



**ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW IMMUNOGLOBULINY (IG
VENA) W LECZENIU ZESPOŁU GUILLAIN-BARRE
I PRZEWLEKŁEJ ZAPALNEJ POLINEUROPATII
DEMIELINIZACYJNEJ Z UWZGLĘDNIENIEM OPCJONALNYCH
SPOSOBÓW FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH**

Wersja 1.0

Autorzy:

Marcin Hetnał, Ewa Hetnał

Kraków, czerwiec 2014

MERITUM L.A. Sp. z o.o.

ul. Starowińska 8/2

31-032 Kraków

Tel. kom.: +48-501-162-763

E-mail: landa@meritumla.eu

Autorzy:

Marcin Hetnał

Ewa Hetnał

Kontrola jakości:

Krzysztof Łanda

Raport i analiza zostały opracowane przez ww. autorów. Firma Meritum L.A. sp. z o.o. organizowała prace w ramach fundholding'u oraz przeprowadziła audyt podstawowy (quality control) opracowania w wersji 1.0, nie uczestnicząc w pracach analitycznych.

Integralną częścią raportu jest model matematyczny opracowany w programie MS Excel, dzięki któremu uzyskano prezentowane wyniki oraz który umożliwia dalsze symulacje.

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

Deklaracja konfliktu interesów:

Raport/Analizę wykonano na zlecenie Kedrion International GmbH, która prace finansowała. Autorzy i *fundholder* nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel	8
1.2 Problem decyzyjny	8
1.2.1 Problem zdrowotny	8
1.2.2 Proponowane zmiany	9
1.2.3 Finansowane technologie medyczne	10
1.3 Charakterystyka interwencji	11
1.3.1 Ig Vena	11
1.3.2 Pozostałe IVIg	12
1.3.3 Plazmafereza	14
2 Metodyka i dane	15
2.1 Metodyka analizy	15
2.2 Przegląd analiz ekonomicznych	17
2.3 Sposób stosowania schematów terapeutycznych	19
2.4 Grupa limitowa	24
2.5 Koszty	25
2.5.1 Koszty Ig	25
2.5.2 Koszty podania, monitorowania i kwalifikacji do terapii	26
2.5.3 Koszt plazmaferezy	29
3 Wyniki analizy	30
3.1 Analiza podstawowa	30

3.2	Analiza wrażliwości.....	32
4	Wnioski.....	35
5	Ograniczenia.....	36
6	Dyskusja.....	37
7	Bibliografia.....	38
8	Spis tabel.....	41

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GKS	Glikokortykosteroidy
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka (Human Normal Immunoglobulin)
IVIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (Intravenous Immunoglobulin)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LSz	Lecznictwo szpitalne (katalog świadczeń do sumowania, katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie, katalog grup JGP)
m.c.	Masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
PNO	Pierwotne niedobory odporności
PZPD	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
ZGB	Zespół Guillain-Barre

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania preparatu Ig Vena (immunoglobulina ludzka normalna do podawania dożylnego) w ramach programu lekowego zamiast leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie, katalog grup JGP - w dalszej części opisywane będą zbiorczo jako „leczenie szpitalne”) w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barre oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w Polsce.

METODYKA

W leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre (ZGB) i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (PZPD) w Polsce stosowane są: immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg), do których zalicza się interwencja oceniana – Ig Vena, zabieg plazmaferezy oraz terapia glikokortykosteroidami (w przypadku PZPD). Aktualnie terapia Ig w rozważanych wskazaniach finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego. Sytuacją rozważaną jest zmiana formy finansowania Ig w wyróżnionych populacjach pacjentów na program lekowy. W konsekwencji w analizie przeprowadzono następujące porównania:

- Ig Vena stosowana w programie lekowym vs Ig Vena stosowana w leczeniu szpitalnym,
- Ig Vena stosowana w programie lekowym vs pozostałe IVIg stosowane w leczeniu szpitalnym.

Ze względu na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych preparatów Ig oraz brak wpływu formy finansowania na efektywność interwencji, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Dodatkowo przedstawiono porównanie cen dla wszystkich preparatów Ig (jako odpowiednik porównania między sobą różnych preparatów Ig stosowanych w programie lekowym).

Dla zobrazowania opłacalności terapii Ig stosowanej w ramach programu lekowego względem komparatorów stosowanych w leczeniu ZGB i PZPD przeprowadzono ponadto porównania kosztów terapii Ig Vena stosowanej w programie lekowym z plazmaferezą stosowaną w leczeniu szpitalnym.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu zidentyfikowanych kategorii kosztowych, w ramach których zmienia się wysokość kosztów ponoszonych na stosowanie Ig ze względu na zmianę sposobu ich finansowania, a także związanych z technologiami opcjonalnymi. Uwzględniono następujące koszty:

- koszty Ig,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia,

- koszt plazmaferezy.

Pozostałe koszty (takie jak koszty leczenia działań niepożądanych bądź powikłań choroby) należą do kosztów wspólnych i nie mają wpływu na wyniki porównawczych analiz ekonomicznych, a także nie ulegną zmianie w związku ze zmianą sposobu finansowania I_g i z tego względu nie zostały ujęte w analizie. Koszty oceniono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia za leki oraz świadczenia towarzyszące w analizowanym wskazaniu, wyniki analizy z perspektywy płatnika są identyczne jak z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, który uznano za wystarczający do wskazania różnic w wydatkach powstałych na skutek zmiany sposobu finansowania I_g dla obu wyróżnionych perspektyw.

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla obu wyróżnionych populacji pacjentów stosowanie I_g Vena w ramach programu lekowego jest tańsze od stosowania I_g Vena w leczeniu szpitalnym – to samo dotyczy pozostałych IVI_g finansowanych w leczeniu szpitalnym.

Całkowite, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z ZGB i jednego pacjenta z PZPD w ramach programu lekowego za pomocą I_g Vena wynoszą odpowiednio około 24,10 tys. zł i 219,20 tys. zł, podczas gdy analogiczne koszty w ramach leczenia szpitalnego wynoszą odpowiednio 33,20 tys. zł i 273,87 tys. zł dla I_g Vena i pozostałych IVI_g oraz 20,24 tys. zł i 241,54 tys. zł dla plazmaferezy. Różnica w kosztach terapii jednego pacjenta z ZGB i jednego pacjenta z PZPD dla I_g Vena stosowanej w ramach programu lekowego w porównaniu do technologii stosowanych w ramach leczenia szpitalnym wynoszą odpowiednio: -9,09 tys. zł i -54,67 tys. dla I_g Vena i pozostałych IVI_g oraz 3,87 tys. zł i -22,34 tys. zł dla plazmaferezy.

Wszystkie przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej dla obu wyróżnionych populacji pacjentów.

Cenę progową za 1 gram dla I_g Vena (wyrażoną jako cena hurtowa brutto) wyznaczono, biorąc pod uwagę terapię I_g Vena i pozostałymi IVI_g w leczeniu szpitalnym (porównania podstawowe) i plazmaferezą. Ze względu na fakt, że koszty I_g Vena stosowanej w programie lekowym są mniejsze od kosztów I_g Vena i pozostałych I_g finansowanych w leczeniu szpitalnym, w każdym przypadku uzyskana cena progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu I_g Vena. Cena progowa uzyskana dla porównania I_g Vena w programie lekowym z plazmaferezą w przypadku pacjentów z ZGB wynosi 171,39 zł, zaś w przypadku pacjentów z PZPD jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu I_g Vena.

1 WPROWADZENIE

1.1 CEL

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania preparatu Ig Vena (immunoglobulina ludzka normalna do podawania dożylnego) w ramach programu lekowego zamiast leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie, katalog grup JGP - w dalszej części opisywane będą zbiorczo jako „leczenie szpitalne”) w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barre oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w Polsce.

1.2 PROBLEM DECYZYJNY

1.2.1 Problem zdrowotny

Zespół Guillain-Barre (*Guillain-Barré syndrom*, ZGB) to heterogenna grupa nabytych neuropatii o charakterze autoimmunologicznym, cechująca się ostrym początkiem i najczęściej jednofazowym przebiegiem. Często ustępuje spontanicznie, niekiedy jednak może prowadzić do rozwoju ciężkich, zagrażających życiu powikłań. [1–3]

Zakres oraz rodzaj zastosowanego leczenia w ZGB zależy od stopnia nasilenia objawów klinicznych oraz od fazy choroby. Ze względu na brak możliwości przewidzenia postępu nasilenia choroby, wszyscy pacjenci z podejrzeniem ZGB kierowani powinni być do szpitala, z możliwością przyjęcia na oddział intensywnej terapii. [2, 4, 5]

Skutecznymi i uznanymi metodami leczenia przyczynowego w ZGB jest immunomodulacja poprzez zastosowanie dożylnych immunoglobulin (Ig) lub plazmaferezę, przy czym obie metody uważane są za równoważne. [1, 2, 4–7] Podstawowe wskazania do rozpoczęcia terapii immunomodulacyjnej to ciężka postać choroby, brak możliwości samodzielnego poruszania się oraz zagrożenie niewydolnością oddechową. [2]

