



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego HyQvia
(immunoglobulinum humanum normale)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci
(ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4,
D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82,
w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym:
D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.8.2017

Data ukończenia: 21 grudzień 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Shire Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AAI	Amerykańskie Stowarzyszenie Immunologów (The American Association of Immunologists)
ACAAI	Amerykańskie Kolegium ds. Alergii, Astmy i Immunologii (The American College of Allergy, Asthma, and Immunology)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AES	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
APIIEG	Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAS	jednoramienne badanie kliniczne typu „przed-po” (Before-After Study)
BSI	Brytyjskie Stowarzyszenie Hematologiczne (British Society for Immunology)
CBS	Canadian Blood Services
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAACI	Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergology and Clinical Immunology)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESID	European Society for Immunodeficiencies
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOCIS	Federacja Stowarzyszeń Klinicznej Immunologii (Federation of Clinical Immunology Societies)
fSCIg	ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (facilitated SCIg)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDF	Immune Deficiency Foundation
Ig	immunoglobulina
IKAR	Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to Treat)
IVIG	dożylnie preparaty immunoglobulin
IVIg	normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (Intravenous Immunoglobulin)
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nRCT	nierandomizowane badanie kliniczne (Non-Randomized Controlled Trial)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PNO	pierwotne niedobory odporności
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rHuPH20	rekombinowana hialuronidaza ludzka
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie działanie niepożądane (Serious Adverse Event)
SBI	ciężka infekcja bakteryjna (Serious Bacterial Infection)
SCIg	normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (Subcutaneous Immunoglobulin)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UK-PIN	UK Primary Immunodeficiency Network
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44

4.2.3.	Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	47
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analizy wrażliwości	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	81
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	82
14.	Źródła.....	83
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	2017.10.19 PLR.4600.429.2017.10.PP PLR.4600.428.2017.9.PP PLR.4600.422.2017.9.PP PLR.4600.418.2017.9.PP PLR.4600.416.2017.9.PP
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872,
 - HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889,
 - HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,
 - HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,
 - HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926,
 - Wnioskowane wskazanie:

Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872 – [REDACTED] PLN
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889 – [REDACTED] PLN
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896 – [REDACTED] PLN
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902 – [REDACTED] PLN
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926 – [REDACTED] PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny¹: Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienna, Austria

Wnioskodawca: Shire Polska Sp. z o.o., Plac Europejski 1, Warszawa 00-844

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego HyQvia pobrana ze strony EMA (ostatnia aktualizacja dokumentu: 24 lipca 2017 r.)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.10.2017, znak PLR.4600.429.2017.10.PP, PLR.4600.428.2017.9.PP, PLR.4600.422.2017.9.PP, PLR.4600.418.2017.9.PP, PLR.4600.416.2017.9.PP (data wpływu do AOTMiT: 24.10.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.12.2017 r., znak OT.4351.8.2017.PW_PK.12. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2017 r. pismem z dnia 21.12.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2017;
- Analiza kliniczna: HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2017;
- Analiza ekonomiczna: HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDAKTOWANE], czerwiec 2017;
- Analiza wpływu na budżet: HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności; [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2017;
- Analiza racjonalizacyjna: HyQvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDAKTOWANE], Kraków, czerwiec 2017;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926,
<p>Kod ATC</p>	<p>J06BA</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Normalna immunoglobulina ludzka (immunoglobulinum humanum normale)</p>
<p>Wnioskowane wskazanie</p>	<p>Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Leczenie substytucyjne należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.</p> <p>Leczenie substytucyjne Produkt leczniczy należy podawać podskórnie. W leczeniu substytucyjnym może zająć potrzeba ustalenia indywidualnej dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych.</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi 0,4–0,8 g/kg masy ciała na miesiąc. Odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia stacjonarnego waha się w przedziale od 2 do 4 tygodni. Stężenia minimalne należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawkowania w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych (> 6 g/l). Zaleca się, aby na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie. Skumulowaną dawkę miesięczną IG 10% należy podzielić na 1. tydzień, 2. tydzień, itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego HyQvia.</p> <p>Pacjenci lečení wcześniej immunoglobuliną podawaną dożylnie W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z immunoglobuliny podawanej dożylnie lub pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali immunoglobulinę dożylnie w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu immunoglobuliną dożylną. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie, wydłużenie odstępu między dawkami do 4 tygodni można osiągnąć poprzez podawanie dawek przeliczonych na te same równoważniki tygodniowe.</p> <p>Pacjenci lečení wcześniej immunoglobuliną podawaną podskórnie W przypadku pacjentów aktualnie leczonych immunoglobuliną podawaną podskórnie początkowa dawka produktu leczniczego HyQvia powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu podskórnym, ale może być dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami. Pierwszą infuzję produktu leczniczego HyQvia należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.</p> <p>Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) nie różni się od dawkowania dla dorosłych, ponieważ w każdym wskazaniu jest zależne od masy ciała i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej w wyżej wymienionym schorzeniu.</p>

Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Składnik IG 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. Rekombinowana hialuronidaza ludzka ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IG 10%. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza ludzkiego pochodzącego z co najmniej 1000 donacji. Rozkład podklas IgG jest ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki normalnej immunoglobuliny ludzkiej mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia IgG do prawidłowego zakresu. Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest rozpuszczalną, rekombinowaną postacią hialuronidazy ludzkiej, która modyfikuje przepuszczalność tkanki łącznej poprzez hydrolizę hialuronianu. Hialuronian jest polisacharydem występującym w macierzy międzykomórkowej w tkance łącznej i niektórych wyspecjalizowanych tkankach. Hialuronian jest rozkładany przez naturalnie występujące hialuronidazy i ma bardzo szybki obrót w tkance podskórnej. Jako substancja wspomagająca przepuszczalność, rekombinowana hialuronidaza ludzka przyspiesza rozkład hialuronianu, powodując tymczasowy wzrost przepuszczalności macierzy śródmiąższowej, co przyspiesza rozprowadzanie i wchłanianie oraz zwiększa biodostępność IG 10%. Naturalnie następująca szybka regeneracja hialuronianu prowadzi do całkowitego odtworzenia bariery śródmiąższowej w ciągu 24 do 48 godzin.

Zródło: ChPL HyQvia

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 16.05.2013 FDA: wrzesień 2014
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) z: <ul style="list-style-type: none"> • zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał; • hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), u których profilaktyczne leczenie antybiotykami jest nieskuteczne lub przeciwwskazane; • hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (ang. multiple myeloma, MM); • hipogammaglobulinemią u pacjentów w okresie przed przeszczepem i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT).
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Zródło: ChPL HyQvia

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Poniżej przedstawiono wcześniejsze stanowisko Agencji związane z oceną wnioskowanej interwencji. Poniższe stanowiska / opinie odnoszą się do leczenia PNO u pacjentów dorosłych. Stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego w populacji pediatrycznej (>18 r.ż.) nie było do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 154-158/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902, HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926., w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9), w ramach istniejącej grupy limitowej dla immunoglobulin i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku HyQvia do ceny najtańszych immunoglobulin znajdujących się na wykazie leków refundowanych lub zastosowania instrumentu podziału ryzyka. Program lekowy powinien zostać zmodyfikowany pod kątem włączenia do niego produktu leczniczego HyQvia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pierwotne niedobory odporności (PNO) to choroba rzadka. Umiarkowanej jakości z ww. powodu, dowody naukowe potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych zarówno dożylnie, jak i podskórnie w leczeniu PNO u pacjentów dorosłych. Obydwie formy podania immunoglobulin zapewniają ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania leku nad drugą, poza niewielką poprawą jakości życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Narodowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. Lek jest refundowany w części krajów europejskich, zazwyczaj o wyższym od Polski poziomie PKB per capita. Refundacja leków tej grupy w Polsce wiąże się z dużymi wydatkami płatnika publicznego.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2015 z dnia 14 grudnia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych HyQvia w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie pod warunkiem zrównania kosztów ocenianej terapii z innymi dostępnymi na rynku preparatami immunoglobulin.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego HyQvia we wskazaniu leczenia pierwotnych niedoborów odporności. Wnioskowana technologia, z uwagi na drogę podania i częstotliwość aplikacji, nie wymaga podawania w warunkach szpitalnych, gdyż pacjent po odpowiednim przeszkoleniu może sam sobie wykonywać iniekcje, co jednocześnie umożliwia mu normalne funkcjonowanie na polu zawodowym i prywatnym. Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie dowodów naukowych o średniej i niskiej jakości, wskazują na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem. Nadmienić należy, że z uwagi na rzadkość występowania choroby nie należy spodziewać się publikacji doniesień o wyższej jakości w tym wskazaniu. Jednocześnie wniosek wynikający z analizy klinicznej jest zgodny z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, które zalecają stosowanie preparatów immunoglobulin z równoczesnym wskazaniem na równoważność różnych produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet wykazały, że objęcie finansowaniem ocenianej technologii wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Choć wzrost wydatków publicznych prezentowany w analizach wnioskodawcy nie wydaje się wysoki, to należy mieć na uwadze ograniczenia jakim podlegają prezentowane wyniki. Istotną niepewność związaną jest z oszacowaniem populacji, która docelowo stosowałaby oceniany lek, ponieważ założenia dotyczące przejęcia rynku wydają się nie mieć przełożenia na rzeczywistość ze względu na drogę podania preferowaną przez pacjentów i lekarzy. W związku z powyższym należy wprowadzić instrument dzielenia ryzyka, dzięki któremu koszty stosowania wnioskowanej terapii byłyby zbliżone do kosztów stosowania terapii alternatywnych i zmniejszałyby ryzyko płatnika związane z refundacją tej technologii medycznej. Jednocześnie należy zmodyfikować proponowany program lekowy w taki sposób, aby jego zapisy odnosiły się wprost do zastosowania preparatu zawierającego normalną immunoglobulinę ludzką oraz rekombinowaną hialuronidazę ludzką.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872 – PLN HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889 – PLN HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896 – PLN HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902 – PLN HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiołka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926 – PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie pierwotnych zaburzeń odporności - według definicji WHO (World Health Organization na podstawie klasyfikacji IUIS: Frontiers in Immunology, 2011; 2: 54); wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności; stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6) jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii substytucyjnej. <p>Kwalifikacja do programu przeprowadzana jest przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej, a w uzasadnionych przypadkach trudnych klinicznie, po zasięgnięciu opinii konsultanta wojewódzkiego lub konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

ICD-10:

- D80 (niedobory odporności z przewagą defektu odporności humoralnej), w tym:
 - D80.0 (dziedziczna hipogammaglobulinemia),
 - D80.1 (nierodzinna hipogammaglobulinemia),
 - D80.3 (wybiórczy niedobór podklas immunoglobulin G (IgG)),
 - D80.4 (wybiórczy niedobór immunoglobulin M (IgM)),
 - D80.5 (niedobór odporności ze zwiększonym stężeniem immunoglobulin M (IgM)),
 - D80.6 (niedobór przeciwciał ze stężeniem immunoglobulin zbliżonym do normy lub z hyperimmunoglobulinemią),
 - D80.8 (inne niedobory odporności z przewagą defektów przeciwciał),
 - D80.9 (niedobór odporności z przeważającym defektem przeciwciał, nieokreślony),
- D81.9 (złożone niedobory odporności, nieokreślone),
- D82 (niedobór odporności skojarzony z innymi poważnymi wadami), w tym:
 - D82.0 (zespół Wiskotta-Aldricha),
 - D82.1 (zespół D i George'a),
 - D82.3 (niedobór odporności towarzyszący dziedzicznej wadliwej odpowiedzi na zakażenie wirusem Epsteina-Barr),
 - D82.9 (niedobór odporności skojarzony z poważnymi wadami, nieokreślony),
- D83 (pospolity zmienny niedobór odporności), w tym:
 - D83.0 (pospolity zmienny niedobór odporności z przewagą zaburzeń funkcji lub liczności komórek B),
 - D83.1 (pospolity zmienny niedobór odporności z przewagą zaburzeń dotyczących immunoregulacyjnych komórek T),
 - D83.8 (inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe),
 - D83.9 (pospolity zmienny niedobór odporności, nieokreślony),
- D89.9 (zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów, nieokreślone).

Niedobory odporności - stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Niedobory odporności stanowią szeroką grupę zaburzeń układu immunologicznego charakteryzującą się zmniejszoną zdolnością lub brakiem obrony organizmu przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Objawiają się one nawracającymi, opornymi na długotrwałą terapię zakażeniami (bakterie, wirusy, grzyby, inwazje pasożytnicze). Zakażenia występujące w przebiegu choroby często są wywoływane przez drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności nie są drobnoustrojami chorobotwórczymi wywołując tzw. zakażenia oportunistyczne. W PNO fenotypowo obserwuje się często nie tylko zwiększoną skłonność do zakażeń, ale inne współwystępujące problemy zdrowotne, np. zjawiska alergiczne, autoimmunizacyjne, ziarniniaki, nowotwory, zaburzenia endokrynologiczne, naczynioruchowe, mikroangiopatie, limfadenopatie, hepatosplenomegalię, różne cytopenie (najczęściej małopłytkowość i neutropenię), wady serca, problemy z płodnością, choroby płuc i przewodu pokarmowego (np. zespół jelita nadwrażliwego).

