójności metodyki prognozowania liczebności populacji w analizie, w oszacowaniach uwzględniono dane uzyskane z zastosowaniem przyrostu liczby pacjentów na podstawie badania Pac 2016. Przyjęte założenie ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

Wykres 3.
Prognoza liczby dorosłych pacjentów z PNO leczonych w programach lekowych

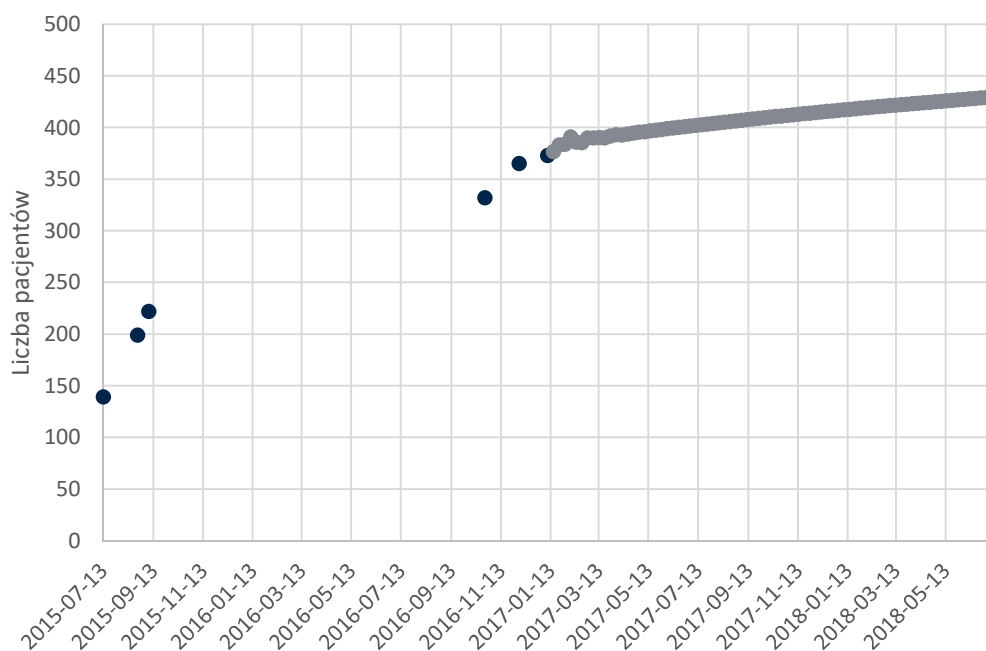


Tabela 41.
Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2016-2018

Źródło	Wartość	
	30.06.2017	30.06.2018
Dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności	401	429
Na podstawie Pac 2016	410	449

A.3. Udziały preparatów IVIg i SCIg

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowanie udziałów IVIg i SCIg w scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym dla dzieci z PNO.

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano cztery potencjalne źródła danych dotyczących analizowanych parametrów:

- dane z europejskiego rejestru ESID [43],
- dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO [27],
- informacje prasowe dotyczące leczenia PNO w Polsce [24–26],
- komunikaty DGL publikowane na stronie internetowej NFZ (lipiec 2012 – luty 2017) (na podstawie serwisu Ikar Pro [6]).

W celu oszacowania odsetka pacjentów z PNO, u których leczenie substytucyjne odbywać się będzie z zastosowaniem SCIg oraz udziałów poszczególnych preparatów IVIg i SCIg w populacji docelowej przeanalizowano kolejno każdy z dostępnych zestawów danych.

Dane z rejestru ESID

Na potrzeby przeprowadzanych oszacowań wykorzystano dane z rejestru ESID dotyczące liczby pacjentów z PNO leczonych za pomocą Ig z podziałem na formę podania leku (IVIg, SCIg lub IMIg, tj. immunoglobuliny podawane domięśniowo) raportowane w kolejnych latach 2006–2014. Na podstawie zgromadzonych danych wyznaczono odsetek pacjentów leczonych za pomocą SCIg w populacji pacjentów leczonych za pomocą IVIg lub SCIg. W obliczeniach nie wykorzystano danych dotyczących terapii z zastosowaniem IMIg, gdyż ta forma podania Ig nie jest zalecana w rozważanym wskazaniu. [3]

Dane zaczerpnięte z rejestru ESID oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń w kolejnych latach 2006-2014 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Odsetek pacjentów stosujących IVIg oraz SCIg – dane z rejestru ESID