Ze względu na łatwiejszy sposób podania oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa obecnie w wielu ośrodkach leczeniem z wyboru jest dożylna podanie IgG. [5, 6] Terapię należy rozpocząć przed upływem 14 dni od wystąpienia pierwszych objawów. [1, 5, 8] W przypadku ponownego zaostrzenia

choroby po zastosowaniu pierwszego pełnego cyklu podania IVIg, który zaowocował stabilizacją lub poprawą stanu pacjenta (około 10% przypadków), korzystne jest powtórzenie schematu. [7]

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (PZPD) to przewlekle postępująca lub przebiegająca w rzutach nabyta choroba o charakterze autoimmunologicznym, której cechą kardynalną jest demielinizacja pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych, prowadząca do wiotkiego niedowładu kończyn z towarzyszącymi zaburzeniami czucia. [1, 9]

Pacjentów z bardzo łagodnie wyrażonymi objawami PZPD, które nie zakłócają codziennego funkcjonowania, można poddać obserwacji bez włączania leczenia. U pacjentów z co najmniej umiarkowaną postacią PZPD stosuje się glikokortykosteroidy lub wlewy immunoglobulin. Podobną skutecznością cechuje się także plazmafereza, jednak ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa jest ona obecnie rzadziej stosowana. [10]

1.2.2 Proponowane zmiany

Proponowane zmiany obejmują utworzenie programu lekowego dla Ig stosowanych w leczeniu ZGB i PZPD. Projekt programu lekowego [12] został dołączony do wniosku refundacyjnego. W projekcie programu lekowego określone zostały szczegółowe kryteria włączania pacjentów do leczenia Ig, dawkowanie leków oraz sposób postępowania z pacjentami, w tym kryteria wyłączenia z terapii.

Zmiana sposobu finansowania Ig w populacji docelowej analizy nie zmieni zapotrzebowania na tego typu terapię, sposobu postępowania w trakcie terapii ani nie wpłynie na osiągnięte efekty zdrowotne. W związku z tym w analizie założono jednakową efektywność interwencji ocenianej niezależnie od formy jej finansowania.

W analizie uwzględniono następujące porównania:

- Ig Vena w programie lekowym vs Ig Vena w lecznictwie szpitalnym,
- Ig Vena w programie lekowym vs pozostałe IVIg w lecznictwie szpitalnym,
- Ig Vena w programie lekowym vs plazmafereza w lecznictwie szpitalnym.

Wśród potencjalnych schematów terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z PZPD w literaturze wymieniana jest długoterminowa terapia glikokortykosteroidami. Przeprowadzona w ramach opracowanej analizy klinicznej [] dodatkowa analiza bezpieczeństwa tych leków wykazała, że długoterminowe (>3 mies.) przyjmowanie glikokortykosteroidów wiąże się ze zwiększonym

ryzykiem wystąpienia osteoporozy, otyłości, problemów psychiatrycznych, nadciśnienia, cukrzycy czy zaćmy. Natomiast działania niepożądane obserwowane w przypadku terapii IVIg mają charakter dużo łagodniejszy i przemijający (dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty). Wyniki badań obserwacyjnych pozwalają na stwierdzenie, że przewlekłe przyjmowanie glikokortykosteroidów, szczególnie w porównaniu z innymi, alternatywnymi metodami leczenia PZPD, cechuje się nieakceptowanym profilem bezpieczeństwa i prowadzi do wystąpienia poważnych i nieuniknionych działań niepożądanych. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono porównania Ig Vena z glikokortykosteroidami. [25]

1.2.3 Finansowane technologie medyczne

Aktualnie leczenie ZGB i PZPD za pomocą ludzkich immunoglobulin finansowane jest w Polsce ze środków publicznych. Leczenie dla pacjentów jest bezpłatne. Finansowanie Ig realizowane jest w ramach leczenia szpitalnego, w ramach świadczenia Leczenie przetoczeniami immunoglobulin, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi ujętymi w charakterystykach produktów leczniczych poszczególnych preparatów. Wycena świadczenia jest niezależna od zastosowanego preparatu (Tabela 1). [36]

*Tabela 1.
Koszt podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego [36, 37]*

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za każdy 1 g)	5.53.01.0001401	6 pkt	52,00 zł	312,00 zł

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych ogłoszonym dnia 21 marca 2014 r. (stan na 1 stycznia 2014 r.) wraz ze wskazaniem ich statusu refundacyjnego przedstawiono poniżej (Tabela 2). [38]

*Tabela 2.
Status refundacyjny w Polsce preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego uwzględnionych w analizie [38]*

Produkt leczniczy (Producent)	Kategoria dostępności	Cena	Wskazanie rejestracyjne	
			ZGB	PZPD
Flebogamma DIF (Grifols)	Rpz	Bezpł.	TAK	–
Gammagard S/D (Baxter)	Rp.	Bezpł.	TAK	–
Gamunex 10% (Grifols)	Rp.	Bezpł.	TAK	TAK

Produkt leczniczy (Producent)	Kategoria dostępności	Cena	Wskazanie rejestracyjne	
Ig Vena (Kedrion)	Rp.	Bezpł.	TAK	TAK
Intratect (Biotest Pharma)	Rp.	Bezpł.	TAK	–
Kiovig (Baxter)	Rp.	Bezpł.	TAK	–
Octagam (Octapharma)	Rp.	Bezpł.	TAK	–
Privigen (CSL Behring)	Rpz.	Bezpł.	TAK	TAK
Sandoglobulin P (Imed Poland)	Rp.	Bezpł.	TAK	–

Rp. – leki wydawane wyłącznie na receptę, Rpz. – leki wydawane wyłącznie na receptę do zastrzeżonego stosowania

Zabieg plazmaferezy leczniczej wykonywany w leczeniu ZGB i PZPD finansowany jest w Polsce ramach leczenia szpitalnego, w ramach świadczenia Plazmafereza lecznicza (w katalogu świadczeń do sumowania) oraz – wraz z kosztem hospitalizacji – w ramach świadczenia Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją (w katalogu świadczeń odrębnych). Świadczenia obejmują substytucję osocza do 3000 ml. Leczenia dla pacjenta jest bezpłatne. [36]

Tabela 3.

Koszt plazmaferezy leczniczej w ramach leczenia szpitalnego [36, 37]

Świadczenie	Kod	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt
Plazmafereza lecznicza (substytucja do 3000 ml)	5.53.01.0000938	71	52,00 zł	3 692,00 zł

*nie uwzględniono wyceny świadczenia Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją, gdyż obejmuje ona koszt hospitalizacji pacjenta

1.3 CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

1.3.1 Ig Vena

Preparat Ig Vena to normalna immunoglobulina ludzka do stosowania dożylnego (kod ATC: J06BA02).

Wskazania do stosowania obejmują:

- leczenie substytucyjne:
 - zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,
 - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami,
 - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową,
 - hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych,
 - wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia. [13]

- immunomodulację:
 - pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
 - zespół Guillain-Barre,
 - choroba Kawasaki,
 - przewlekła demielinizacyjna polineuropatia. [13]

Dawka i schemat dawkowania Ig zależą od wskazań. W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- w leczeniu ZGB: 0,4 g/kg/dobę przez 5 dni,
- w leczeniu PZPD:
 - dawka początkowa Ig wynosi 2 g/kg masy ciała podawana w ciągu 4 kolejnych dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego,
 - dawkę podtrzymującą ustala lekarz prowadzący; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszenie dawkowania i dostosowanie częstości podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej. [13]

Produkt leczniczy Ig Vena został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Kedrion S.p.A. dnia 11 maja 2007 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 19 października 2010 r. [13]

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego Ig Vena w leczeniu ZGB i PZPD opisano w rozdz. 1.2.2.

1.3.2 Pozostałe IVIg

Pozostałe immunoglobuliny podawane dożylnie należą do grupy normalnej immunoglobuliny ludzkiej do stosowania dożylnego (kod ATC: J06BA02). Wskazania do stosowania wszystkich zarejestrowanych w Polsce preparatów obejmują:

- leczenie substytucyjne:
 - zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,
 - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami,

- hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową,
- hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych,
- wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia. [15–22]
- immunomodulację:
 - pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
 - zespół Guillain-Barre,
 - choroba Kawasaki. [15–22]

Preparat Flebogamma DIF podawać można od 2 roku życia. [15]

Ponadto, preparaty Gamunex 10% oraz Privigen można stosować w celu immunomodulacji u pacjentów z PZPD, zaś Kiovig u chorych z wieloogniskową neuropatią ruchową. [17, 21] Sandoglobulin P może być również stosowany w:

- profilaktyce i leczeniu chorych z wtórnymi zespołami odporności,
- leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych bądź wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym,
- profilaktyce u wcześniaków i noworodków z niską masą urodzeniową (podobnie jak Gammagard S/D [16]),
- leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym,
- wywoływaniu stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A z krążącym antykoagulantem i u chorych z nabytym inhibitorem czynnika VIII w przebiegu innych chorób,
- zapobieganiu nawracającemu poronieniu samoistnemu. [22]

Schematy dawkowania określone dla ZGB i PZPD w charakterystykach produktów pozostałych Ig są zbieżne ze schematem podanym w charakterystyce preparatu Ig Vena. Dodatkowo w charakterystyce produktu Privigen sprecyzowano wielkość dawki podtrzymującej stosowanej w leczeniu PZPD jako równą 1 g/kg m.c. podawanej co 3 tygodnie przez 1 do 2 dni. [15–22]

Aktualnie finansowanie Ig w leczeniu ZGB i PZPD opisano w rozdz. 1.2.2.