Pierwotne niedobory odporności (wrodzone) – heterogenna grupa ok. 300 schorzeń układu immunologicznego o podłożu genetycznym, która najczęściej powoduje przewlekłe i często zagrażające życiu zakażenia [Raport PNO 2017]

Podział PNO

- Niedobory z dominującymi zaburzeniami produkcji przeciwciał,
- Złożone niedobory dotyczące limfocytów T i B, niekiedy komórek NK,
- Inne dobrze zdefiniowane zespoły niedoboru odporności,
- Choroby związane z zaburzoną immunoregulacją,

- Wrodzone defekty liczby i/lub funkcji fagocytów,
- Defekty odporności wrodzonej (głównie dotyczące białek sygnałowych),
- Defekty odporności wrodzonej (głównie dotyczące białek sygnałowych),
- Niedobory związane z układem dopełniacza.

[Źródło: Raport PNO 2017]

Obraz kliniczny

Częste, przewlekłe i nawracające zakażenia lub (rzadziej) objawy autoimmunizacji. Zakażenia mają ciężki, niejednokrotnie nietypowy i długotrwały przebieg, są oporne na antybiotykoterapię. Bywają wywołane przez drobnoustroje, które u zdrowych osób rzadko wywołują zakażenie, np. *Mycobacterium avium*, *Cryptosporidium parvum*, CMV, *Candida albicans*. Dla niedoborów odporności humoralnej charakterystyczne są nawracające zakażenia dróg oddechowych i zatok przynosowych wywołane przez bakterie otoczkowe (np. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). Rozpoznanie często utrudniają fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych. Często występują reakcje alergiczne na antybiotyki i alergeny pokarmowe.

[Źródło: Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17.>; data dostępu 01.12.2017 r.]

Epidemiologia

Podstawowym i niemal jedynym źródłem danych o zachorowalności na PNO w Europie są rejestry pacjenckie, prowadzone na poziomie narodowym i międzynarodowym. Informacje o chorobowości na PNO, gromadzone są w europejskiej bazie stworzonej przez The European Society for Immunodeficiencies (ESID), która opiera się na danych z rejestrów narodowych oraz na danych ze współpracujących ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu PNO. W tej chwili do ESID raportuje 159 ośrodków europejskich, w tym trzy polskie. Zachorowalność na PNO jest bardzo zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi krajami, co wynika m.in. z różnej kompletności danych oraz niskiej świadomości choroby, przekładającej się na poziomy rozpoznawalności. Współczynnik chorobowości dla Polski wynosi 1,44/100 tys. mieszkańców. Jedną z wyższych wartości, osiągnęła Francja: 6,16/100 tys. co może wynikać z faktu, iż Francja posiada największy rejestr pacjentów z Pierwotnymi Niedoborami Odporności wśród krajów Europy, opierający się na danych zebranych ze wszystkich uniwersyteckich szpitali klinicznych oraz ok. 30 laboratoriów immunologicznych.

Według rejestru ESID, liczba chorych na Pierwotne Niedobory Odporności w 2014 r. wyniosła 19 366 osób w Europie (dane z 126 rejestrów chorych), w tym 690 polskich pacjentów (3 ośrodki raportujące). Liczby te obejmują jedynie przypadki zarejestrowane (zdiagnozowane) w wybranych ośrodkach, w związku z powyższym (nie tylko dla Polski) są istotnie zaniżone. Liczba zdiagnozowanych chorych z PNO w Polsce nie przekracza 5 tysięcy. Przypuszcza się, że 70-80% chorych na PNO pozostaje niezdiagnozowanych i nie trafia do statystyk pacjentów. Korzystając z danych Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności oraz zakładając, że 80% chorych nadal jest niezdiagnozowanych, można oszacować, iż do 2014 r. rzeczywista liczba chorych na Pierwotne Niedobory Odporności wyniosła ponad 20 tys. osób, z czego liczba zdiagnozowanych przypadków wyniosła 4 099.

Zapadalność na Pierwotne Niedobory Odporności dla populacji europejskiej, szacowana jest od 1,4 – 10,1/ 100 tys. żywych urodzeń w ciągu roku. Minimalna zapadalność na PNO w Europie szacowana jest między 0,025 – 0,03 / 100 tys. nowych przypadków w ciągu roku, a jej stosunkowo niska wartość może wynikać między innymi z niedoszacowania danych epidemiologicznych.

Zachorowalność na PNO jest zróżnicowana pomiędzy płciami i grupami wiekowymi. Choroba rozpoznawana jest częściej w grupie mężczyzn, co spowodowane jest faktem, iż niektóre rodzaje PNO występują wyłącznie lub niemal wyłącznie w tej grupie. Według danych Jeffrey Model Foundation, 57% Pierwotnych Niedoborów Odporności rozpoznawanych jest wśród mężczyzn, natomiast 43% w populacji kobiet. Grupą wiekową, w której PNO rozpoznawane są najczęściej jest grupa 5-19 lat (38%). Udział rozpoznań Pierwotnych Niedoborów Odporności wśród pacjentów poniżej 1. roku życia wynosi zaledwie 5%. Co ciekawe, 22% PNO rozpoznawanych jest dopiero powyżej 40 roku życia, mimo że są to choroby wrodzone o podłożu genetycznym.

[Źródło: Raport PNO 2017]

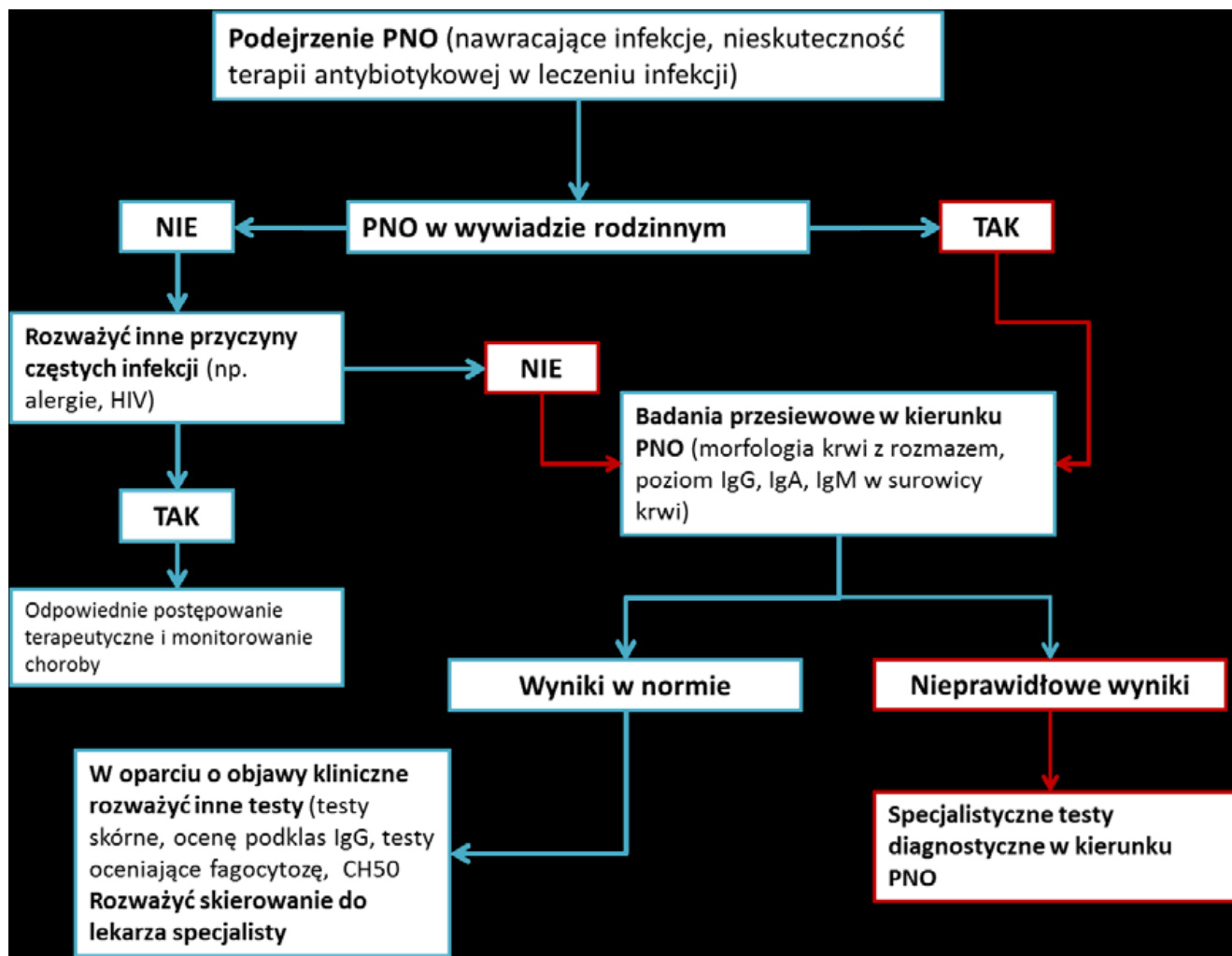
Diagnostyka

Niedobór odporności podejrzewaj u każdej osoby, u której dochodzi do nawracających lub ciężkich zakażeń wirusowych i/lub bakteryjnych albo zakażeń patogenami oportunistycznymi. Wykonaj badania oceniające

poszczególne składowe odpowiedzi immunologicznej – najpierw przesiewowe, a następnie bardziej specjalistyczne.

- Ocena odpowiedzi humoralnej
 - Badania przesiewowe: stężenie immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) w surowicy, miano przeciwciał swoistych (skierowanych przeciwko antygenom szczepionek podanych w dzieciństwie), ocena miana swoistych przeciwciał w odpowiedzi na szczepienia przypominające, określenie liczby limfocytów B metodą cytometrii przepływowej.
 - Badania zaawansowane: określenie subpopulacji limfocytów B metodą cytometrii przepływowej, synteza immunoglobulin *in vitro* w odpowiedzi na mitogeny, CD40 i cytokiny, ocena miana swoistych przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie ϕ X174.
- Ocena odpowiedzi komórkowej
 - Badania przesiewowe: morfologia krwi obwodowej z rozmazem – ocena odsetka limfocytów i pozostałych leukocytów, określenie liczby (subpopulacji) limfocytów T i komórek NK metodą cytometrii przepływowej, testy skórne – badanie opóźnionej nadwrażliwości skórnej (próby odpowiedzi na podanie śródskórne antygeny; np. BCG, PPD), badania radiologiczne grasicy, badanie zdolności spontanicznej cytotoksyczności komórek NK.
 - Badania zaawansowane: określenie subpopulacji limfocytów T metodą cytometrii przepływowej, badanie zdolności cytotoksycznych limfocytów T, badania enzymatyczne (deaminaza adenozyliny, fosforylaza nukleozydów purynowych), badanie odpowiedzi proliferacyjnej *in vitro* na stymulację mitogenem lub antygenem, badanie *in vitro* syntezy i wydzielania cytokin oraz ekspresji markerów powierzchniowych w odpowiedzi na stymulację mitogenem lub antygenem, badanie fosforylacji białek cytoplazmatycznych po stymulacji mitogenem, badanie metodą FISH w kierunku delekcji 22q11 i 10p11.
- Ocena czynności komórek fagocytujących
 - Badania przesiewowe: morfologia krwi obwodowej z rozmazem, ocena morfologii neutrofilów w standardowym barwieniu, test redukcji NBT, ocena obecności cząsteczek adhezyjnych metodą cytometrii przepływowej.
 - Badania zaawansowane: chemiluminescencja (służy do oceny aktywności procesów oksydacyjnych w komórkach fagocytujących), badania chemotaksji i fagocytozy metodą cytometrii przepływowej, badania cytochemiczne – aktywność peroksydazy granulocytów, dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu, badanie zdolności zabijania bakterii lub grzybów, biopsja szpiku kostnego – ocena ilościowa i morfologiczna linii mielopoetycznej.
- Ocena układu dopełniacza
 - Badania przesiewowe: badanie całkowitej aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50), badanie aktywności hemolitycznej alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza (AH50).
 - Badania zaawansowane: stężenie lub aktywność poszczególnych składowych dopełniacza, aktywność chemotaktyczna produktów trawienia składowych dopełniacza.

[Źródło: Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17.>; data dostępu 01.12.2017 r.]