Parametr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 ^a
Liczba pacjentów stosujących IVIg	1107	1701	2165	2722	3183	3553	3764	4159	4239
Liczba pacjentów stosujących SCIg	213	467	692	867	1102	1407	1619	2015	2181
Odsetek pacjentów stosujących SCIg	16,14%	21,54%	24,22%	24,16%	25,72%	28,37%	30,08%	32,64%	33,97%

a) dane na dzień 25 VI

Wykorzystane powyżej dane z rejestru ESID dotyczą populacji łącznej wszystkich pacjentów w rejestrze, bez rozróżnienia na państwo pochodzenia oraz wiek pacjentów. Analogiczne dane określone wyłącznie dla pacjentów z Polski lub dzieci z PNO nie były dostępne. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono informacji o dostępie dzieci do leczenia substytucyjnego za pomocą SCIg w poszczególnych państwach współpracujących z rejestrem. Możliwe jest jednak, że na mocy obowiązujących regulacji prawnych dostęp do terapii z zastosowaniem SCIg w wybranych państwach europejskich jest ograniczony. Oznacza to, że wiarygodność oszacowań dotyczących zużycia leków w programie w oparciu o te statystyki byłaby ograniczona, a oszacowany na ich podstawie udział SCIg – najprawdopodobniej niedoszacowany. W związku z tym powyższe dane nie zostały wykorzystane w wariantcie podstawowym analizy BIA.

Dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO

W odnalezionej w ramach przeszukania systematycznego PubMed publikacji Pac 2016 raportowano dane dot. liczby pacjentów z PNO w Polsce leczonych za pomocą Ig z podziałem na formę podania leku (IVIg, SCIg) oraz wiek (dorośli, dzieci) w latach 2012-2014. Na podstawie zgromadzonych danych wyznaczono odsetek pacjentów leczonych za pomocą SCIg.

Dane zaczerpnięte z publikacji Pac 2016 oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń w kolejnych latach 2012-2014 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Odsetek dzieci stosujących IVIg oraz SCIg – dane z publikacji Pac 2016

Parametr	2012	2013	2014
Liczba pacjentów stosujących IVIg	238	239	282
Liczba pacjentów stosujących SCIg	101	105	158
Odsetek pacjentów stosujących SCIg	29,8%	30,5%	35,9%

W analizie przyjęto, że w kolejnych latach odsetki IVIg i SCIg w scenariuszu istniejącym kształtować się będą na poziomie z roku 2014.

W analizie założono, że objęcie refundacją preparatu HyQvia® w leczeniu dzieci z PNO będzie skutkowało poszerzeniem wskazań refundacyjnych dla tego preparatu w ramach grupy limitowej, w obrębie której jest on obecnie refundowany wraz z preparatami SCIg. W szczególności oznacza to, że zastosowanie preparatu HyQvia® w miejsce preparatu SCIg nie wpłynie na zmianę wydatków płatnika w rozważanym wskazaniu. Efekt taki zostanie uzyskany jedynie w przypadku, kiedy terapia z zastosowaniem preparatu HyQvia® zastąpi terapię z zastosowaniem IVIg. W analizie przyjęto, że sposób zastępowania preparatów SCIg i IVIg przez preparat HyQvia® zależy w sposób proporcjonalny od wyjściowych udziałów SCIg i IVIg w ocenianej populacji. W kontekście opisanych uwarunkowań oznacza to, że przyjęcie w analizie udziałów SCIg i IVIg z roku 2014, tj. bez uwzględnienia

obserwowanego rosnącego trendu tych wartości w kolejnych latach, jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

Informacje prasowe

W wyniku niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu odnaleziono informacje prasowe dotyczące leczenia PNO w Polsce opublikowane przy okazji Światowego Tygodnia Pierwotnych Niedoborów Odporności zorganizowanych w 2013 roku [25, 26]. W informacjach tych obok opisu standardów diagnostycznych i terapeutycznych przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów z PNO leczonych za pomocą Ig z podziałem na formę podania leku (SCIg lub IVIg) w województwie małopolskim (dwa ośrodki w Krakowie) oraz kujawsko-pomorskim (ośrodek w Bydgoszczy). Poniżej przedstawiono dane z analizowanego źródła.