1.3.3 Plazmafereza

Plazmafereza lecznicza (PE) to inwazyjny zabieg zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi, polegający na oddzieleniu i usuwaniu osocza wraz z zawartymi w nim czynnikami patogennymi. Choremu, w trakcie zabiegu, podaje się płyn zastępczy, który uzupełnia pobrane osocze (najczęściej 4–5% roztwór albuminy). [66] Wskazania do stosowania w schorzeniach neurologicznych obejmują:

- zespół Guillain-Barre,
- przewlekła demielinizacyjna polineuropatia,
- ostre demielinizacyjne choroby ośrodkowego układu nerwowego,
- leczenie drugiego rzutu w nawrotowych, steroidowo opornych formach stwardnienia rozsianego. [30, 32]

Warunkiem skuteczności PE jest wymiana odpowiedniej objętości osocza (40–50 ml/kg mc.). Zabiegi wykonuje się średnio co drugi dzień, tak aby zapewnić 5-krotną wymianę jednej objętości osocza na przestrzeni 1-2 tygodni. [1, 2, 30] W przypadku pacjentów z PZPD po uzyskaniu poprawy możliwe jest kontynuowanie zabiegów PE z częstością nie większą niż 4 razy na miesiąc. [30]

Aktualnie finansowanie plazmaferezy w leczeniu ZGB i PZPD opisano w rozdz. 1.2.2.

2 METODYKA I DANE

2.1 METODYKA ANALIZY

Analizę przeprowadzono w oparciu o wytyczne oceny technologii medycznych [23] oraz o rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24].

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, który uznano za wystarczający do wskazania różnic w wydatkach powstałych na skutek zmiany sposobu finansowania I_g dla obu wyróżnionych perspektyw. Z tego względu w obliczeniach nie uwzględniono dyskontowania.

W leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre (ZGB) i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (PZPD) w Polsce stosowane są: immunoglobuliny podawane dożylnie (IVI_g), do których zalicza się interwencja oceniana – I_g Vena oraz zabieg plazmaferezy. Aktualnie terapia I_g w rozważanych wskazaniach finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego. Sytuacją rozważaną jest zmiana formy finansowania I_g w wyróżnionych populacjach pacjentów na program lekowy. W konsekwencji w analizie przeprowadzono następujące porównania (analiza podstawowa):

- I_g Vena stosowana w programie lekowym vs I_g Vena stosowana w leczeniu szpitalnym,
- I_g Vena stosowana w programie lekowym vs pozostałe IVI_g stosowane w leczeniu szpitalnym.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną, w której w ramach przeglądu systematycznego wykazano zbliżoną efektywność kliniczną poszczególnych I_g stosowanych w leczeniu immunomodulującym ZGB i PZPD [25]. Kierując się wytycznymi AOTM i biorąc pod uwagę brak wpływu na efektywność interwencji zmiany formy jej finansowania, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, w której porównano roczne koszty poszczególnych terapii. Dodatkowo przedstawiono porównanie cen dla wszystkich preparatów I_g (jako odpowiednik porównania między sobą różnych preparatów I_g stosowanych w programie lekowym).

Dla zobrazowania opłacalności terapii I_g stosowanej w ramach programu lekowego względem technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu ZGB i PZPD przeprowadzono porównanie rocznych kosztów stosowania I_g Vena finansowanej w ramach programu lekowego z plazmaferezą finansowaną w ramach leczenia szpitalnego. W analizie nie uwzględniono porównania I_g Vena z glikokortykosteroidami ze względu na nieakceptowalny profil bezpieczeństwa tych leków stosowanych jako terapia przewlekła [25].

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty plazmaferezy,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kwalifikacji do leczenia.

Pozostałe koszty (takie jak koszty leczenia działań niepożądanych bądź powikłań choroby) należą do kosztów wspólnych i nie mają wpływu na wyniki porównawczych analiz ekonomicznych, a także nie ulegną zmianie w związku ze zmianą sposobu finansowania I_g i z tego względu nie zostały ujęte w analizie. Koszty oceniono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia za leki oraz świadczenia towarzyszące w analizowanym wskazaniu, wyniki analizy z perspektywy płatnika są identyczne jak z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).

Analiza zawiera analizę podstawową i analizę wrażliwości (w formie jednokierunkowych analiz wrażliwości). Analiza podstawowa zawiera zestawienie kosztów technologii ocenianej i kosztów porównywanych technologii opcjonalnych w populacji pacjentów z ZGB i z PZPD, osobno dla wyróżnionych wskazań. W analizie ze względu na przyjętą formę (analiza minimalizacji kosztów) nie wyróżniono oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. Głównym wynikiem analizy są różnice w kosztach technologii ocenianej oraz pozostałych technologii uwzględnionych w analizie. Dodatkowo przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii ocenianej, przy której koszt jej stosowania jest nie wyższy od kosztu stosowania pozostałych technologii.

2.2 PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

Zgodnie z zapisami rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, w ramach analizy przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.

Przeszukanie przeprowadzono 26 maja 2014 roku. Przeszukaniem objęta została baza Medline (przy zastosowaniu wyszukiwarki Pubmed) oraz baza CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry). Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania oraz schemat procesu przeszukania. Ze względu na niewielką liczbę odnalezionych pozycji nie przeprowadzono eliminacji duplikatów.

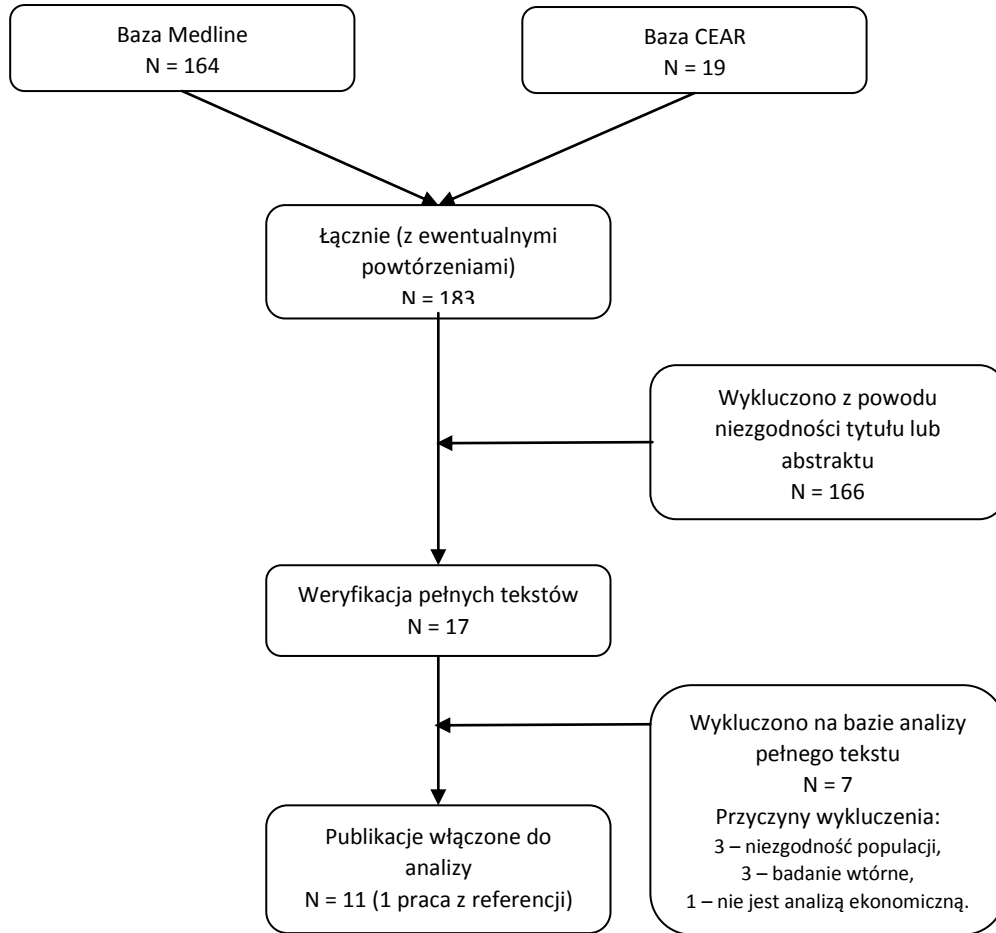
*Tabela 4.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline*

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#10	(#9 and #5)	164
#9	(#8 or #6 or #7)	877629
#8	(pharmacoeconomic* or economic*)	503414
#7	((Markov OR simulation OR microsimulation OR "cohort model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "decision tree"))	373343
#6	((("cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "cost-minimisation" OR "cost minimisation"))	36913
#5	(#1 or #2 or #3 or #4)	8723
#4	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[Mesh]	919
#3	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	1945
#2	Guillain Barre Syndrome	7268
#1	"Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]	3280

*Tabela 5.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEAR*

Zapytanie	Liczba wyników
immunoglobulin	19
Guillain-Barre Syndrome	0
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	1

Rysunek 1.
Schemat procesu wyszukania analiz ekonomicznych



Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 6.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Badanie	Państwo	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Populacja	Porównanie	Wyniki kosztowe	Wyniki kliniczne
ZGB							
Dawson 1995 [26]	Holandia	CUA, CEA	Cykl leczenia: 5 x IVIg, 5 x PE	Pacjenci z ZGB	IVIg PE	6,000 \$ 7,900 \$ Koszt leczenia zakończonego sukcesem: 12,245 \$ 13,621 \$	0,486 roku 0,58 roku