Rysunek 1. Schemat postępowania w przypadku podejrzenia Pierwotnych Niedoborów Odporności [źródło: Raport PNO 2017]

Leczenie

1. Unikanie sytuacji sprzyjających zakażeniu.
2. Usunięcie przyczyny wtórnego niedoboru odporności.
3. Leczenie substytucyjne dożylnymi preparatami immunoglobulin (IVIg): w niedoborach odporności przebiegających z hipo- lub agammaglobulinemią. Okres półtrwania IgG wynosi ~21 dni, dlatego zaleca się podawanie IVIg co 21–28 dni, tak aby uzyskać ochronne stężenie IgG (≥ 500 mg/dl). U chorych z agammaglobulinemią lub ciężką hipogammaglobulinemią IgG (< 200 mg/dl) rozważ podanie dawki nasycającej 1 g/kg. Ochronne stężenie IgG udaje się uzyskać u większości chorych otrzymujących IVIg 300–600 mg/kg co 3 tyg. lub 400–800 mg/kg co 4 tyg. Istnieją duże różnice indywidualne pomiędzy chorymi pod względem wielkości dawki wymaganej do utrzymania zabezpieczającego miana IgG i uzyskania poprawy klinicznej. Immunoglobuliny do podawania s.c./i.m. (SCiG – Subcuvia, Gammanorm, Hizentra, HyQvia) – zwykle 1 ×/tydz. aż do momentu uzyskania ochronnego stężenia IgG, następnie w mniejszych dawkach podtrzymujących.
4. Antybiotykoterapia profilaktyczna: amoksycylina (500 mg/d lub 250–500 mg 2 × dz.) lub kotrimoksazol (160 mg trimetoprimu 1 × dz. lub 80–160 mg 2 × dz.), albo azytromycyna 500 mg 1 ×/tydz. Jeśli te leki okazują się nieskuteczne → klarytromycyna 500 mg/d lub amoksycylina z klawulanianem 875 mg lub 1000 mg 1 × dz. Wskazania: ciężka lub umiarkowana hipogammaglobulinemia, jeśli sama substytucja IgG nie zapobiega częstym zakażeniom; ciężki niedobór IgA lub podklas IgG przebiegający z częstymi zakażeniami; profilaktykę zakażenia *Pneumocystis jirovecii* zaleca się u chorych na ciężki złożony niedobór odporności (SCID) oraz u chorych poddanych intensywnemu leczeniu immunosupresyjnemu.

5. Czynniki wzrostu G-CSF i GM-CSF: stosuje się w neutropeniach. Mogą przyspieszyć ustąpienie neutropenii o różnej etiologii (z ciężką wrodzoną neutropenią, cykliczną neutropenią i AIDS włącznie) oraz zmniejszyć ciężkość i skrócić czas trwania zakażenia. W trakcie leczenia przeciwnowotworowego rozważ u chorych z neutropenią w złym stanie ogólnym, u których istnieje duże ryzyko powikłań infekcyjnych, szczególnie jeśli wcześniej leczenie przeciwnowotworowe powikłane było zakażeniami lub wystąpieniem gorączki neutropenicznej. Preparaty G-CSF: filgrastym (Accofil, Grastofil, Neupogen, Nivestim, Tevagrastim, Zarzio) 3,45–11,5 µg/kg/d s.c., lenograstym, GM-CSF 300 µg/d.
6. IFN-α i IFN-γ: we wrodzonych niedoborach odporności humoralnej (np. CVID), w defektach komórek fagocytujących (np. przewlekła choroba ziarniniakowa).
7. allo-HCT: w niektórych niedoborach pierwotnych.
8. Szczepienia chorych z niedoborem odporności.
9. Przetoczenia komórkowych składników krwi: u chorych z upośledzeniem odporności komórkowej przetaczaj wyłącznie napromieniane (w celu zmniejszenia liczby limfocytów) koncentraty krwinek czerwonych lub krwinek płytkowych i od dawców CMV-ujemnych.
10. Postępowanie w gorączce neutropenicznej.
11. Postępowanie w asplonii: w związku z dużym ryzykiem gwałtownie przebiegających zakażeń bakteryjnych obarczonych dużą śmiertelnością wskazane są szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* typu b, *N. meningitidis*) oraz co roku przeciwko grypie. W przypadku planowej splenektomii szczepienie należy wykonać najpóźniej 2 tyg. przed zabiegiem, a jeśli nie jest to możliwe, to w krótkim czasie po zabiegu. W razie wystąpienia gorączki lub dreszczy (objawy ostrzegawcze) osoba z asplenią powinna niezwłocznie przyjąć pierwszą dawkę noszonego przy sobie antybiotyku (amoksycyliny z klawulanianem, cefuroksymu, lewofloksacyny lub moksyflokscyny) i zgłosić się do lekarza; następnie należy niezwłocznie zastosować antybiotykoterapię empiryczną o szerokim spektrum (np. ceftriakson lub cefotaksym w skojarzeniu z wankomycyną).

[Źródło: Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17.>; data dostępu 01.12.2017 r.]

Rokowanie

Roczne prawdopodobieństwo przeżycia wśród europejskich pacjentów z PNO w 2014 r. wynosiło 99,37%.

[Źródło: AOTMiT-BOR-4351-1/2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów w wieku ≤18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z wnioskowanym rozpoznaniem.

	2012	2013	2014	2015	2016
Płeć męska	2 724	2 463	2 421	2 487	2 317
Płeć żeńska	1967	1719	1609	1643	1510
Razem	4691	4182	4 030	4 130	3 827

Dane ekspertów

Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg. ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Dr n. med. Magdalena Strach - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	„Ok. 1300 (tylko województwa małopolskie, podkarpackie, świętokrzyskie)”	„Ok 500 (województwo małopolskie)”
Prof. dr hab. Jacek Witkowski - Prezes Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej	„20 000”	„1500”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 4 grudnia 2017 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dla pierwotnych niedoborów odporności:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDK),
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI),
- European Federation of Immunological Societies (EFIS),
- European Society for Immunodeficiencies (ESID),
- Clinical Immunology Society (CIS),
- The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 5 rekomendacji klinicznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) USA, 2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. • Terapia substytucyjna za pomocą Ig powinna odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa. • Dożylna i podskórna podanie immunoglobulin jest uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom. • Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od preferencji pacjenta, indywidualnych predyspozycji pacjenta i współistniejących schorzeń. • Wady IVIg: zwiększone ryzyko wystąpienia nagłych zdarzeń niepożądanych; „efekt odstawienia”. • Zalety SCIg: niewymagany dostęp żylny; możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych; większa satysfakcja z leczenia; mniejsza absencja w szkole / pracy; lepsza jakość życia pacjenta i rodziny; redukcja kosztów leczenia – zmniejszenie kosztów leczenia szpitalnego; prawdopodobny brak wpływu na czynność nerek. • Wady SCIg: większa częstotliwość wkluc. • Zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym i u bardzo małych dzieci. • Wskazuje się na korzyść kliniczną z zamiany terapii IVIg na SCIg, u osób, u których podczas terapii IVIg utrzymywało się suboptymalne stężenie Ig w osoczu. U takich osób terapia SCIg daje możliwość osiągnięcia wyższych stężeń Ig przy mniejszych dawkach Ig. Autorzy podkreślają przy tym, że redukcowanie dawki Ig powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności. • W przypadku terapii IVIg u niektórych pacjentów w ostatnim tygodniu przed kolejną infuzją może wystąpić „efekt odstawienia” wynikający z obniżenia stężenia Ig i objawiający się obniżeniem nastroju i symptomami infekcji. Efekt ten jest ograniczony w przypadku terapii SCIg, podczas której stężenie Ig pozostaje na stałym poziomie. • Przy wyborze miejsca terapii należy uwzględnić charakterystykę kliniczną pacjenta. • Stosowanie SCIg ze względu na możliwość podania w domu może wiązać się z poprawą jakości życia pacjentów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig. • Minimalne stężenie Ig u dzieci oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić 5 g/l. • Część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkluć. • Częstotliwość monitorowania dzieci otrzymujących Ig powinna być większa niż u dorosłych. • Zaleca się regularne dostosowywanie dawki Ig do aktualnej masy ciała dziecka. • Autorzy wytycznych zwrócili uwagę na możliwość leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSClg). <u>Takie połączenie pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca).</u>
<p>Immune Deficiency Foundation (IDF) USA, 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. • Podawanie Ig powinno zostać rozpoczęte w momencie rozpoznania schorzenia wymagającego substytucji Ig i w większości przypadków kontynuowane jest do końca życia. • Diagnostyka i terapia substytucyjna za pomocą Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa. • Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od indywidualnych predyspozycji pacjenta i współistniejących schorzeń oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. • Zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg. • W przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych należy rozważyć zamianę produktu leczniczego na inny lub wybór alternatywnej drogi podania. • Przy wyborze miejsca terapii należy uwzględnić ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. • Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig. • <u>U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana nad IVIg z uwagi na utrudniony dostęp żylny u bardzo małych dzieci.</u> • Zaleca się regularne dostosowywanie dawki Ig do aktualnej masy ciała dziecka.
<p>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Niemcy, 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje, także przy niedoborze podklasy IgG z podatnością na infekcje. • Dożylnie i podskórne podanie immunoglobulin jest uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom. • Domięśniowe podanie immunoglobulin (IMIg) nie jest rekomendowane. • Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig o tej samej drodze podania należy traktować jako równoważne. • Stosowanie SCIg w warunkach domowych należy uważać za równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z podaniem IVIg pod nadzorem lekarza. • Przy wyborze miejsca terapii należy uwzględnić ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz możliwość wykonania i kontroli procesu podania IgG w warunkach domowych. • Terapia w warunkach domowych rekomendowana jest pacjentom stosującym się do zaleceń, którzy przeszli szczegółowe szkolenie oraz dobrze współpracują z lekarzami nadzorującymi leczenie. • Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig. • Minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić: 4 g/l (IVIg) i 7 g/l (SCIg).
<p>Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products (CBS) Kanada, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. • Podawanie Ig powinno zostać rozpoczęte w momencie rozpoznania schorzenia wymagającego substytucji Ig i w większości przypadków kontynuowane jest do końca życia. • Terapia substytucyjna za pomocą Ig powinna odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa. • Dożylnie i podskórne podanie immunoglobulin jest uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom. Domięśniowe podanie immunoglobulin (IMIg) nie jest rekomendowane. • Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od preferencji pacjenta. • Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig o tej samej drodze podania należy traktować jako równoważne. • Jeżeli stosowany produkt jest dobrze tolerowany pacjenci zazwyczaj nie są skłonni do jego zmiany. • W przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych należy rozważyć zamianę produktu leczniczego na inny lub wybór alternatywnej drogi podania. • Wystąpienie niepożądanych reakcji po podaniu danego produktu leczniczego nie wyklucza dobrej tolerancji w przypadku ponownego zastosowania go w przyszłości. • Pacjenci z niedoborem IgA i przeciwciałami anty IgA, u których wystąpiła poważna reakcja po podaniu IVIg, powinni otrzymywać produkty o jak najmniejszej zawartości IgA. • Stosowanie SCIg ze względu na możliwość podania w domu może wiązać się z poprawą jakości życia pacjentów. • Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig. • Minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić 7 g/l (SCIg).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczność przynajmniej corocznej konsultacji specjalistycznej w celu kontroli przebiegu choroby. • <u>U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana nad IVIg z uwagi na poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole.</u>
<p>UK Primary Immunodeficiency Network (UK-PIN) Wielka Brytania 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. • Diagnostyka i terapia substytucyjna za pomocą Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa. • Dożylnie i podskórne podanie immunoglobulin jest uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom. • Domięśniowe podanie immunoglobulin (IMIg) nie jest rekomendowane. • Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od preferencji pacjenta. • Przy wyborze miejsca terapii należy uwzględnić preferencje pacjenta. • Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig.
<p>Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group (APIIEG) Azja, 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. • W przypadku niedoboru podklasy IgG z podatnością na infekcje dostępne doniesienia naukowe są niejednoznaczne. • Podawanie Ig powinno zostać rozpoczęte w momencie rozpoznania schorzenia wymagającego substytucji Ig i w większości przypadków kontynuowane jest do końca życia. • Terapia substytucyjna za pomocą Ig powinna odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa. • Dożylnie i podskórne podanie immunoglobulin jest uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom. Profil bezpieczeństwa IVIg i SCIg jest zbliżony. • Domięśniowe podanie immunoglobulin (IMIg) nie jest rekomendowane. • Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od dostępności produktów leczniczych, preferencji pacjenta, indywidualnych predyspozycji pacjenta i współistniejących schorzeń, kosztów leczenia, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. • Zalety IVIg: rzadsze infuzje (co 3–4 tyg.); szybkie podniesienie stężenia IgG w surowicy; • Wady IVIg: zwykle konieczna wizyta w placówce medycznej; wymagany dostęp żylny; zwiększone ryzyko wystąpienia nagłych zdarzeń niepożądanych; • Zalety SCIg: niewymagany dostęp żylny; możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych; niskie ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych; lepsza jakość życia pacjenta i rodziny; redukcja kosztów leczenia – zmniejszenie kosztów leczenia szpitalnego; • Wady SCIg: częstość dawkowania zależy od wielkości i objętości pojedynczej dawki, którą pacjent toleruje; opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny w miejscu podania; konieczność stosowania pomp infuzyjnych. • Zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym. • W przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych należy rozważyć zamianę produktu leczniczego na inny lub wybór alternatywnej drogi podania. • Terapia w warunkach domowych rekomendowana jest pacjentom stosującym się do zaleceń, którzy przeszli szczegółowe szkolenie oraz dobrze współpracują z lekarzami nadzorującymi leczenie. • Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig, zaleca się odbywanie regularnych wizyt lekarskich co 3–6 miesięcy. • U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana nad IVIg z uwagi na zmniejszenie częstości przeprowadzania procedur. • Zaleca się regularne dostosowywanie dawki Ig do aktualnej masy ciała dziecka. • Minimalne stężenie Ig u dzieci oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić 5 g/l.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają terapię substytucyjną za pomocą Ig u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. Część wytycznych wskazuje, że zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym (AAAAI 2016, IDF 2015, APIIEG 2009), u bardzo małych dzieci (IDF 2015, AAAAI 2016) oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg (IDF 2015). Dodatkowo, w dokumencie AAAAI 2016 wskazano na korzyść kliniczną terapii IVIg względem SCIg, u osób, u których podczas terapii IVIg utrzymywało się suboptymalne stężenie Ig w osoczu (u tych osób terapia SCIg daje możliwość osiągnięcia wyższych stężeń Ig przy mniejszych dawkach preparatu Ig). W amerykańskich wytycznych AAAAI 2016 zwrócono uwagę na występowanie „efektu odstawienia” w przypadku terapii IVIg, który może pojawić się u niektórych pacjentów w ostatnim tygodniu przed kolejną infuzją. Efekt ten może wynikać z obniżenia stężenia Ig, co objawia się obniżeniem nastroju i symptomami infekcji. W przypadku terapii SCIg efekt ten jest ograniczony, ponieważ stężenie Ig pozostaje na stałym poziomie. Z drugiej strony wytyczne wskazują również na wady SCIg. Podkreśla się między innymi, że częstość dawkowania zależy od wielkości i objętości pojedynczej dawki,