Tabela 44.
Liczba pacjentów z PNO leczonych za pomocą Ig

Ośrodek	Populacja	Liczba pacjentów	W tym SCIg	Odsetek pacjentów leczonych za pomocą SCIg
Bydgoszcz	Dzieci	30	18	60,00%
Kraków	Dzieci	100	48	48,00%
	Dorośli	78	1	2,86%
Razem	Dzieci	130	66	50,77%

Niska wiarygodność zgromadzonych danych oraz ich niekompletność (brak danych dla głównego ośrodka diagnostycznego i terapeutycznego PNO w Polsce, który znajduje się w Warszawie) nie pozwoliły na uwzględnienie przytoczonych danych w obliczeniach analizy BIA w zakresie udziałów poszczególnych preparatów i form podania Ig.

Dane z komunikatów DGL

Na podstawie danych z komunikatów DGL opublikowanych na stronie NFZ dla okresu od lipca 2012 roku do lutego 2017 roku (na podstawie opracowań serwisu Ikar Pro) możliwe jest wyznaczenie liczby zużytych opakowań poszczególnych preparatów Ig w ramach istniejących programów lekowych, tj.:

- B.17. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci,*
- B.62. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych,*
- B.78. *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką,*
- B.67. *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.*

Sposób raportowania danych uniemożliwia określenie sprzedaży w ramach poszczególnych programów lekowych. Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego B.67. stosują jedynie Ig w postaci dożylniej, zatem oszacowanie sumarycznej częstości stosowania poszczególnych form podania Ig skutkowałoby

zawyżeniem częstości stosowania IVIg. Próba oszacowania zużycia IVIg przypadająca na program B.67. w oparciu o dane ze sprawozdań z działalności NFZ [7, 12–18] dot. liczby pacjentów leczonych w poszczególnych programach lekowych w 2016 roku wiązałaby się ze znaczną niepewnością ze względu na konieczność poczynienia szeregu założeń dotyczących dawkowania IVIg w poszczególnych programach lekowych, częstości podania IVIg oraz przerywania terapii.

W świetle powyższych ograniczeń i biorąc pod uwagę, że odnaleziono inne wiarygodne źródło danych dot. liczby pacjentów leczonych SCIg i IVIg w populacji docelowej niniejszej analizy (dane z polskiego rejestru PNO – Pac 2016), odstąpiono od próby oszacowania udziałów SCIg i IVIg w oparciu o dane z komunikatów DGL.

Podsumowanie

Wykorzystanie w analizie BIA danych z rejestru ESID, odnalezionych informacji prasowych oraz komunikatów DGL dotyczących zużycia Ig w ramach programów lekowych w oszacowaniu odsetka pacjentów z PNO leczonych za pomocą SCIg wiązałoby się z ryzykiem błędu wynikającym z opisanych powyżej ograniczeń. W związku z tym odsetki pacjentów leczonych za pomocą IVIg i SCIg w ramach programu lekowego dla dzieci z PNO (w scenariuszu istniejącym) oszacowano w analizie BIA na podstawie danych z polskiego rejestru pacjentów z PNO. Oszacowane wartości udziałów terapii IVIg i SCIg w populacji docelowej analizy uwzględniono w scenariuszu istniejącym. Wykorzystane wartości przedstawiono w Tabeli 45.

Tabela 45.
Odsetki dzieci z PNO stosujących IVIg oraz SCIg uwzględnione w analizie

Parametr	Scenariusz istniejący
Odsetek pacjentów stosujących SCIg	35,9%
Odsetek pacjentów stosujących IVIg	64,1%

Na potrzeby obliczeń wykonanych w analizie BIA określono udziały poszczególnych preparatów w łącznym zużyciu Ig o tej samej formie podania w rozważanym wskazaniu. Całkowite zużycie leków z danej grupy (IVIg, SCIg) rozłożono proporcjonalnie pomiędzy te preparaty, które dostępne są w programie lekowym dla dzieci z PNO, proporcjonalnie do ich zużycia w programach lekowych, w ramach których finansowane jest leczenie Ig (zużycie tych leków w ramach programu lekowego u dzieci z PNO nie jest raportowane przez NFZ).

Realna niepewność dotycząca rozkładu zużycia konkretnych preparatów w obrębie immunoglobulin danego typu w populacji dzieci ma znikomy wpływ na wyniki, ponieważ średni koszt jednostkowy za 1 g immunoglobulin jest taki sam dla niemal wszystkich rozważanych preparatów w obrębie grupy IVIg i wszystkich rozważanych preparatów w obrębie grupy SCIg. Z tego powodu, dla opisanych parametrów nie przeprowadzono dodatkowej analizy wrażliwości.