Badanie	Państwo	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Populacja	Porównanie	Wyniki kosztowe	Wyniki kliniczne
Espérou 2000 [27]	Francja	Analiza kosztów	1 rok	Pacjenci z ZGB (z: 1) łagodnymi, 2) średnimi, 3) ciężkimi objawami)	1) Brak leczenia PE x 2 2) PE x 2 PE x 4 3) PE x 4 PE x 6	38,753€ 21,353€ 80,737€ 59,480€ 57,621€ 61,056€	-
Nagpal 1999 [28]	Kanada	CEA	48 tygodni	Pacjenci z ZGB	IVIg PE	10,165\$ 6,204\$	-
Oczko-Walker 2010 [29]	USA	Badanie obserw.	Czas trwania hospitalizacji: 8,36 dni 26,39 dni 3 dni 28,5 dni	Pacjenci z ZGB	IVIg IVIg + PE Sterydy PE	35,507\$ 117,432\$ 62,909\$ 5,610\$	-
Tsai 2007* [30]	Tajwan	Analiza kosztów	Do odzyskania zdolności chodzenia z pomocą: 5 x IVIg, 4-8 x PE	Pacjenci z ZGB	IVIg PE	360824 NT\$ 517357 NT\$	-
Urtasun 1992 [31]	Hiszpania	Badanie obserw.	Cykl leczenia: 5 x IVIg, 3-6 x PE	Pacjenci z ZGB	IVIg PE	1501\$/dzień 1417\$/dzień	-
Winters 2011 [32]	USA	CMA	Cykl leczenia: 5 x IVIg, 5 x PE	Pacjenci z ZGB	IVIg, PE	10 325\$ 4 638\$	-
PZPD							
Blackhouse 2010 [33]	Kanada	CUA	5 lat	Pacjenci z PZPD	IVIg GKS	124,065\$ 2,196\$	3,962 lat 3,785 lat
Gaebel 2009 [34]	Kanada	CUA	5 lat	Pacjenci z PZPD	IVIg GKS	104,943\$ 2,196\$	3,970 lat 3,783 lat
Lazzaro 2014 [35]	Włochy	CMA	1 rok	Pacjenci z PZPD	IVIg SCIg	50,896€ 49,535€	-
McCrone 2003 [36]	UK	CUA, CEA	6 tygodni	Pacjenci z PZPD	IVIg GKS	4751€ 1312€	0,69 roku 0,57 roku

*pominięto wyniki dla leczenia zachowawczego, gdyż dotyczyły populacji o łagodnych objawach choroby, PE – plazmafereza, IVIg – immunoglobuliny do podania dożylnego, NT\$ - dolar tajwański

Większość przeprowadzonych analiz ekonomicznych przeprowadzono w postaci analizy minimalizacji kosztów. Wyniki wskazują, że stosowanie Ig jest droższe od plazmaferezy, jednak zależy to głównie od cen preparatów Ig oraz zabiegu plazmaferezy.

2.3 SPOSÓB STOSOWANIA SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną w obliczeniach dla terapii ZGB i PZPD uwzględniono możliwość zastosowania Ig lub zabiegu plazmaferezy. W niniejszym rozdziale przedstawiono sposób stosowania założonych schematów terapeutycznych w wyróżnionych populacji chorych.

Immunoglobuliny

Przy wyborze dawkowania Ig kierowano się zapisami projektu programu lekowego [12] oraz charakterystyki produktu leczniczego Ig Vena [13]. Poniżej zestawiono dane dotyczące dawkowania Ig podane we wskazanych dokumentach.

Tabela 7.

Dane dotyczące dawkowania Ig

Wskazanie	Forma finansowania	Sposób dawkowania
ZGB	Program lekowy	Podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie dożylnym, ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.
	Leczenie szpitalne	0,4 g/kg m.c./dobę przez 5 dni.
PZPD	Program lekowy	Podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie dożylnym, ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.
	Leczenie szpitalne	Dawka początkowa: 2 g/kg m.c. przez 4 kolejne dni, co 3-4 tygodnie. Dawka podtrzymująca: dostosowana do potrzeb pacjenta.

Jako że dawkowanie Ig zdefiniowane jest w postaci zakresów dawek lub częstości ich podania, a sposób dawkowania w ramach programu lekowego jest odmienny od zalecanego w charakterystykach preparatów Ig, w analizie uwzględniono wartość średnią skrajnych dawek oraz przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości, wskazując wartość minimalną i maksymalną. W analizie nie różnicowano wielkości pojedynczej dawki oraz częstości podania Ig w zależności od formy finansowania leku.

U pacjentów z ZGB w przypadku braku odpowiedzi na pierwszy cykl leczenia Ig możliwe jest zastosowanie kolejnego cyklu leczenia. Wydatki generowane przy założeniu 2 cykli leczenia Ig na pacjenta z ZGB uwzględniono w wariancie maksymalnym dawkowania. Dla uproszczenia obliczeń i z uwagi na niewielkie rozbieżności w sposobie postępowania u pacjentów z PZPD w zależności od czasu od postawienia diagnozy, w obliczeniach założono, że w danym roku u wszystkich pacjentów z PZPD (również tych, u których PZPD rozpoznano w tym roku) stosowane jest leczenie podtrzymujące. Oznacza to, że w obliczeniach dla pacjenta z PZPD pominięto różnice w kosztach wynikające ze zwiększonej wielkości dawki i częstości podań leków w początkowym etapie leczenia, a także koszt kwalifikacji do leczenia PZPD. W szczególności w obliczeniach dla pacjenta z PZPD uwzględniono wielkość pojedynczej dawki i częstość podań określoną dla leczenia podtrzymującego.

Na potrzeby naliczania kosztów monitorowania terapii Ig (odbywającego się przed każdym podaniem leku) przyjęto, że każdy cykl leczenia Ig obejmuje 5 dni.

Tabela 8.
Dawkowanie Ig uwzględnione w analizie

Wskazanie	Wartość	Wielkość dawki na cykl leczenia	Częstość podania
ZGB	Średnia	1,5	1 cykl
	Minimalna	1	1 cykl
	Maksymalna	2	2 cykle
PZPD	Średnia	1	13 razy na rok
	Maksymalna	2	

Jako że dawkowanie Ig określone jest w postaci dawki w gramach na kilogram masy ciała pacjenta, do celów obliczeniowych niezbędne było określenie masy ciała chorych w populacji docelowej. Nie odnaleziono przesłanek wskazujących na występowanie różnic w masie ciała pacjentów w populacji pacjentów z ZGB lub PZPD oraz osób z populacji ogólnej, w związku z czym niezbędne dane zaczerpnięto ze statystyk narodowych raportowanych przez Główny Urząd Statystyczny [37, 38]. Najnowsze dane przedstawiały sytuację z 2009 roku i dotyczyły masy ciała dzieci (grupa wiekowa 0–14 lat) oraz wskaźnika BMI i wzrostu w populacji dorosłych (grupa wiekowa 15+). [38]

Dane dla dzieci podane były dla każdego rocznika od 0 do 14 lat. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Masa ciała dzieci w Polsce

Wiek	Waga [kg]	Liczba osób
0	7,4	360195
1	12,0	388703
2	14,3	396675
3	16,8	414644
4	18,5	433879
5	21,0	431875
6	24,1	404041
7	26,7	383617
8	30,6	369354
9	34,0	357584
10	37,1	351292

Wiek	Waga [kg]	Liczba osób
11	41,1	354742
12	46,5	367200
13	51,0	377259
14	56,0	380366
Średnia	28,72 kg	

Dane dla dorosłych przedstawiały odsetek osób w poszczególnych zakresach BMI oraz średni wzrost w grupach wiekowych (wraz z wartością średnią niezależnie od wieku). Do celów obliczeń przyjęto wartość średnią wzrostu oraz środki przedziałów BMI. Na podstawie środków przedziałów BMI oraz odsetka osób w poszczególnych przedziałach BMI wyznaczono średnie BMI w populacji dorosłych, które następnie przeliczono przy zastosowaniu średniego wzrostu na średnią masę ciała. Poniżej przedstawiono uzyskane wartości wraz z danymi źródłowymi.

Tabela 10.
Masa ciała dorosłych w Polsce

Przedział BMI	Odsetek	Środek BMI [kg/m ²]
BMI<16	0,1%	15
BMI 16,0-18,49	2,8%	17,245
BMI 18,5-22,99	26,8%	20,745
BMI 23,0-24,99	18,1%	23,995
BMI 25,0-27,49	20,6%	26,245
BMI 27,5-29,99	15,8%	28,745
BMI 30+	15,8%	35
Średnie BMI		25,88 kg/m ²
Średni wzrost		169 cm
Średnia masa ciała		73,91 kg

W celu oszacowania średniej masy ciała osób w populacji ogólnej Polski (dorosłych i dzieci) uśredniono uwzględnione dane dotyczące masy ciała w populacji dzieci i dorosłych w Polsce wając je liczebnością populacji w wyróżnionych latach życia (dla dzieci) i grupach wiekowych (dla dorosłych) [38]. Uzyskana wartość została uwzględniona w obliczeniach.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu zakresu zmiany masy ciała o $\pm 20\%$ jako prawdopodobny rozrzut wartości analizowanego parametru.