którą pacjent toleruje, a w miejscu podania może pojawić się opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny. Ograniczeniem jest również konieczność stosowania pomp infuzyjnych oraz większa częstotliwość wkłuć.

Większość zaleceń odnalezionych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczyła populacji ogólnej chorych na PNO i jedynie w kilku dokumentach wyodrębniono zalecenia odnoszące się do stosowania Ig w populacji pediatrycznej. U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana nad IVIg z uwagi na zmniejszenie częstości przeprowadzania procedur, poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole, utrudniony dostęp żylny u bardzo małych dzieci. Z drugiej strony, jak podkreślają autorzy wytycznych AAAI 2016, część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkłuć.

W najnowszych wytycznych amerykańskich AAAI 2016 odniesiono się do możliwości leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSCIg). Takie połączenie pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi. Decyzją Prezesa AOTMiT w niniejszej analizie uwzględniono 2 opinie, które przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych.

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. Jacek Witkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„IVIG”	„IVIg, SCIg, fSCIg (dorośli)”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-	-
Technologia najskuteczniejsza stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„W zakresie preparatów podskórnych konieczność podawania leku co tydzień lub co dwa tygodnie, w przypadku ocenianej technologii istnieje możliwość podania całej miesięcznej dawki immunoglobulin jednorazowo. W przypadku preparatów dożylnych – konieczność hospitalizacji w trybie 1 dnia co miesiąc”	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania przedstawiono w tabeli poniżej (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105).

Tabela 10. Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	WDŚ	Odpłatność	
Immunoglobulinum humanum	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990836055	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny	
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990836062		3240,00	3402,00	3402,00	0,00	bezpłatny	
	Flebogamma DIF, roztwór doinfuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990836079		810,00	850,50	850,50	0,00	bezpłatny	
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990797868		810,00	850,50	850,50	0,00	bezpłatny	
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990797875		1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny	
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	5909990797882		3240,00	3402,00	3402,00	0,00	bezpłatny	
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990797899		405,00	425,25	425,25	0,00	bezpłatny	
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990869572	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	410,40	430,92	430,92	0,00	bezpłatny	
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990869657		820,80	861,84	861,84	0,00	bezpłatny	
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990869541		205,20	215,46	215,46	0,00	bezpłatny	
	Immunoglobulinum humanum	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990725793	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2052,00	2154,60	2154,60	0,00	bezpłatny
		Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990725809		4104,00	4309,20	4309,20	0,00	bezpłatny
		Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990725823		513,00	538,65	538,65	0,00	bezpłatny
		Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990725786		1026,00	1077,30	1077,30	0,00	bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909991292898	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	410,40	430,92	430,92	0,00	bezpłatny	
	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 20 ml	5909991292874		820,80	861,84	861,84	0,00	bezpłatny	
	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 40 ml	5909991292904		1641,60	1723,68	1723,68	0,00	bezpłatny	
	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991292881		205,20	215,46	215,46	0,00	bezpłatny	
	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990729883		338,58	355,51	355,51	0,00	bezpłatny	
	Immunoglobulinum humanum normale	Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909990425143	1066.0, Immunoglobulinum humanum	205,20	215,46	215,46	0,00	bezpłatny
		Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	5909990425174		2052,00	2154,60	2154,60	0,00	bezpłatny
		Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	5909990425181		4104,00	4309,20	4309,20	0,00	bezpłatny
		Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	5909990425150		513,00	538,65	538,65	0,00	bezpłatny
		Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	5909990782208		6156,00	6463,80	6463,80	0,00	bezpłatny
		Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	5909990425167		1026,00	1077,30	1077,30	0,00	bezpłatny
		Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 100 ml	5909991268480		1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny

	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 200 ml	5909991268473		3240,00	3402,00	3402,00	0,00	bezpłatny
	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 300 ml	5909991268459		4860,00	5103,00	5103,00	0,00	bezpłatny
	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 50 ml	5909991268497		810,00	850,50	850,50	0,00	bezpłatny
	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 60 ml	5909991268503		972,00	1020,60	1020,60	0,00	bezpłatny
	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909991268466		162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	5909991268510		405,00	425,25	425,25	0,00	bezpłatny
	Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml	10 ml	5909990420490	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	367,20	385,56	344,74	0,00	bezpłatny
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny	5909990756216	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1150,20	1207,71	1077,30	0,00	bezpłatny
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875		793,80	833,49	833,49	0,00	bezpłatny
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 20 ml	5909990049868		158,76	166,70	166,70	0,00	bezpłatny
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882		1587,60	1666,98	1666,98	0,00	bezpłatny
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851		396,90	416,75	416,75	0,00	bezpłatny
	Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909991138998		810,00	850,50	850,50	0,00	bezpłatny
	Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 200 ml	5909991139001		1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny
	Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991138981		405,00	425,25	425,25	0,00	bezpłatny
	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	1 but.po 200 ml	5909990762712		2007,12	2107,48	2107,48	0,00	bezpłatny
	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	1 but.po 50 ml	5909990762514		501,78	526,87	526,87	0,00	bezpłatny
	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	1 but.po 100 ml	5909990762613		1003,56	1053,74	1053,74	0,00	bezpłatny
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 100 ml	5909990763887		2007,12	2107,48	2107,48	0,00	bezpłatny
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 20 ml	5909990763863		401,43	421,50	421,50	0,00	bezpłatny
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909990763894		4014,23	4214,94	4214,94	0,00	bezpłatny
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 50 ml	5909990763870	1003,56	1053,74	1053,74	0,00	bezpłatny		

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDS – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy;

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórnie (SCIg),</p> <p>Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg)</p>	<p>„(...) Standardem postępowania terapeutycznego w przypadku chorych z PNO, związanym z niedoborem lub dysfunkcją IgG, jest terapia substytucyjna, która polega na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów przeciwciał naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej.</p> <p>W lecznictwie znajdują się produkty immunoglobulin przeznaczone do podawania dożylnego (IVIg), podskórnego (SCIg) oraz domięśniowego (IMiG). Wytoczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie dożylną oraz podskórnej drogi podania, natomiast preparaty IMiG nie są aktualnie zalecane, z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Wybór pomiędzy IVIg a SCiG uzależniony jest od decyzji lekarza. Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Preparaty IVIg oraz SCiG finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejących PL, zarówno w populacji osób dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych. Obecnie w obu populacjach około 70% pacjentów leczonych jest za pomocą IVIg, aczkolwiek wyniki badań klinicznych wskazują, że pacjenci zwykle preferują terapię SCiG, głównie z uwagi na możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych. Chorzy kwalifikujący się do tego rodzaju terapii nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku.</p> <p>Zgodnie z ChPL produkt HyQvia podawany jest drogą podskórną i może być stosowany w ramach leczenia domowego, jest on obecnie finansowany w ramach PL wyłącznie w populacji osób dorosłych z PNO. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji, odnośnie finansowania preparatu HyQvia w leczeniu dzieci z PNO w ramach PL, będzie on stanowił alternatywę dla obecnie refundowanych SCiG i IVIg w ramach, a zatem zarówno SCiG, jak i IVIg stanowiąc będą komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci pediatryczni do ukończenia 18 r.ż. z PNO wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (IgG). W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził całościową ocenę wszystkich dostępnych dowodów naukowych z uwzględnieniem badań rekrutujących chorych bez względu na wiek.		-
Interwencja	Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg), zgodnie z rejestracyjnym schematem dawkowania.		-
Komparatory	Immunoglobulina ludzka normalna podawana: <ul style="list-style-type: none"> podskórnie (SClg) niezależnie od miejsca infuzji (szpital/dom) w ramach programu lekowego, dożylnie (IVlg) w warunkach szpitalnych w ramach programu lekowego. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania, w których więcej niż 10% populacji stosowało IVlg w warunkach domowych, 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Infekcje, stężenie IgG we krwi pacjenta (analizowany w miarę dostępności danych, łącznie z dawką IgG), jakość życia, satisfakcja z leczenia, hospitalizacje, nieobecność w szkole/pracy, zdarzenia niepożądane. 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których porównywano IgG podawane tą samą drogą podania, pod nadzorem personelu medycznego i w warunkach domowych, opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego), 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, nierandomizowane badania kliniczne typu BAS, w których przedstawiono dane dla porównania okresów różniących się rodzajem podawanej IgG lub drogi podania IgG. badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub wiarygodnych rejestrów z badań, a w przypadku badań dla fSClg również w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych. 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku badań dla SClg oraz IVlg publikacje w postaci abstraktów. 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE), Biomed Central (przez PubMed), na stronach towarzystw naukowych (BSI, EAACI, FOCiS, AAAAI, AAI, ACAAI, IDF), w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), na stronach internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA) oraz w bazie Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 07.03.2017 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews) z zastosowaniem haseł określających problem zdrowotny, interwencję oraz komparator. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.11.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 30 badań pierwotnych (55 publikacji):

- fSClg vs IVlg: 2 badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS),
- SClg vs IVlg: 2 badania RCT typu cross-over, 3 nierandomizowane badania kliniczne, 1 badanie oceniające skuteczność praktyczną SClg i IVlg, 22 badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS).

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca nie zidentyfikował wiarygodnych opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fSClg w leczeniu pacjentów z PNO. Przedstawił natomiast 4 opracowania wtórne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii zastępczej IVlg i SClg w leczeniu PNO. Szczegółowa charakterystyka opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „6. WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH”.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych* badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
fSClg vs IVlg			
Wasserman 2012 (badanie główne) <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare Corporation	Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; Liczba ramion: 1; Typ badania: prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; Randomizacja: brak; Zaślepienie: brak; Okres interwencji: 91 dni (IVlg) i 366 dni (fSClg); Typ hipotezy: brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku ≥ 2 lat; PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; terapia IgG przez ≥ 3 mies. w dawce ≥ 300 mg/kg/mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Bd <u>Liczebność grup:</u> ✓ Dzieci (2 do <18 lat): 26 ✓ Dorośli (≥ 18 lat): 63 ✓ fSClg: 83 ✓ IVlg: 87	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • częstość infekcji (ogólna i częstość SBI) <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • nieobecność w szkole/pracy, • liczba nieplanowanych wizyt lekarskich, • czas i liczba hospitalizacji, • czas przyjmowania antybiotyków, • częstość, czas i objętość infuzji, • liczba miejsc wkłucia/miesiąc, • profil bezpieczeństwa, • tolerancja leczenia.
Wasserman 2016 (badanie przedłużone) <u>Źródło finansowania:</u> Baxter	Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; Liczba ramion: 1; Typ badania: prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; Randomizacja: brak;	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku ≥ 2 lat; PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; terapia IgG przez ≥ 3 mies. w dawce ≥ 300 mg/kg/mies; ukończenie badania PT. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • częstość infekcji (ogólna i częstość SBI). <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • nieobecność w szkole/pracy, • liczba nieplanowanych wizyt

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Healthcare Corporation	Zaślepienie: brak; Okres interwencji: bd (IVIg) i 565,9 dni (fSCIg); Typ hipotezy: brak danych.	bd <u>Liczebność grup:</u> ✓ Dzieci (2 do <18 lat): 26, ✓ Dorosli (≥18 lat): 63, ✓ fSCIg dorośli: 48, ✓ fSCIg dzieci: 15, ✓ IVIg dorośli: 3.	lekarskich, • czas i liczba hospitalizacji, • czas przyjmowania antybiotyków, • profil bezpieczeństwa, • tolerancja leczenia, • wpływ częstości infuzji fSCIg na minimalne stężenie IgG.
Badanie 161101 <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare Corporation	Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; Liczba ramion: 1; Typ badania: prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; Randomizacja: brak; Zaślepienie: brak; Okres interwencji: • fSCIg: Faza 1 – 3 tyg. Faza 2 – max 6 mies. • IVIg/SCIg: Pacjenci ze stężeniem przeciwciał anti-rHuPH20: ✓ <160 max 6 mies., ✓ ≥160 max 12 mies.; Typ hipotezy: bd	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku ≥2 lat; PNO zdiagnozowane wg kryteriów zgodnych z badaniem Conley 1999 i wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; terapia stałą dawką IgG, produktem innym niż firmy Baxter (Gammunex – IVIg, Hizentra/Privigen) przez ≥ 3 mies.; Stężenie IgG > 5 g/l podczas skringingu; brak SBI w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających skringing. <u>Kryteria wykluczenia:</u> WZW B / C, zakażenie HIV w wywiadzie lub pozytywny wynik testu na obecność HIV typu 1/2, HCV, antygenów Hbs podczas skringingu; aktywna infekcja leczona antybiotykoterapią podczas skringingu; przyjmowanie ciągłej antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w dawce wystarczającej do leczenia / zapobiegania infekcjom bakteryjnym; ALT/AST > 2,5xULN, klirens kreatyniny < 60% normy zgodnej z płcią i wiekiem, ciężka neutropenia (ANC ≤ 500/mm ³); otrzymanie terapii antykoagulacyjnej, epizody zakrzepowe lub anemia sierpowata z przełomem w ciągu 12 mies. poprzedzających skringing lub trombofilia w wywiadzie; zdiagnozowany nowotwór złośliwy lub jego obecność w przeszłości, chyba że okres wolny od choroby jest dłuższy niż 5 lat; nadmierna utrata białka (enteropatia z utratą białek, zespół nerczycowy); anemia wykluczająca możliwość flebotomii; ciężkie zapalenie skóry; nadwrażliwość na terapię IgG; niedobór IgA <0,07 g/l z obecnością przeciwciał anti-IgA; alergia na hialuronidazę; zaburzenia zakrzepowe lub liczba płytek krwi < 20 000/μl lub według opinii lekarza znaczące ryzyko zwiększonego krwawienia lub wystąpienia siniaków w wyn ku stosowania terapii s.c.; stężenie białka całkowitego > 9 g/dl lub szpiczak mnogi lub makroglobulinemia lub gammapatia monoklonalna; <u>Liczba pacjentów:</u> ✓ Faza I - Safety Analysis Data Set (SADS) – 37 (fSCIg); ✓ Faza II - 36 (fSCIg) ✓ Faza III – 26 (IVIg/SCIg).	<u>Pierwszorzędowe:</u> • układowe AE związane z leczeniem (z wykluczeniem infekcji) <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> • pozostałe AE • tolerancja leczenia • częstość infekcji (ogółem i SBI), • nieobecność w szkole/pracy lub dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności • czas przyjmowania antybiotyków • czas, liczba i powód hospitalizacji • liczba nieplanowanych wizyt lekarskich z powodu infekcji lub innej choroby • parametry dotyczące infuzji (liczba infuzji/mies., liczba miejsc podania na infuzję/mies., czas trwania infuzji, maksymalna szybkość wlewu) • liczba tygodni do osiągnięcia ostatecznego interwału pomiędzy dawkami.

Bd – brak danych

*badania porównujące SCIg z IVIg są szczegółowo opisane w AKL wnioskodawcy (Rozdział A.2. Charakterystyka badań klinicznych)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań włączonych do analizy głównej (Wasserman 2012, Wasserman 2016 i badanie 161101) wg. skali NICE przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Ocena badań włączonych do analizy głównej w skali NICE.

Lp.	Pytanie	Wasserman 2012	Wasserman 2016	Raport z badania 161101
1	Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1	1	1
2	Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1	1	1
3	Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1	1	1
4	Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1	1	1
5	Czy dane były poprawnie analizowane?	1	1	1
6	Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	0	0	0
7	Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1	1
8	Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	1	1	0
	Suma	7/8	7/8	6/8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W pracy 161101 nie podano informacji na temat udziału populacji pediatrycznej w populacji ogólnej ani informacji na temat średniego wieku pacjentów.
- Ograniczeniem badania Wassermann 2012, 2016 oraz badania 161101 był brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów, a w przypadku badania 161101 również brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów.
- Niepełne raportowanie precyzji wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach (brak SD, przedziałów ufności, oraz innych miar precyzji) oraz brak porównawczej analizy statystycznej niejednokrotnie uniemożliwił formalne porównanie badanych interwencji.
- Badania oceniające fSClg w porównaniu z IVlg nie porównywały interwencji w sposób równoległy (równoczesowy) - niski poziom wiarygodności metodologicznej dostępnych dowodów naukowych. Jednocześnie wnioskodawca wskazuje, że agencje EMA i FDA za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania IgG w PNO uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- W publikacjach dotyczących badania Wasserman 2012 nie podano precyzyjnych informacji dotyczących utraty pacjentów, przyczyn utraty z badania ani danych na temat liczebności pacjentów włączanych do poszczególnych faz badania [raport AOTMiT-BOR-4351-1/2015].
- W ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego nie uwzględniano wyników pacjentów fazy wstępnej podania fSClg (fazy adaptacyjnej do podania podskórnego (ang. ramp-up period)), w związku z tym włączona populacja nie jest w pełni zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) [raport AOTMiT-BOR-4351-1/2015].
- W badaniu Wasserman 2012 wyniki dla IVlg uzyskano z 3 mies. okresu stosowania IVlg, natomiast dla fSClg ok. 12 mies., w związku z tym niemożliwe było przeprowadzenie porównania efektywności IVlg vs fSClg [raport AOTMiT-BOR-4351-1/2015].

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

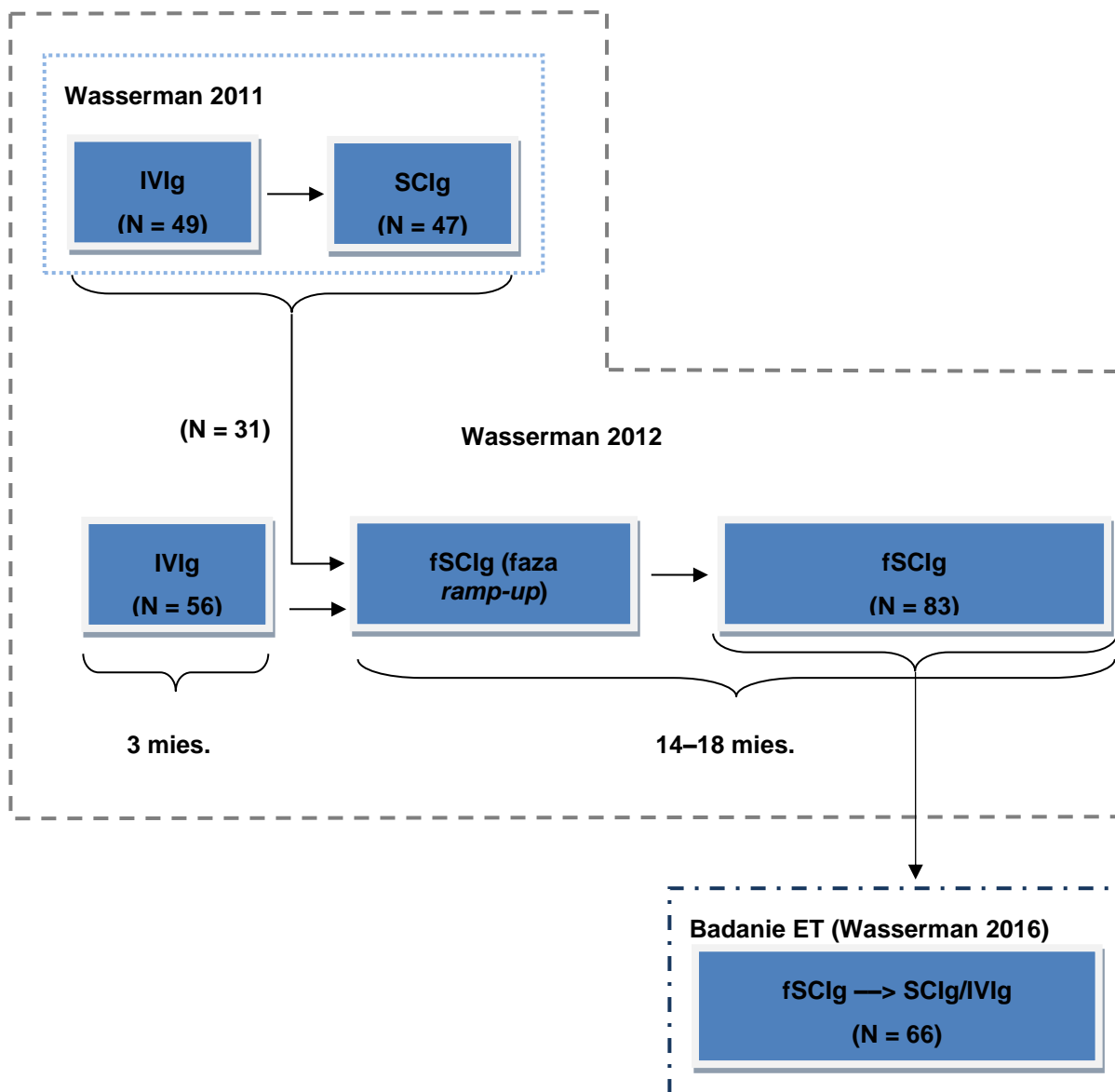
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki nierandomizowanych, jednoramiennych badań typu BAS dla porównania fSClg z IVlg oraz wyniki dla porównania pośredniego fSClg z SClg. Wnioskodawca w swoich analizach uwzględnił również wyniki z badań porównujących fSClg z SClg (Rozdział 4.2 AK wnioskodawcy).

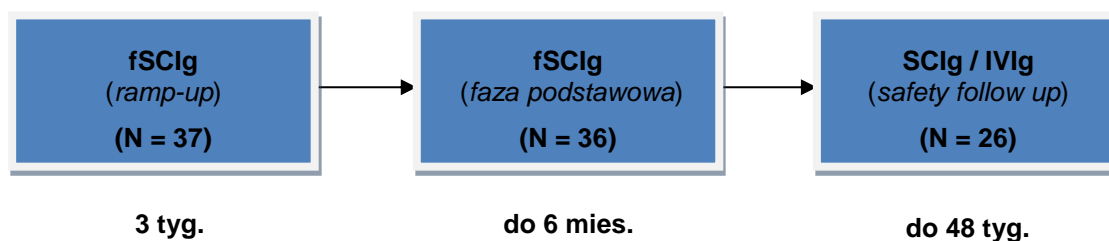
fSClg z IVlg

Do analizy skuteczności fSClg w porównaniu z IVlg włączono badanie główne Wasserman 2012 wraz z fazą przedłużoną tego badania (publikacja Wasserman 2016) oraz badanie 161101. W próbie klinicznej Wasserman uwzględniono pacjentów początkowo leczonych IVlg, którzy przeszli na terapię fSClg. Następnie, chorzy mogli kontynuować leczenie fSClg w ramach fazy przedłużonej. W ostatnim etapie pacjenci otrzymywali IVlg lub SClg (bez hialuronidazy) w celu monitorowania miana przeciwciał przeciw rHuPH20 do 48 tygodni. Część pacjentów włączonych do próby Wasserman 2012 brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo SClg vs IVlg. Ta grupa pacjentów w ramach badania Wasserman 2012 otrzymywała tylko fSClg (dane dotyczące okresu, w którym stosowano IVlg oraz SClg, zaczerpnięto z badania Wasserman 2011). Pozostali chorzy, którzy nie uczestniczyli w próbie Wasserman 2011, w początkowej fazie badania Wasserman 2012 leczeni byli IVlg przez okres 3 miesięcy. Poniżej przedstawiono schemat obrazujący poszczególne etapy badania Wassermann 2012.