Tabela 11.
Masa ciała – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Średnia masa ciała	Minimalna masa ciała	Maksymalna masa ciała
Masa ciała [kg]	67,14	53,71	80,56

Uzyskane oszacowanie średniej masy ciała pacjenta z ZGB lub PZPD posłużyło do oszacowania wielkości rocznej dawki Ig przypadającej na jednego pacjenta w ocenianych populacjach. Przy zakładanym sposobie dawkowania Ig w wyróżnionych populacjach roczne zużycie Ig wynosi odpowiednio 95 g (1 cykl leczenia) i 828 g (13 podań na rok). Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Roczna wielkość dawki Ig [g] – wartości uwzględnione w analizie

Populacja	Schemat dawkowania	Średnia masa ciała	Minimalna masa ciała	Maksymalna masa ciała
ZGB	Średnia	101	81	121
	Minimalna	67	54	81
	Maksymalna	269	215	322
PZPD	Średnia	873	698	1047
	Maksymalna	1746	1396	2095

Plazmafereza

Sposób postępowania w trakcie terapii ZGB i PZPD w przypadku plazmaferezy ustalono na podstawie polskich wytycznych leczenia rozważanych jednostek chorobowych i badań uwzględnionych w analizie klinicznej [25]. W obliczeniach przyjęto, że cykl leczenia za pomocą plazmaferezy jest podejmowany u pacjenta z populacji docelowej analizy, podobnie jak w przypadku leczenia Ig, raz na 4 tygodnie.

Zgodnie z zaleceniami zabiegi wykonuje się średnio co drugi dzień, tak aby zapewnić 5-krotną wymianę jednej objętości osocza równej ok. 40–50 ml/kg masy ciała (tj. około 3,0 do 3,5 l w ciągu jednej wymiany) na przestrzeni 1–2 tygodni. Takie postępowanie odpowiada warunkom wykonania zabiegu plazmaferezy w ramach leczenia szpitalnego (umożliwiającym wymianę jednorazowo do 3000 ml osocza) oraz oszacowanej średniej masy ciała pacjenta z ZGB lub PZPD (około 64 kg). W poniższej tabeli przedstawiono sposób stosowania plazmaferezy w wyróżnionych populacjach pacjentów.

Tabela 13.
Sposób stosowania plazmaferezy uwzględniony w analizie

Terapia	Sposób stosowania	Częstość podania
Plazmafereza	5 zabiegów	co 4 tygodnie

2.4 GRUPA LIMITOWA

Aktualnie istnieją dwie grupy limitowe, w których finansowane są Ig: 1066.0 – Immunoglobulinum humanum, w której finansowane są Ig do podania dożylnego w programie lekowym dla dzieci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) oraz 1066.1 - Immunoglobulinum humanum subcutaneum, w której finansowane są Ig do podania podskórnego w programie lekowym dla dzieci z PNO.

W analizie założono, że w przypadku rozpoczęcia finansowania Ig w leczeniu ZGB i PZPD, zostaną one umieszczone w grupie limitowej 1066.0, odpowiadającej Ig do podania dożylnego stosowanym w programie lekowym dla dzieci z PNO.

Przyjęte założenie oparto na analizie innych substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych w Polsce, które finansowane są w ramach jednej, dedykowanej każdej z tych substancji grupy limitowej i stosowane są w wielu wskazaniach. Jako przykład mogą posłużyć następujące substancje:

- imatynib finansowany w ramach grupy 1064.0 i stosowany w ramach programów leczenia: przewlekłej białaczki szpikowej, nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego i zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry,
- adalimumab, etanercept i infliksymab finansowane odpowiednio w ramach grup: 1050.1, 1050.2 i 1050.3, a stosowane w ramach programów leczenia: choroby Leśniowskiego – Crohna (za wyjątkiem etanerceptu), reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (dla adalimumabu) i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (dla infliksymabu). [14]

W analizie założono, że analogiczne podejście zostanie zastosowane względem Ig stosowanych w PNO i w leczeniu analizowanych chorób neurologicznych.

2.5 KOSZTY

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu zidentyfikowanych kategorii kosztowych, w ramach których zmieni się wysokość kosztów ponoszonych na stosowanie I_g ze względu na zmianę sposobu ich finansowania. Uwzględniono następujące koszty:

- koszty I_g,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia,
- koszt plazmaferezy.

Pozostałe koszty (takie jak koszty leczenia działań niepożądanych) nie należą do kosztów różniących, a więc nie wpływają na wyniki porównawczej analizy ekonomicznej, a także nie ulegną zmianie w związku ze zmianą sposobu finansowania I_g - z tego też względu nie zostały ujęte w analizie. Koszty oceniono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia za leki oraz świadczenia towarzyszące w analizowanym wskazaniu, wyniki analizy z perspektywy płatnika są identyczne jak z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).

Źródłem danych dla kosztów były aktualne zarządzenia Prezesa NFZ dotyczące wyceny świadczeń w lecznictwie szpitalnym [11] oraz aktualne obwieszczenie MZ dotyczące listy leków refundowanych [14].

2.5.1 Koszty I_g

Aktualną cenę jednostkową I_g Vena oszacowano na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ dotyczącego listy leków refundowanych [14]. Cenę tę wyznaczono jako średnią ważoną zużyciem poszczególnych preparatów I_g Vena na podstawie danych NFZ za ostatni raportowany rok – od 03.2013 do 02.2014. Cenę tą zastosowano do obliczenia kosztów związanych z I_g Vena stosowaną w ramach programu lekowego.

Koszt I_g finansowanych w ramach lecznictwa szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania) ustalono na podstawie wyceny świadczenia: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (kod świadczenia 5.53.01.0001401). Koszt ten zastosowano do wyceny I_g stosowanych w ramach leczenia szpitalnego.

W obliczeniach założono wycenę punktu NFZ za świadczenia związane z leczeniem szpitalnym w wysokości 52 zł. Wycena świadczenia Leczenie przetoczeniami immunoglobulin wynosi 6 punktów, co daje koszt świadczenia w wysokości 312 zł.

*Tabela 14.
Koszty 1g Ig uwzględnione w analizie*

Forma finansowania	Ig Vena	Pozostałe IVIg
Leczenie szpitalne	312,00 zł	312,00 zł
Program lekowy	209,79 zł	-

2.5.2 Koszty podania, monitorowania i kwalifikacji do terapii

Program lekowy

Koszty kwalifikacji do leczenia Ig i monitorowania terapii w ramach programu lekowego określono na podstawie zapisów programu lekowego [12] (w celu identyfikacji procedur wykonywanych w obrębie analizowanych świadczeń). Na podstawie zapisów dotyczących kwalifikacji do leczenia określono wycenę kwalifikacji zgodnie z procedurą W23 Świadczenie kompleksowe 3-go typu (kod świadczenia 5.30.00.0000023; wartość 18 punktów). Podobnie na podstawie zapisów dotyczących monitorowania terapii określono wycenę monitorowania zgodnie z procedurą W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (kod świadczenia 5.30.00.0000012; wartość 7 punktów). W przypadku świadczeń specjalistycznych przyjęto wycenę punktu NFZ na poziomie 12 punktów, co daje odpowiednio jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia oraz wizyty monitorującej w wysokości 216 zł i 84 zł. Zgodnie z zapisami programu lekowego koszt wizyty monitorującej naliczany jest w analizie przed każdym podaniem Ig (tj. 5 razy w ciągu jednego cyklu).

*Tabela 15.
Koszt monitorowania i kwalifikacji do terapii Ig – program lekowy*

Kategoria	Koszt	Częstość
Koszt kwalifikacji	216 zł	jednorazowo
Koszt monitorowania	84 zł	każdorazowo przed podaniem leku

Koszty podania IVIg w programie lekowym określono na podstawie wyceny procedur: Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod świadczenia 5.08.07.0000001; wartość: 9 punktów) i Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (kod świadczenia 5.08.07.0000002;

wartość: 10 punktów). Przy przyjęciu kosztu punktu w wysokości 52 zł oznacza to jednorazowy koszt podania IVIg u dzieci w wysokości 520 zł i u dorosłych w wysokości 468 zł. Jako że wyniki odnalezionych badań epidemiologicznych wskazują, że dzieci stanowią jedynie niewielki odsetek analizowanych populacji pacjentów z ZGB i PZPD, w obliczeniach podstawowych uwzględniono koszt uzyskany na podstawie wyceny procedury Hospitalizacja związana z wykonaniem programu, tj. 468 zł na hospitalizację. Wycenę procedury Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci, tj. 520 zł, uwzględniono w analizie wrażliwości.

Tabela 16.

Koszt podania Ig – program lekowy

Interwencja	Parametr	Koszt	Częstość
Ig	Obliczenia podstawowe	468 zł	13 razy na rok
	Wartość maksymalna	520 zł	13 razy na rok

Leczenie szpitalne

Koszty monitorowania terapii w lecznictwie szpitalnym określono na podstawie wyceny hospitalizacji w ramach leczenia szpitalnego. Kody ICD-10 uwzględnione w analizie dla rozważanych wskazań, tj. G61.0 dla ZGB oraz G61.8 (zgodnie z kodowaniem ICD-10) i G62.8 (zgodnie z kodowaniem uwzględnionym w programie lekowym) dla PZPD przypisane są do grup JGP: A30 i A31, a w przypadku ZGB również P05. Jako że w danych NFZ raportowano brak świadczeń wykonanych dla kodu G61.0 w ramach grupy P05, grupa ta nie została uwzględniona w analizie kosztów leczenia pacjentów z ZGB.