Rysunek 2. Schemat badania Wasserman 2012 [Źródło: AK wnioskodawcy, str. 31]

Badanie 161101 obejmowało 3 etapy. Celem pierwszego etapu było dostosowanie do dużych dawek fSClg. Drugi etap to faza podstawowa oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo fSClg, a w trzecim etapie pacjenci przerywali stosowanie hialuronidazy i kontynuowali terapię IVIg lub SClg. Schemat tego badania przedstawiono poniżej:



Rysunek 3. Schemat badania 161101 [Źródło: AK wnioskodawcy, str. 32]

Należy podkreślić, że badanie 161101 jest dostępne tylko w formie streszczenia badania klinicznego na stronie firmy Shire. Wyniki tej próby klinicznej nie były publikowane w periodykach naukowych, tym samym nie podlegały ocenie w trybie *peer review*.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności opublikowane w badaniach Wasserman i próbie klinicznej 161101.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy		Badanie	Średnia/mediana				fSClg vs IVlg	
			fSClg	OI [mies.]	IVlg	OI [mies.]		
Średnia roczna częstość SBI na pacjenta*	Ogółem	Wasserman 2012	0,025 [0,046]	12 ^b	-	3 ^b	-	
	Ogółem	Wasserman 2012	0,03 [0,05]	~36	-	-	-	
	< 18 lat	Wasserman 2012 i 2016	0,08 [0,20]	~36	-	-	-	
	Ogółem	161101	0	Maks 6	-	-	-	
Średnia roczna częstość infekcji ogółem na pacjenta [#]	Ogółem	Wasserman 2012	2,97 [2,51; 3,47]	12 ^b	4,51 [3,50; 5,69]	3 ^b	MD=-1,54	
	Ogółem	Wasserman 2016	2,86 [2,36; 3,43]	24 ^b	-	-	-	
	Ogółem	Wasserman 2012	2,99 [2,60; 3,42]	~36	-	-	-	
	< 18 lat	Wasserman 2012 i 2016	3,02 [2,15; 4,10]	~36	-	-	-	
	Ogółem	161101	2,45 [1,55; 3,66]	Maks 6	-	-	-	
	Rok 1 [1–12 mies.]	Wasserman 2012 i 2016	Ogółem	3,25 [2,66; 3,92]	-	-	-	-
	< 18 lat		Ogółem	3,39 [2,19; 4,97]	-	-	-	-
	Rok 2 [13–24 mies.]		Ogółem	3,25 [2,66; 3,92]	-	-	-	-
	< 18 lat		Ogółem	2,62 [1,60; 4,00]	-	-	-	-
	Rok 3 [25–36 mies.]		Ogółem	2,33 [1,66; 3,16]	-	-	-	-
< 18 lat	Ogółem		1,71 [0,93; 2,85]	-	-	-	-	
Stężenie IgG ^A	<12 lat	Wasserman 2012	9,95 [7,87; 15,00]	12 ^b	9,63 [8,29; 13,60]	3 ^b	-	
	≥12 lat	Wasserman 2012	10,7 [9,46; 11,80]	12 ^b	10,4 [9,63; 11,40]	3 ^b	-	
	< 18 lat	2 tyg o.m.i.	Wasserman 2012 i 2016	16,60	~36	-	-	-
		3 tyg o.m.i.		10,94 [9,14; 15,20]	~36	-	-	-
		4 tyg o.m.i.		10,09 [8,52; 12,00]	~36	-	-	-
	Ogółem	161101	9,21 [8,28; 10,25]	Maks 6	10,53 [9,46; 11,73] ^a	-	-	
	Ogółem	2 tyg o.m.i.	Wasserman 2012 i 2016	11,35 [9,39; 14,40]	~36	-	-	-
		3 tyg o.m.i.		11,95 [9,58; 15,30]	~36	-	-	-
		4 tyg o.m.i.		9,83 [9,46; 10,70]	~36	-	-	-
	Liczba dni hospitalizacji / pacjenta / rok [#]		Wasserman 2012	0,02 [0,01; 0,03]	12 ^b	0,06 [0,03; 0,10]	-3 ^b	MD=-0,04
Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji / pacjenta / rok [#]		0,00 [0,00; 0,01]		12 ^b	0,03 [0,01; 0,05]	3 ^b	MD=-0,03	
Liczba hospitalizacji / pacjenta / rok [#]		Wasserman 2012 i 2016	-	~36	0,12 [0,08; 0,18]	-	nd	
Liczba dni hospitalizacji / pacjenta / rok [#]			-	~36	0,61 [0,36; 0,94]	-	nd	
Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy / pacjenta / rok		Wasserman 2012	0,28 [0,20; 0,37]	12 ^b	0,23 [0,15; 0,34]	3 ^b	0,05	
		Wasserman 2012 i 2016	5,75 [4,28; 7,52]	~36	-	-	nd	

Punkt końcowy	Badanie	Średnia/mediana				fSClg vs IVlg
		fSClg	OI [mies.]	IVlg	OI [mies.]	
Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności / pacjenta / mies.	161101	-	Maks 6	<1	-	nd

SBI - ciężka infekcja bakteryjna; bd – brak danych; nd – nie dotyczy; o.m.i. – okres między infuzjami

*średnia [górną próg 99% CI]

#średnia [95% CI]

^mediana [95% CI]

^astężenie IgG mierzone podczas skriningu, odnosi się do okresu, w którym pacjenci stosowali IVlg lub SClg

^bmediana, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3 miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach Wasserman, tj. **średniej rocznej częstości ciężkich zakażeń bakteryjnych na pacjenta**, odnotowano 2 ciężkie infekcje podczas stosowania fSClg (częstość 0,025/pacjenta/rok; 12-miesięczny okres interwencji). W całym okresie obserwacji uwzględniającym fazę rozszerzoną (badanie Wasserman 2016) raportowano 5 SBI w populacji ogólnej (częstość 0,03/pacjenta/rok), przy czym 4 wystąpiły u 3 osób w populacji pediatrycznej (częstość 0,08/pacjenta/rok). Nie podano jednak wyników oszacowań odnoszących się do częstości SBI w trakcie przyjmowania IVlg. Jak wskazują autorzy publikacji Wasserman 2012, badanie nie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności porównawczej z uwagi na znacząco różniące się okresy interwencji dla IVlg (3 mies.) i fSClg (12 mies.).

W przypadku próby 161101, w całym okresie obserwacji badania (łącznie z fazą ramp-up) u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich infekcji w trakcie stosowania terapii fSClg (drugorzędowy punkt końcowy).

Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania Wasserman w podczas stosowania fSClg wynosiła 2,86/pacjenta i była zbliżona do wartości odnotowanej w fazie podstawowej (2,97/pacjenta). Częstość infekcji w populacji ogólnej w ciągu roku z całego okresu (faza podstawowa + przedłużona) wynosiła 2,99/pacjenta/rok, przy czym częstość infekcji w pierwszym roku (3,25/pacjenta/rok) spadła do 2,33/pacjenta/rok w roku trzecim. W podgrupie pacjentów pediatrycznych obserwowano podobny trend - roczna częstość infekcji uzyskana na podstawie wyników obu badań Wasserman wynosiła 3,02/pacjenta, gdzie częstość infekcji w pierwszym roku wynosiła 3,39/pacjenta/rok, a w trzecim - 1,71/pacjenta/rok. W badaniu 161101 roczna częstość infekcji dla populacji ogólnej wyniosła 2,45/pacjenta.

Mediana **stężenia IgG** była zbliżona w grupie fSClg i IVlg. Wśród pacjentów w wieku <12 lat wartość tego parametru była nieco niższa (mediana: 9,95 g/l vs 9,63 g/l) niż u chorych ≥12 lat (mediana: 10,7 g/l vs 10,4 g/l). W badaniu nie przeprowadzono jednak analizy statystycznej dla tych porównań. Po trzech latach terapii fSClg, w fazie przedłużonej badania, stężenie IgG w zależności od częstości infuzji utrzymywało się na poziomie od 9,83 do 11,95 g/l w populacji ogólnej oraz 10,09–16,60 g/l w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. (należy zwrócić uwagę na niewielką liczebność podgrup wyodrębnionych w zależności od okresu pomiędzy infuzjami dla subpopulacji pediatrycznej). W badaniu 161101 mediana stężenia IgG na koniec okresu stosowania terapii fSClg wynosiła 9,21 g/l i była porównywalna z medianą stężenia IgG podczas stosowania IVlg (10,53 g/l).

W badaniu Wasserman 2012, różnica median w zakresie **liczby dni hospitalizacji** w ciągu roku wynosiła 0,04 na korzyść fSClg. W trakcie 12 miesięcznego okresu interwencji fSClg nie odnotowano hospitalizacji z powodu infekcji, podczas gdy w czasie leczenia IVlg średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na pacjenta na rok wynosiła 0,03. Nie przeprowadzono jednak analizy statystycznej dla powyższych porównań. Łącznie, w fazie ramp-up, podstawowej i przedłużonej badania Wasserman, podczas stosowania terapii fSClg, odnotowano 0,12 hospitalizacji na pacjenta w ciągu roku, średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 0,61. W okresie wstępnym (faza ramp-up) u jednego pacjenta zaszła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, wywołanego zakażeniem przez gronkowca.

Zgodnie z wynikami badania Wasserman 2012, różnica median w odniesieniu do **liczby dni nieobecności w szkole lub pracy** w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta na rok wynosiła 0,05 na niekorzyść fSClg. Autorzy nie przedstawili jednak oszacowań statystycznych dla tego zestawienia. W przypadku analizy uwzględniającej pełen okres obserwacji (Wasserman 2012 i 2016), średnia liczba dni nieobecności w szkole lub pracy u pacjentów stosujących fSClg wynosiła 5,75 w skali roku. W badaniu 161101 średnia liczba dni nieobecności w szkole lub pracy lub średnia liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności w przeliczeniu na jednego pacjenta na miesiąc wynosiła mniej niż 1.

W dokumencie EMA 2013 opublikowano dane z badania 160603 (wyniki tej próby klinicznej zostały w większości przedstawione w publikacjach Wasserman) dotyczące **jakości życia**. Kwestionariusz był wypełniany przez pacjentów lub opiekunów przed pierwszym podaniem podskórnym Ig w drugiej fazie badania oraz podczas ostatniej wizyty. W przypadku pacjentów pow. 14 r.ż. zastosowano kwestionariusz SF-36², a w przypadku dzieci w wieku 2-13 lat – kwestionariusz PEDS-QL³ (wypełniany przez opiekunów w przypadku, gdy pacjent miał mniej niż 8 lat). Jakość życia była oceniana w zależności od drogi podania, tj. fSClg, SClg i IVlg. Wyniki wskazały na porównywalną jakość życia dla wszystkich trzech ocenianych interwencji. Wyższe wartości w zakresie tego punktu końcowego raportowano w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali SClg. W tym samym dokumencie przedstawiono również wyniki dla porównania fSClg vs SClg vs IVlg w zakresie satysfakcji z leczenia. W tym celu posłużono się ankietą LQI (Life Quality Index)⁴ zaprojektowana dla pacjentów z PNO, uwzględniająca domeny: przerwanie leczenia, problemy związane z leczeniem, okoliczności terapii i koszty. Podobnie jak w przypadku jakości życia, dla każdej interwencji wykazano podobną **satysfakcję z leczenia** w każdej z badanych domen. Wyniki pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej SClg były porównywalne z wynikami chorych wcześniej leczonych Ig podawanymi podskórnymi.

Wyniki w zakresie **preferencji pacjentów i satysfakcji z leczenia** fSClg na podstawie badania Wasserman 2012 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki dotyczące preferencji terapeutycznych i stopnia zadowolenia z terapii fSClg w badaniu Wasserman 2012

Kategoria	Ocena	n/N (%)
Dzieci w wieku 2–13 lata		
Kontynuacja fSClg	Tak	13/13 (100)
Preferowane miejsce podawania IgG	Szpital	1/13 (7,7)
	Gabinet lekarski	4/13 (30,8)
	Dom	8/13 (61,5)
Częstotliwość podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	6/13 (46,2)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
Liczba wkłuć / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
Czas poświęcony na leczenie / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	4/13 (30,8)
	Pacjenci niezadowoleni	3/13 (23,1)
Łatwość podania	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	6/13 (46,2)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
Możliwość samopodawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	7/13 (53,8)
	Pacjenci zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	1/13 (7,7)
	Pacjenci niezadowoleni	2/13 (15,4)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/13 (7,7)
Możliwość dostosowania leczenia do planu dnia	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
Ogólna wygoda	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)

² Opis kwestionariusza SF-36 w publikacji Tylka 2009

³ http://www.pedsq.org/about_pedsq.html (data dostępu 21.12.2017 r.)

⁴ Opis ankiety w publikacji Daly 1991

Kategoria	Ocena	n/N (%)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	1/13 (7,7)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
Zmiany w wyglądzie zewnętrznym	Pacjenci bardzo zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	11/13 (84,6)
Czas podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	3/13 (23,1)
	Pacjenci niezadowoleni	4/13 (30,8)
Złożoność procesu podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	6/13 (46,2)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
Możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	3/13 (23,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	2/13 (15,4)
Dorośli i dzieci ≥14 lata		
Kontynuacja fSCIg	Tak	44/56 (78,6)
	Nie, podawanie IVIg	8/56 (14,3)
	Nie, regularne podawanie SCIg	4/56 (7,1)
Preferowane miejsce podawania IgG	Szpital	3/56 (5,4)
	Gabinet lekarski	13/56 (23,2)
	Dom	33/56 (58,9)
	Brak preferencji	4/56 (7,1)
	Inne	3/56 (5,4)
Częstotliwość podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	19/56 (33,9)
	Pacjenci zadowoleni	19/56 (33,9)
	Brak preferencji	13/56 (23,2)
	Pacjenci niezadowoleni	4/56 (7,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Liczba wkłuć / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	13/55 (23,6)
	Pacjenci zadowoleni	19/55 (34,5)
	Brak preferencji	18/55 (32,7)
	Pacjenci niezadowoleni	3/55 (5,5)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	2/55 (3,6)
Czas poświęcony na leczenie / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	12/56 (21,4)
	Pacjenci zadowoleni	24/56 (42,9)
	Brak preferencji	13/56 (23,2)
	Pacjenci niezadowoleni	6/56 (10,7)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Łatwość podania	Pacjenci bardzo zadowoleni	14/56 (25,0)
	Pacjenci zadowoleni	23/56 (41,1)
	Brak preferencji	8/56 (14,3)
	Pacjenci niezadowoleni	6/56 (10,7)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	5/56 (8,9)
Możliwość samopodawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	19/56 (33,9)
	Pacjenci zadowoleni	15/56 (26,8)
	Brak preferencji	8/56 (14,3)
	Pacjenci niezadowoleni	8/56 (14,3)

Kategoria	Ocena	n/N (%)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	6/56 (10,7)
Możliwość dostosowania leczenia do planu dnia	Pacjenci bardzo zadowoleni	30/56 (53,6)
	Pacjenci zadowoleni	14/56 (25,0)
	Brak preferencji	6/56 (10,7)
	Pacjenci niezadowoleni	5/56 (8,9)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Ogólna wygoda	Pacjenci bardzo zadowoleni	25/56 (44,6)
	Pacjenci zadowoleni	17/56 (30,4)
	Brak preferencji	6/56 (10,7)
	Pacjenci niezadowoleni	7/56 (12,5)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Zmiany w wyglądzie zewnętrznym	Pacjenci bardzo zadowoleni	4/55 (7,3)
	Pacjenci zadowoleni	4/55 (7,3)
	Brak preferencji	33/55 (60,0)
	Pacjenci niezadowoleni	11/55 (20,0)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	3/55 (5,5)
Czas podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	12/56 (21,4)
	Pacjenci zadowoleni	15/56 (26,8)
	Brak preferencji	19/56 (33,9)
	Pacjenci niezadowoleni	9/56 (16,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Złożoność procesu podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/56 (8,9)
	Pacjenci zadowoleni	12/56 (21,4)
	Brak preferencji	16/56 (28,6)
	Pacjenci niezadowoleni	18/56 (32,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	5/56 (8,9)
Możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego	Pacjenci bardzo zadowoleni	18/56 (32,1)
	Pacjenci zadowoleni	13/56 (23,2)
	Brak preferencji	10/56 (17,9)
	Pacjenci niezadowoleni	8/56 (14,3)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	7/56 (12,5)

Powyższe zestawienie dotyczy wyłącznie terapii fSClg, w niniejszej analizie brak jest bezpośrednich danych porównawczych dla fSClg vs IVlg lub SClg w zakresie preferencji i zadowolenia pacjentów z leczenia fSClg. Wyniki zamieszczone w powyższej tabeli pochodzą z badania Wasserman 2012. Wśród pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz, 83% chorych preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVlg lub SClg, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat oraz 79% chorych w wieku ≥ 14 lat. Około 60% pacjentów i opiekunów wskazało dom jako preferowane miejsce podawania IgG. Więcej niż 50% pacjentów i opiekunów była bardzo zadowolona lub zadowolona z terapii fSClg w odniesieniu do: częstotliwości podania, liczby wktuń w miesiącu, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podawania, możliwości dostosowania leczenia do planu dnia, ogólnej wygody, możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego. Natomiast największe odsetki pacjentów niezadowolonych i bardzo niezadowolonych z terapii fSClg raportowano w kategoriach: czas poświęcony na leczenie (23% - w grupie 2 – 13 lat), możliwość samopodawania (28% w grupie 2–13 lata, 25% w grupie ≥ 14 lat), czas podawania (30% w grupie 2–13 lat, 18% w grupie ≥ 14 lat), zmiany w wyglądzie zewnętrznym (25% w grupie ≥ 14 lat), złożoność procesu podawania (41% w grupie ≥ 14 lat), możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego (26,8% w grupie ≥ 14 lat).

Wyniki dotyczące preferencji z terapii w łącznym okresie badań Wasserman 2012 i 2016 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki dotyczące preferencji terapii w łącznym okresie badań Wasserman 2012 i 2016

Preferencja	Sposób podawania IgG przed pierwszą infuzją fSClg
-------------	---

	IVlg [n/N (%)]	SClg [n/N (%)]	Ogółem [n/N (%)]
Brak	1/41 (2,4)	1/28 (3,6)	2/69 (2,9)
IVlg	12/41 (29,3)	3/28 (10,7)	15/69 (21,7)
SClg	1/41 (2,4)	3/28 (10,7)	4/69 (5,8)
fSClg	27/41 (65,9)	21/28 (75,0)	48/69 (69,6)

Po dłuższym okresie terapii fSClg (Wasserman 2012 i 2016), 70% chorych preferowało leczenie substytucyjne z zastosowaniem fSClg nad IVlg lub SClg, 22% opowiedziało się za stosowaniem IVlg, zaś 6% wybrałoby SClg

Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSClg na podstawie badania Wasserman 2012 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSClg w badaniu Wasserman 2012

Sposób raportowania	fSClg		IVlg vs fSClg
	n/N (%)	OI	p
Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z ogólnej wygody leczenia^a	49/57 (86)	bdb	bd
Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z możliwości dostosowania leczenia do planu dnia^a	47/57 (83)	bdb	bd
Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z częstotliwości podawania^a	44/57 (77)	bdb	bd

^aspośród pacjentów, którzy zadeklarowali chęć kontynuowania leczenia fSClg (zamiast IVlg lub innego rodzaju immunoglobulinami podawanymi podskórnie)

Wśród atutów terapii fSClg pacjenci wskazywali ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla kohorty pacjentów z badania Wasserman 2012, która wcześniej uczestniczyła w badaniu Wasserman 2011 (30 pacjentów).

Tabela 19. Wyniki dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg

Punkt końcowy	IVlg (OI=3 mies.)		SClg (OI=12 mies.)		fSClg (OI=12 mies.)	
	N	estymator	N	estymator	N	estymator
SBI [n]	30	0	30	3	30	2
Infekcje ogółem [na pacjenta / rok]	31	4,17 [2,73; 6,05] ^a	31	3,77 [2,80; 4,94] ^a	31	2,41 [1,80; 3,15] ^a
Stężenie IgG [g/l]	21	10,4 (4,8–17,8) ^b	21	13,1 (6,4–19,7) ^b	21	10,4 (5,3–18,5) ^b

^aśrednia [95% CI]

^bśrednia (zakres)

W trakcie terapii immunoglobulinami podawanymi podskórnie obserwowano więcej epizodów ciężkiej infekcji bakteryjnej niż przy podaniu dożylnym, przy czym okres obserwacji dla SClg/fSClg był dłuższy niż dla IVlg (12 mies. vs 3 mies.). Zgodnie z powyższą tabelą, obserwowano 2 epizody ciężkiej infekcji bakteryjnej, w trakcie stosowania SClg, 3 epizody podczas podawania SClg, oraz nie raportowano żadnego przypadku ciężkiej infekcji bakteryjnej u pacjentów leczonych IVlg. Częstość infekcji ogółem w ciągu roku była numerycznie najniższa podczas stosowania fSClg i wynosiła 2,41/pacjenta/rok w porównaniu do wartości 3,77/pacjenta podczas terapii SClg i 4,17/pacjenta dla IVlg (brak jest oceny statystycznej dla tych porównań). Stężenia IgG w okresie otrzymywania fSClg lub IVlg można uznać za tożsame. Ilościowo najwyższe stężenie IgG stwierdzono w trakcie stosowania SClg, przy czym w trakcie terapii SClg stosowano wyższą dawkę IgG (137% dawki IVlg) oraz większą częstotliwość wstrzyknięć.

Porównanie pośrednie fSClg vs SClg

Ze względu na brak wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących fSClg z SClg wyniki przedstawiono w formie porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną IVlg. W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników badań oceniających skuteczność SClg vs IVlg (szczegółowy opis wyników jest dostępny w Rodz. 4.2 AK wnioskodawcy). Z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności w zakresie metodyki, populacji docelowej i sposobu raportowania wyników, rezultaty porównania pośredniego zaprezentowano w formie deskryptywnej zestawiając obserwacje w zakresie poszczególnych punktów końcowych w poniższej tabeli.

Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania fSCiG i SCiG [Źródło: AK wnioskodawcy]

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

Punkt końcowy	fSClg vs IVIg	SClg vs IVIg
Satysfakcja z leczenia	Pacjenci preferujący fSClg wskazywali na ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).	<p>Populacja pediatryczna – ponad 80% pacjentów wcześniej stosujących IVIg, po zmianie terapii na SClg deklarowało redukcję niedogodności i dyskomfortu związanych z terapią. 64% rodziców raportowało zmniejszenie wydatków dla SClg vs IVIg. W 1 badaniu odnotowano brak różnic w odniesieniu do zadowolenia z terapii SClg i IVIg.</p> <p>Populacja ogólna – obserwowano istotny wzrost zadowolenia po zmianie terapii IVIg na SClg w zakresie: wpływu terapii na codzienną aktywność (4 BAS), problemów związanych z terapią (1 BAS), warunków prowadzenia terapii (5 BAS), kosztów związanych z terapią (2 BAS) oraz ogólnego wskaźnika satysfakcji (2 BAS).</p>

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

fSClg z IVIg

Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych dla porównania IVIg vs fSClg w badaniach Wasserman 2012 oraz Wasserman 2012 i 2016 przedstawiono poniżej.

Tabela 21. AE dla porównania IVIg vs fSCIg w badaniach Wasserman 2012 oraz Wasserman 2012 i 2016

Punkt końcowy		IVIg (3 mies.)			fSCIg (12 mies.)	fSCIg (~36 mies.°)			
		Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok
		Ogółem		<18 r.ż.	Ogółem	Ogółem		<18 r.ż.	
AE									
Ogółem	ogółem	bd	bd	bd	340 ^{±d}	735 ^{±td}	10,68 [±]	bd	bd
	łagodne	bd	bd	bd	235 ^{±d}	bd	bd	bd	bd
	umiarkowane	bd	bd	bd	101 ^{±d}	bd	bd	bd	bd
	poważne	bd	bd	bd	4 ^{±d}	bd	bd	bd	bd
SAE	ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	8 [±]	0,12 [±]
Miejscowe AE [§]									
Ogółem	ogółem	bd	bd	bd	bd	168 [±]	2,65	93 [±]	1,42
	łagodne	bd	bd	bd	bd	135 ^{±†}	2,12 ^{± †}	bd	bd
	umiarkowane	bd	bd	bd	bd	33 ^{±†}	0,52 ^{± †}	bd	bd
	poważne	bd	bd	bd	3 ^{±d}	1 ^{±†}	0,02 ^{±†}	bd	bd
Czasowo związane z podaniem leku ^a	ogółem	11 [*]	0,18 [±]	bd	199 ^{±*}	165 [±]	2,60	93 [±]	1,42
Związane z podaniem leku ^b	ogółem	bd	bd	bd	203 ^{±d}	165 [±]	2,60	91 [±]	1,38
	łagodne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	64 [±]	0,97 [±]
	umiarkowane	bd	bd	bd	bd	bd	bd	27 [±]	0,41 [±]
	poważne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 [±]	0 [±]
SAE	ogółem	bd	bd	bd	bd	0	0	0	0
	czasowo związane z podaniem leku ^a	bd	bd	bd	bd	0	0	0	0
	związane z podaniem leku ^b	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0 ^d	0	0	0	0
AE z podziałem na zdarzenia (występujące w miejscu podania)	Dyskomfort/ból	bd	bd	bd	108 ^{**d†}	bd	bd	51 [±]	0,77 [±]
	Ból	bd	bd	bd	bd	72 ^{*††}	1,13 ^{* †}	bd	bd
	Dyskomfort	bd	bd	bd	bd	14 ^{*††}	0,22 ^{* †}	bd	bd
	Rumień	bd	bd	bd	28 ^{**d†}	24 ^{*††}	0,37 ^{* †}	14 [±]	0,21 [±]
	Opuchlizna/obrzęk	bd	bd	bd	24 ^{**d†}	bd	bd	bd	bd
	Opuchlizna	bd	bd	bd	bd	6 ^{*††}	0,09 ^{* †}	bd	bd
	Obrzęk	bd	bd	bd	bd	6 ^{*††}	0,09 ^{* †}	bd	bd
Świąd	bd	bd	bd	17 ^{**d†}	18 ^{*††}	0,28 ^{* †}	bd	bd	