Wycena hospitalizacji w ramach uwzględnionych grup JGP wynosi:

- 110 punktów dla grupy A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni (kod świadczenia 5.51.01.0001030),
- 30 punktów dla grupy A31 - Choroby nerwów obwodowych (kod świadczenia 5.51.01.0001031).

W przypadku świadczeń szpitalnych przyjęto wycenę punktu NFZ na poziomie 52 punktów, co daje koszt hospitalizacji w wysokości 5720 zł i 1560 zł odpowiednio w grupie A30 i A31.

Jako że kolejne hospitalizacje wykonane z tym samym wskazaniem i w odstępie krótszym niż 14 dni nie są oddzielnie finansowane [39], w obliczeniach przyjęto, że przedstawione wyceny obejmują,

obok kosztu hospitalizacji, również koszt podania leków i monitorowania terapii Ig lub plazmaferezy (podejmowanych wyłącznie w ramach hospitalizacji). Dodatkowo na podstawie analizy procedur uwzględnionych w ramach obu grup, wysokości kosztu przypisanego do każdej z nich i ich nazw przyjęto, że wycena hospitalizacji przypisana do grupy A30 obejmuje koszt diagnostyki choroby. Wobec tego w przypadku finansowania leczenia ZGB lub PZPD w ramach grupy A30 założono, że koszt kwalifikacji do leczenia został uwzględniony w koszcie hospitalizacji. Finansowanie w ramach grupy A31 wymaga określenia jednostki chorobowej. Wobec tego uznano, że wycena hospitalizacji dla tej grupy nie obejmuje kosztu kwalifikacji do leczenia. Wysokość tego kosztu przyjęto w takim przypadku na poziomie wartości oszacowanej dla leczenia w ramach programu lekowego, czyli 216 zł.

W obliczeniach podstawowych – jako niższą - uwzględniono wycenę hospitalizacji w ramach grupy A31, zaś w wariancie maksymalnym w ramach grupy A30. Zgodnie z podejściem zastosowanym przy naliczaniu wielkości dawki leku u pacjentów z PZPD (nie uwzględniono pacjentów nowych) w obliczeniach podstawowych dla tej populacji nie uwzględniono kosztu kwalifikacji do leczenia.

Jako że charakter ZGB jest ostry i potencjalnie związany z poważnymi powikłaniami, leczenie ZGB wymaga długotrwałej hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z wymienionych grup JGP. W przypadku pacjentów z PZPD, szczególnie leczonych długotrwanie, podanie leku może odbyć się w ramach krótszej hospitalizacji. Z tego względu, obok przytoczonych grup JGP, rozliczenie terapii Ig w leczeniu PZPD mogłoby odbyć się w ramach procedury Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (kod świadczenia 5.52.01.0001464) obejmującej koszt jednodniowej hospitalizacji w celu podania Ig. Jednocześnie w stanowisku Rady Przejrzystości [40] podano, że analizowane świadczenie nie jest wymienione przez płatnika w sprawozdaniu za lata 2008-2013 w kontekście leczenia chorób neurologicznych (w tym ZGB i PZPD), co może wskazywać na to, że nie jest ono stosowane w tym zakresie. W wariancie minimalnym uwzględniono wycenę podania leku w ramach przytoczonej procedury. Koszt monitorowania w tym przypadku przyjęto jako równy kosztowi w ramach programu lekowego.

Jednocześnie w analizie kosztów monitorowania i kwalifikacji do leczenia plazmaferezą nie uwzględniono procedury Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją dostępną w ramach leczenia szpitalnego i umożliwiającej wykonanie zabiegu plazmaferezy w trybie jednodniowym. Z uwagi na założony sposób stosowania plazmaferez w leczeniu PZPD (w trakcie jednego cyklu leczenia przeprowadzanych jest 5 zabiegów) przyjęto, że świadczenie to nie jest stosowane w rozważanym

wskazaniu. Założenie to znajduje poparcie w danych NFZ dotyczących liczby świadczeń tego typu wykonanych w latach 2009-2013 [41] (w 2013 roku wykonano łącznie 3 procedury w analizowanych wskazaniach). Przyjęte założenie nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Na podstawie zapisów aktualnego programu lekowego założono, że wizyta monitorująca odbywa się przed każdym podaniem Ig lub zabiegiem plazmaferezy (tj. w każdym z 5 dni podawania leku lub każdym z 5 dni przeprowadzania zabiegu plazmaferezy).

Poniżej zestawiono koszty podania, monitorowania i kwalifikacji do leczenia za pomocą Ig lub plazmaferez w ramach leczenia szpitalnego.

*Tabela 17.
Koszt podania, monitorowania i kwalifikacji do terapii – leczenie szpitalne*

Sposób finansowania	Parametr	Koszt	Częstość (ZGB / PZPD)
Obliczenia podstawowe	Koszt hospitalizacji (obejmuje koszt podania leku i monitorowania)	1560 zł	jednorazowo / na cykl leczenia
	Koszt kwalifikacji	216 zł	jednorazowo / nie uwzględniono
Wartość maksymalna	Koszt hospitalizacji (obejmuje koszt podania leku, monitorowania i kwalifikacji)	5720 zł	jednorazowo / na cykl leczenia
Wartość minimalna (dla PZPD, Ig)	Koszt hospitalizacji (obejmuje koszt podania leku)	260 zł	na cykl leczenia
	Koszt monitorowania	84 zł	na dzień leczenia

2.5.3 Koszt plazmaferezy

Koszt zabiegu plazmaferezy określono na podstawie wyceny świadczenia Plazmafereza lecznicza (kod świadczenia: 5.53.01.0000938). Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml, bez uwzględnienia związanej z nią hospitalizacji, monitorowania i kwalifikacji do leczenia (wycenionych w rozdz. 2.5.2). Jego wycena wynosi 3692 zł. W analizie przyjęto, iż u każdego pacjenta przeprowadzanych jest 5 zabiegów plazmaferezy na jeden cykl leczenia, a kolejne cykle leczenia są przeprowadzane w odstępach 4 tygodni.

*Tabela 18.
Koszt plazmaferezy*

Świadczenie	Koszt zabiegu	Liczba świadczeń w roku
Plazmafereza lecznicza (substytucja do 3000 ml)	3692,00 zł	13 cykli (po 5 zabiegów) na rok

3 WYNIKI ANALIZY

3.1 ANALIZA PODSTAWOWA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla obu wyróżnionych populacji pacjentów stosowanie Ig Vena w ramach programu lekowego jest tańsze od stosowania Ig Vena w leczeniu szpitalnym. Podobny wniosek można wysnuć dla pozostałych IVIg w leczeniu szpitalnym.

Całkowite, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z ZGB i jednego pacjenta z PZPD w ramach programu lekowego za pomocą Ig Vena wynoszą odpowiednio około 24,10 tys. zł i 219,20 tys. zł, podczas gdy analogiczne koszty w ramach leczenia szpitalnego wynoszą odpowiednio

- 33,20 tys. zł i 273,87 tys. zł dla Ig Vena i pozostałych IVIg,
- 20,24 tys. zł i 241,54 tys. zł dla plazmaferezy.

Różnica w kosztach terapii jednego pacjenta z ZGB i jednego pacjenta z PZPD dla Ig Vena stosowanej w ramach programu lekowego w porównaniu do technologii stosowanych w ramach leczenia szpitalnym wynoszą odpowiednio:

- -9,09 tys. zł i -54,67 tys. dla Ig Vena i pozostałych IVIg,
- 3,87 tys. zł i -22,34 tys. zł dla plazmaferezy.

Tabela 19.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów – ZGB, koszty całkowite i różnica w kosztach

Koszty terapii	Koszty całkowite	Różnica względem Ig Vena PL
Ig Vena PL	24 103 zł	-
Leki	21 127 zł	-
Podanie i monitorowanie	2 976 zł	-
Ig Vena LSz	33 196 zł	-9 093 zł
Leki	31 420 zł	-10 293 zł
Podanie i monitorowanie	1 776 zł	1 200 zł
Pozostałe IVIg LSz	33 196 zł	-9 093 zł
Leki	31 420 zł	-10 293 zł
Podanie i monitorowanie	1 776 zł	1 200 zł
Plazmafereza LSz	20 236 zł	3 867 zł
Zabieg	18 460 zł	2 667 zł
Podanie i monitorowanie	1 776 zł	1 200 zł

Tabela 20.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów – PZPD, koszty całkowite i różnica w kosztach

Koszty terapii	Koszty całkowite	Różnica względem Ig Vena PL
Ig Vena PL	219 195 zł	-
Leki	183 099 zł	-
Pozostałe koszty	36 096 zł	-
Ig Vena LSz	273 865 zł	-54 670 zł
Leki	272 305 zł	-89 206 zł
Pozostałe koszty	1 560 zł	34 536 zł
Pozostałe IVIg LSz	273 865 zł	-54 670 zł
Leki	272 305 zł	-89 206 zł
Pozostałe koszty	1 560 zł	34 536 zł
Plazmafereza LSz	241 540 zł	-22 345 zł
Zabieg	239 980 zł	-56 881 zł
Pozostałe koszty	1 560 zł	34 536 zł

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów jednostkowych poszczególnych immunoglobulin do podania dożylnego dostępnych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego (jednakowe dla obu wyróżnionych populacji pacjentów).

Tabela 21.

Wyniki analizy dodatkowej – ZGB i PZPD, porównanie kosztów 1 g substancji

Koszty jednostkowe	Koszty całkowite	Różnica względem Ig Vena PL
Ig Vena PL	209,79 zł	-
Flebogamma Dif	201,69 zł	8,10 zł
Kiovig	215,46 zł	-5,67 zł
Privigen	221,13 zł	-11,34 zł
Gammagard SD	241,54 zł	-31,75 zł
Octagam	258,55 zł	-48,76 zł
Sandoglobulin P	170,10 zł	39,69 zł
Ig w LSz	312,00 zł	-102,21 zł

W większości przypadków preparat Ig Vena jest tańszy od pozostałych Ig, za wyjątkiem preparatu Flebogamma Dif i Sandoglobulin P.

Cenę progową za 1 gram dla Ig Vena wyznaczono, biorąc pod uwagę terapię Ig Vena i pozostałymi IVIg w leczeniu szpitalnym (porównania podstawowe) oraz plazmaferezę. W celu wyznaczenia

ceny progowej w postaci ceny zbytu netto, od ceny hurtowej odjęto należną wartość marży hurtowej (6%) oraz podatku VAT (8%). Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

Ze względu na fakt, że koszty I_g Vena stosowanej w programie lekowym są mniejsze od kosztów I_g Vena i pozostałych I_g stosowanych w leczeniu szpitalnym, w każdym przypadku uzyskana cena progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu I_g Vena. Cena progowa (wyrażona jako cena hurtowa brutto) uzyskana dla porównania I_g Vena w programie lekowym z plazmaferezą w przypadku pacjentów z ZGB wynosi 171,39 zł, zaś w przypadku pacjentów z PZPD jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu I_g Vena.

Tabela 22.
Wyniki analizy – ZGB, cena progowa za 1 gram I_g Vena

Cena progowa w porównaniu do	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
I _g Vena LSz	300,08 zł	262,13 zł
Pozostałe IVI _g LSz	300,08 zł	262,13 zł
Plazmafereza LSz	171,39 zł	149,71 zł

Tabela 23.
Wyniki analizy – PZPD, cena progowa za 1 gram I_g Vena

Cena progowa w porównaniu do	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
I _g Vena LSz	272,43 zł	237,97 zł
Pozostałe IVI _g LSz	272,43 zł	237,97 zł
Plazmafereza LSz	235,39 zł	205,62 zł

3.2 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Zgodnie z wytycznymi AOTM w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których ujęto zmianę następujących parametrów:

- Masa ciała (wartości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 2.3):
 - Minimalna jako 80% wartości średniej,
 - Maksymalna jako 120% wartości średniej.
- Dawkowanie I_g (wartości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 2.3):
 - Minimalne (w analizie dla ZGB),
 - Maksymalne.

- Koszt hospitalizacji służącej do podania Ig lub przeprowadzenia plazmaferezy w ramach leczenia szpitalnego (wartości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 2.5.2):
 - Maksymalny na podstawie grupy A30,
 - Minimalny na podstawie procedury Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (dla populacji pacjentów z PZPD leczonych za pomocą Ig).
- Koszt hospitalizacji służącej do podania Ig w ramach programu lekowego (wartości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 2.5.2):
 - Maksymalny na podstawie wyceny procedury Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci.

W pliku obliczeniowym istnieje dodatkowo możliwość przetestowania zmiany uwzględnionego sposobu dawkowania Ig oraz kosztów Ig, kosztów podania, monitorowania i kwalifikacji do leczenia Ig w ramach programu lekowego.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy wrażliwości. Wartości szczegółowe dostępne są w pliku obliczeniowym po zaznaczeniu odpowiednich opcji na zakładce Dane.

Tabela 24.
Wyniki analizy wrażliwości[zt]

Analiza	Koszty całkowite			Różnica względem Ig Vena PL		Cena progowa*	
	Ig Vena PL	Ig**	PE	Ig**	PE	Ig**	PE
ZGB							
Analiza podstawowa	24 103	33 196	20 236	-9093	3867	300	171
Minimalna masa ciała	19 877	26 912	20 236	-7034	-359	297	214
Maksymalna masa ciała	28 328	39 480	20 236	-11152	8092	302	143
Minimalne dawkowanie	17 061	22 723	20 236	-5662	-3175	294	257
Maksymalne dawkowanie	62 074	85 562	38 696	-23 488	23 378	297	123
Maks. koszt hosp. LSz	24 103	37 140	24 180	-13 037	-77	339	211
Maks. koszt hosp. PL	24 363	33 196	20 236	-8833	4127	298	169
PZPD							
Analiza podstawowa	219 195	273 865	241 540	-54 670	-22 345	272	235
Min. masa ciała	182 576	219 404	241 540	-36 829	-58 964	263	294
Maks. masa ciała	255 815	328 326	241 540	-72 511	14 275	279	196
Maks. dawkowanie	402 295	546 171	241 540	-43 876	160 755	292	118
Maks. koszt hosp. LSz	219 195	278 025	245 700	-58 830	-26 505	277	240

Analiza	Koszty całkowite			Różnica względem Ig Vena PL		Cena progowa*	
	Ig Vena PL	Ig**	PE	Ig**	PE	Ig**	PE
Min. koszt hosp. LSz	219 195	294 665	247 000	-75 470	-27 805	296	242
Min. koszt hosp. PL	222 575	273 865	241 540	-51 290	-18 965	269	232

* wyrażona jako cena zbytu netto za 1 gram substancji czynnej, **Ig Vena w ramach LSz i pozostałe IVIg w ramach LSz, PE - plazmafereza

Wyniki dla wszystkich przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na oszczędności związane ze zmianą formy finansowania Ig w populacji pacjentów z ZGB i PZPD (tj. ujemne wydatki inkrementalne dla porównania Ig Vena w programie lekowym względem Ig Vena oraz pozostałe Ig w leczeniu szpitalnym).

Oszacowanie podstawowe dotyczyło porównania Ig Vena w programie lekowym z Ig Vena lub pozostałe Ig w leczeniu szpitalnym. Maksymalnym wariantem tego oszacowania (generującym najwyższe różnice w wydatkach) są scenariusze zakładające minimalne dawkowanie Ig - w analizie dla ZGB oraz minimalną masę ciała - w analizie dla PZPD. Minimalnym wariantem tego oszacowania (generującym najniższe różnice w wydatkach) są scenariusze zakładające maksymalne dawkowanie Ig - w analizie dla ZGB oraz minimalny koszt hospitalizacji w leczeniu szpitalnym - w analizie dla PZPD.

Dodatkowo przedstawiono porównanie Ig Vena w programie lekowym z plazmaferezą. Wariantem maksymalnym dla tych porównań jest scenariusz zakładający maksymalne dawkowanie Ig. Wariantami minimalnymi są odpowiednio scenariusze zakładające minimalne dawkowanie - w analizie dla ZGB oraz minimalną masę ciała - w analizie dla PZPD.

4 WNIOSKI

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla obu wyróżnionych populacji pacjentów stosowanie Ig Vena w ramach programu lekowego jest tańsze od stosowania Ig Vena w leczeniu szpitalnym – to samo dotyczy pozostałych IVIg finansowanych w leczeniu szpitalnym.

Całkowite, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z ZGB i jednego pacjenta z PZPD w ramach programu lekowego za pomocą Ig Vena wynoszą odpowiednio około 24,10 tys. zł i 219,20 tys. zł, podczas gdy analogiczne koszty w ramach leczenia szpitalnego wynoszą odpowiednio 33,20 tys. zł i 273,87 tys. zł dla Ig Vena i pozostałych IVIg oraz 20,24 tys. zł i 241,54 tys. zł dla plazmaferezy. Różnica w kosztach terapii jednego pacjenta z ZGB i jednego pacjenta z PZPD dla Ig Vena stosowanej w ramach programu lekowego w porównaniu do technologii stosowanych w ramach leczenia szpitalnym wynoszą odpowiednio: -9,09 tys. zł i -54,67 tys. zł dla Ig Vena i pozostałych IVIg oraz 3,87 tys. zł i -22,34 tys. zł dla plazmaferezy.

Wszystkie przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej dla obu wyróżnionych populacji pacjentów.

Cenę progową (wyrażoną jako cena hurtowa brutto) za 1 gram dla Ig Vena wyznaczono, biorąc pod uwagę terapię Ig Vena i pozostałymi IVIg w leczeniu szpitalnym (porównania podstawowe) i plazmaferezą. Ze względu na fakt, że koszty Ig Vena stosowanej w programie lekowym są mniejsze od kosztów Ig Vena i pozostałych Ig finansowanych w leczeniu szpitalnym, w każdym przypadku uzyskana cena progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu Ig Vena. Cena progowa uzyskana dla porównania Ig Vena w programie lekowym z plazmaferezą w przypadku pacjentów z ZGB wynosi 171,39 zł, zaś w przypadku pacjentów z PZPD jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu Ig Vena.

5 OGRANICZENIA

Do oszacowania kosztu Ig Vena stosowanej w leczeniu ZGB i PZPD w ramach programu lekowego wykorzystano aktualne ceny preparatów tego leku stosowanych w programie lekowym dla dzieci z PNO.

Do oszacowania kosztów związanych z monitorowaniem i kwalifikacją do terapii, podaniem leków i przeprowadzeniem zabiegu plazmaferezy przyjęto szereg założeń związanych z oceną kosztów, w szczególności założono taką samą wycenę świadczeń w programie lekowym, jak w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Ewentualne zmiany w wycenie świadczeń w programie lekowym nie powinny mieć jednak znacznego wpływu na wyniki analizy ze względu na znikomy udział kosztów świadczeń w kosztach całkowitych terapii.

6 DYSKUSJA

W analizie przeprowadzono porównanie kosztów stosowania immunoglobulin w ramach programu lekowego z immunoglobulinami stosowanymi w ramach leczenia szpitalnego. Ze względu na problem decyzyjny (zmiana formy finansowania nie wpływa na efektywność interwencji) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Biorąc pod uwagę przebieg i charakter zespołu Guillain-Barre (leczenie jest najczęściej jednofazowe) oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (leczenie opiera się na powtarzanych cyklach terapii immunomodulującej) oraz brak różnic w efektywności klinicznej, w obliczeniach nie uwzględniono efektów zdrowotnych. Porównanie kosztów u pacjenta z ZGB przeprowadzono przy założeniu pojedynczego cyklu leczenia (w analizie wrażliwości uwzględniono dwa cykle leczenia), zaś u pacjenta z PZPD - ciągłej rocznej terapii. Zdarzeniami, które mogą generować dodatkowe koszty nieuwzględnione w analizie są działania niepożądane oraz koszty leczenia infekcji związanych z obniżoną odpornością pacjentów. Zmiana formy finansowania Ig nie zmienia w żaden sposób zarówno częstości występowania tych zdarzeń, jak i formy ich finansowania, w związku z tym ich uwzględnienie nie zmieniłoby wniosków płynących z analizy.

Dla zobrazowania opłacalności terapii Ig stosowanej w ramach programu lekowego względem technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu analizowanych jednostek chorobowych przeprowadzono dodatkowe porównania rocznych kosztów terapii Ig Vena w ramach programu lekowego z plazmaferezą.

Biorąc pod uwagę fakt, iż główną determinantą wyników są koszty leków oraz spadek kosztów jednostkowych leków w programie lekowym w porównaniu do leczenia szpitalnego, wszelkie niedoszacowania lub przeszacowania wartości parametrów uwzględnionych w analizie (przy uwzględnieniu racjonalnych założeń kosztowych) będą miały wpływ jedynie na szacowaną wielkość oszczędności związanych ze zmianą sposobu finansowania Ig, zaś nie będą zmieniały podstawowego wniosku płynącego z analizy mówiącego, iż stosowanie Ig w programie lekowym będzie tańsze, a więc i bardziej opłacalne względem aktualnego finansowania Ig w leczeniu zespołu Guillain-Barre oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w ramach leczenia szpitalnego.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
2. Drac H. Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna i aksonalna - zespół Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2009; 5(2):61–67.
3. Korinthenberg R. Chapter 120 - Acute polyradiculoneuritis: Guillain-Barré syndrome Maryse Lassonde and Harvey B. Sarnat Olivier Dulac (red). *Handbook of Clinical Neurology*. Tom Volume 112. 2013.
4. Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012; 8(3):120–128.
5. Lipowska M, Kwieciński H. Zespół Guillaina-Barrégo. *Przewodnik lekarza*. 2006; (9):59–65.
6. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barré syndrome. *American family physician*. 2013; 87(3):191–197.
7. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse médicale (Paris, France: 1983)*. 2013; 42(6 Pt 2):e193–201.
8. Korsak J. [The rational immunotherapy with intravenous immunoglobulin in neurologic diseases]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2011; 30(180):430–4.
9. Tomczak E, Mazur-Melewska K, Mania A, i in. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna z wybiórczym zajęciem nerwów ruchowych – opis przypadku. *Pediatrics Polska*. 2012; 87(5):525–528.
10. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, i in. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010; 17(3):356–363.
11. Projekt programu lekowego: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.
12. Małowicka M, Ilcyszyn W. Ig Vena w terapii chorób neurologicznych: zespół Guillain-Barre, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna. Analiza efektywności klinicznej obejmująca analizę problemu decyzyjnego.
13. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. NFZ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>.
14. Cennik jednostek rozliczeniowych na rok 2013. NFZ www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/39831/cennik%202013.pdf.
15. OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP. URPL http://dziennikmz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (8.5.2014).
16. ChPL Ig VENA. http://zozdt.pl/uploads/11_13_ZP/Fitma%20i%20pytanie%20-aaa%20Ig%20Vena%20CIDP%20nowa%20-.pdf.
17. ChPL Flebogamma DIF. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf.
18. ChPL Gammagard S/D. http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard_S_D.pdf.
19. ChPL Gamunex 10%. URPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-12-19_2011-10-20_gamunex_smpc_clean.pdf.
20. ChPL Intratect. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-01-05_spc-intratect-pl-2011oct06_clean.pdf.
21. ChPL Kiovig. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf.
22. ChPL OCTAGAM. URPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-08-30_20130802_spc_840_pl_05.04_pl.pdf.

23. ChPL Privigen. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf.
24. ChPL Sandoglobulin P. http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf.
25. Magrian G. Plazmafereza—rola pielęgniarki w opiece nad pacjentem. *Forum Nefrologiczne*. 2011; 4(2):171–176.
26. Cortese I, Chaudhry V, So YT, i in. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of *Neurology*. 2011; 76(3):294–300.
27. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, i in. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *Journal of clinical apheresis*. 2013; 28(3):145–284.
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
29. Minister Zdrowia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzzen_03042012.pdf.
30. Dawson WB, Phillips LH 2nd. A comparison between IVIg and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: a review and decision analysis of the two treatment modalities. *Clinical neuropharmacology*. 1995; 18(5):377–390.
31. Espérou H, Jars-Guinestre MC, Bolgert F, i in. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barré syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Intensive care medicine*. 2000; 26(8):1094–1100.
32. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, i in. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Journal of clinical apheresis*. 1999; 14(3):107–113.
33. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, i in. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2010; 12(2):55–61.
34. Tsai C-P, Wang K-C, Liu C-Y, i in. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007; 14(7):625–629.
35. Urtasun M, López de Munain A, Carrera N, i in. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barre syndrome. *The Annals of pharmacotherapy*. 1992; 26(1):32–33.
36. Winters JL, Brown D, Hazard E, i in. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC health services research*. 2011; 11:101.
37. Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, i in. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2010; 8(1):14.
38. Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Clinical- and Cost-Effectiveness Analyses. CADTH http://www.cadth.ca/media/pdf/H0298C_Intravenous_Immunoglobulin_for_CIPD_tr_e.pdf.
39. Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. *Neurological Sciences*. 2014;
40. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, i in. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2003; 10(6):687–694.
41. Statystyka Głównego Urzędu Statystycznego - Dane demograficzne. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2013_00_05.zip&sys=lud.
42. Statystyka Głównego Urzędu Statystycznego - Stan zdrowia ludności. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf.

43. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r>.
44. Zarządzenie Nr 69/2009/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3916> (5.6.2014).
45. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg) jako świadczenia gwarantowanego. AOTM http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2013-SRP/R-09-2013-IVIg/U_35_541_131118_stanowisko_243_immunoglobuliny_IVIG.pdf.
46. Statystyka JGP Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>.

8 SPIS TABEL

Tabela 1.	Koszt podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego [36, 37]	10
Tabela 2.	Status refundacyjny w Polsce preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego uwzględnionych w analizie [38]	10
Tabela 3.	Koszt plazmaferezy leczniczej w ramach leczenia szpitalnego [36, 37]	11
Tabela 4.	Strategia wyszukania analiz ekonomicznych w bazie Medline	17
Tabela 5.	Strategia wyszukania analiz ekonomicznych w bazie CEAR	17
Tabela 6.	Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych	18
Tabela 7.	Dane dotyczące dawkowania Ig	20
Tabela 8.	Dawkowanie Ig uwzględnione w analizie	21
Tabela 9.	Masa ciała dzieci w Polsce	21
Tabela 10.	Masa ciała dorosłych w Polsce	22
Tabela 11.	Masa ciała – wartości uwzględnione w analizie	23
Tabela 12.	Roczna wielkość dawki Ig [g] – wartości uwzględnione w analizie	23
Tabela 13.	Sposób stosowania plazmaferezy uwzględniony w analizie	24
Tabela 14.	Koszty 1g Ig uwzględnione w analizie	26
Tabela 15.	Koszt monitorowania i kwalifikacji do terapii Ig – program lekowy	26
Tabela 16.	Koszt podania Ig – program lekowy	27
Tabela 17.	Koszt podania, monitorowania i kwalifikacji do terapii – leczenie szpitalne	29
Tabela 18.	Koszt plazmaferezy	29
Tabela 19.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – ZGB, koszty całkowite i różnica w kosztach	30
Tabela 20.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – PZPD, koszty całkowite i różnica w kosztach	31
Tabela 21.	Wyniki analizy dodatkowej – ZGB i PZPD, porównanie kosztów 1 g substancji	31
Tabela 22.	Wyniki analizy – ZGB, cena progowa za 1 gram Ig Vena	32
Tabela 23.	Wyniki analizy – PZPD, cena progowa za 1 gram Ig Vena	32
Tabela 24.	Wyniki analizy wrażliwości [zł]	33