Punkt końcowy	IVIg (3 mies.)			fSClg (12 mies.)	fSClg (~36 mies. ^o)				
	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	
	Ogółem		<18 r.ż.	Ogółem	Ogółem		<18 r.ż.		
Układowe AE [§]									
Ogółem	ogółem	bd	bd	bd	bd	509 [‡]	8,03	416 [‡]	6,31
	poważne	bd	bd	bd	2 ^{**}	bd	bd	bd	bd
Czasowo związane z podaniem leku^a	ogółem	249 [‡]	4,11 [‡]	635 ^{‡c}	83 ^{‡d}	166 [‡]	2,62	133 [‡]	2,01
Związane z podaniem leku^b	ogółem	bd	bd	bd	bd	111 [‡]	1,75	95 [‡]	1,44
	łagodne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	69 [‡]	1,05 [‡]
	umiarkowane	bd	bd	bd	bd	bd	bd	26 [‡]	0,39 [‡]
	poważne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 [‡]	0 [‡]
SAE	ogółem	bd	bd	bd	bd	8 [‡]	0,12	7 [‡]	0,10
	czasowo związane z podaniem leku^a	bd	bd	bd	bd	1 [‡]	0,02	0	0
	związane z podaniem leku^b	0	0	0	0	0	0	0	0
Szczegółowe AE[*]	Ból głowy	112	1,85 [‡]	248 [‡]	31 ^d	38 [‡]	0,59 †	30 [‡]	0,45 [‡]
	Zmęczenie	27	0,45 [‡]	29 [‡]	12 ^d	18 [‡]	0,28 †	7 [‡]	0,10 [‡]
	Nudności	27	0,45	29 [‡]	10 ^d	25 [‡]	0,39 †	1 [‡]	0,02 [‡]
	Gorączka	16	0,27 [‡]	38 [‡]	9 ^d	14 [‡]	0,22 †	19 [‡]	0,29 [‡]
	Wymioty	16	0,27 [‡]	57 [‡]	8 ^d	13 [‡]	0,20 †	11 [‡]	0,16 [‡]
	Dreszcze	25	0,41 [‡]	48 [‡]	3 ^d	bd	bd	0 [‡]	0
	Ból	bd	bd	10 [‡]	bd	7 [‡]	0,12 †	9 [‡]	0,14 [‡]
Zwiększone tętno	bd	bd	29 [‡]	bd	bd	bd	bd	0	0

* – raportowane dla > 5% pacjentów leczonych IVIg i fSClg dla badania PT/leczonych fSClg dla badania PT i ET; ** – raportowane dla > 1% infuzji fSClg; † – dotyczy AE z uwzględnieniem infekcji; § – dotyczy AE z wykluczeniem infekcji; ‡ - obliczenia własne

^azaistniałe w czasie infuzji bądź w okresie 72 godzin po podaniu leku

^bzwiązane z podaniem fSClg i/lub rHUPH20

^cdotyczy pacjentów < 16 lat

^dpodany wynik nie uwzględnia fazy *rump-up*

^emaksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3 – 3,5 roku; 187,69 pacjentolat

Tabela 22. Częstość działań niepożądanych u pacjentów stosujących fSClg w badaniu Wasserman 2012 i 2016 podana w okresach 1-roczyzn

Punkt końcowy	Częstość działań niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata		
	Rok 1 (1–12 mies.) [69 pacjentolat]	Rok 2 (13–24 mies.) [51 pacjentolat]	Rok 3 (25–36 mies.) [30 pacjentolat]
Miejscowe AE			
Ogółem	3,79	2,16	0,37
Czasowo związane z podaniem leku ^a	3,70	2,14	0,37
Związane z podaniem leku ^b	3,68	2,12	0,37
Układowe AE			
Ogółem	7,86	7,28	7,98
Czasowo związane z podaniem leku ^a	2,74	2,04	1,70
Związane z podaniem leku ^b	1,94	1,24	0,63

^azaistniałe w czasie infuzji bądź w okresie 72 godzin po podaniu leku

^bzwiązane z podaniem fSClg i/lub rHUPH20

Tabela 23. Częstość SAE u pacjentów stosujących fSClg w badaniu Wasserman 2012 vs IVIg/SClg z dodatkowego okresu obserwacji (safety follow up)

Wiek pacjenta	fSClg (N=63)		IVIg/SClg (N=51)	
	Częstość SAE na pacjenta / rok		Częstość SAE na pacjenta / rok	
	Związane z podaniem leku	Niezwiązane z podaniem leku	Związane z podaniem leku	Niezwiązane z podaniem leku
od 2 do < 12 lat	0,00	0,00	0,00	0,00
od 12 do < 16 lat	0,00	0,08	0,00	0,00
od 16 do < 65 lat	0,00	0,10	0,00	0,04
≥ 65 lat	0,00	0,57	0,00	0,47

Tabela 24. Częstość AE u pacjentów stosujących fSClg oraz IVIg/SClg w badaniu 161101

Punkt końcowy	fSClg		IVIg/SClg	
	Częstość AE / 1000 infuzji	OI [mies.]	Częstość AE / 1000 infuzji	OI [mies.]
Układowe AE				
Związane z leczeniem	326 ^a	max 6 ^b	bd	max. 6/12 ^c
Miejscowe AE				
Związane z podaniem IgG	66 ^d	0,75	6d	max. 6/12 ^c
	28 ^d	max 6 ^b		
Związane z podaniem rHUPH20	39 ^d	0,75	bd	max. 6/12 ^c
	38 ^d	max 6 ^b		
Związane z podaniem leku ^e	776 ^d	0,75	bd	max. 6/12 ^c
	745 ^d	max 6 ^b		

^az wyłączeniem infekcji.

^bmaksymalny czas ekspozycji na terapię w fazie 2 wynosił 6 mies.; wynik uwzględnia fazę ramp-up trwającą 3 tygodnie.

^cokres interwencji dla pacjentów ze stężeniem przeciwciał anty-rHuPH20 <160 wynosił do 6 mies., ≥160 do 12 mies. (stężenie przeciwciał odnosi się do ostatniego pomiaru w fazie 2 badania).

^dz uwzględnieniem infekcji.

^ezwiązane z podaniem IgG i/lub rHUPH20.

W badaniu podstawowym Wasserman 2012 nie raportowano działań niepożądanych ogółem podczas terapii IVIg. Natomiast w trakcie terapii fSClg na 1000 wykonanych infuzji odnotowano 340 zdarzeń niepożądanych, wśród których 235 (69%) sklasyfikowano jako łagodne, 101 (30%) jako umiarkowane, a 4 (1,2%) jako poważne. W zakresie poważnych działań niepożądanych raportowano reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania, obrzęk genitaliów związany z rozprzestrzenianiem fSClg w tkance podskórnej) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). Podczas leczenia fSClg sześciu pacjentów zostało utraconych z badania z powodu łagodnych lub umiarkowanych działań niepożądanych, w tym 2 pacjentów pediatrycznych (ból głowy, ból miejscowy) i 4 dorosłych (miejscowy obrzęk, zwiększona częstość infekcji i niesprecyzowane AE). W żadnym z włączonych badań nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podczas wydłużonego okresu interwencji z wykorzystaniem fSClg w badaniu Wasserman 2016 w grupie 2-11 lat nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, zarówno związanych,

jak i niezwiązanych z leczeniem. Z kolei w kohorcie od 12 do 15 lat roczna częstość SAE niezwiązanych z podaniem leku w trakcie terapii fSClg wynosiła 0,08 na pacjenta. Dla porównania, w okresie otrzymywania IVlg/SClg w ramach etapu *safety follow up* nie zarejestrowano żadnego SAE. W grupie 16-65 lat SAE niezwiązane z leczeniem podczas terapii fSClg występowały z częstością 0,10 na pacjenta/rok, a podczas leczenia IVlg/SClg wartość tego parametru wynosiła 0,04 na pacjenta/rok. Do najczęściej raportowanych układowych działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie, nudności, gorączka, wymioty i dreszcze. Wszystkie te zdarzenia występowały częściej podczas infuzji IVlg w porównaniu z fSClg, nie przedstawiono jednak oceny statystycznej wyników. W trakcie terapii fSClg odnotowano reakcje miejscowe na podanie leku, takie jak dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. W grupie chorych w wieku <18 lat stosujących fSClg rzadziej niż w populacji ogólna raportowano miejscowe jak i układowe zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowane AE (częściej niż 0,3 na pacjenta/rok) w całym okresie obserwacji (badania Wasserman 2012 i 2016) to nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma. Częstość układowych AE związanych z leczeniem (bez infekcji) raportowana w badaniu 161101 wynosiła 326, a miejscowych (z infekcjami) – 745, w odniesieniu do 1000 infuzji. W całym okresie terapii fSClg najczęściej raportowane AE związane z leczeniem występujące w miejscu podania to ból, rumień oraz obrzęk. W badaniu Wasserman 2012 u 13 pacjentów wykryto obecność przeciwciał wiążących hialuronidazę, nie stwierdzono jednak związku pomiędzy ich obecnością a miejscowymi lub układowymi AE. W fazie przedłużonej badania Wasserman obecność przeciwciał wiążących hialuronidazę stwierdzono u kolejnych 2 pacjentów. W fazie podstawowej i przedłużonej badania Wasserman w populacji <18 r.ż. przemijającą obecność przeciwciał wiążących hialuronidazę wykazano w sumie u 3 pacjentów.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg raportowane w badaniu Wasserman 2012 w podgrupie pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu Wasserman 2011.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg raportowane w badaniu Wasserman 2012 w podgrupie pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu Wasserman 2011.

Zdarzenie niepożądane	IVlg (OI=3 mies.)	SClg (OI=12-15 mies.)	fSClg (12 mies.)	
	Częstość AE /pacjenta/rok	Częstość AE /pacjenta/rok	Częstość AE /pacjenta/rok	
Układowe zdarzenia niepożądane związane z podawanym lekiem^a				
Ogółem	ogółem	5,60	1,93	1,46
	łagodne	4,43	1,60	0,92
	umiarkowane	0,91	0,30	0,49
	poważne	0,26	0,03	0,05
Ból głowy	1,95	0,45	0,41	
Zmęczenie	0,13	0,12	0,10	
Nudności	0,39	0,18	0,20	
Gorączka	0,39	0,15	0,08	
Wymioty	0,52	0,12	0,10	
Dreszcze	0,91	0,00	0,08	
Zawroty głowy	0,00	0,00	0,08	
Ból	0,00	0,00	0,08	
Miejscowe niepożądane reakcje na podanie leku				
Ogółem	ogółem	0,13	0,98	2,58
	łagodne	0,13	0,8	2,04
	umiarkowane	0,00	0,18	0,54
Dyskomfort/ból	0,13	0,45	1,15	
Rumień	0,00	0,06	0,54	
Opuchlizna/obrzęk	0,00	0,06	0,33	
Krwiak	0,00	0,24	0,10	
Reakcja	0,00	0,03	0,08	
Guzek	0,00	0,00	0,10	
Uczucie ciepła	0,00	0,00	0,05	

^a występujące u ≥5% pacjentów

Podczas terapii fSClg odnotowano większą częstość miejscowych zdarzeń niepożądanych niż w przypadku IVlg czy SClg, chociaż większość z nich była raportowana jako reakcje łagodne. Natomiast częstość układowych zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem w przeliczeniu na pacjentolata była najniższa w okresie terapii fSClg, a najwyższa podczas stosowania IVlg.

Porównanie pośrednie fSClg vs SClg

Ze względu na brak wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących fSClg z SClg wyniki przedstawiono w formie porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną IVlg. W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników badań oceniających bezpieczeństwo SClg vs IVlg (szczegółowy opis wyników jest dostępny w Rodz. 4.2 AK wnioskodawcy). Z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności w zakresie metodyki, populacji docelowej i sposobu raportowania wyników, rezultaty porównania pośredniego zaprezentowano w formie deskryptywnej zestawiając obserwacje w zakresie poszczególnych punktów końcowych w poniższej tabeli.

Tabela 26. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania fSClg i SClg [Źródło: AK wnioskodawcy]

fSClg vs IVlg	SClg vs IVlg
<p>Większość obserwowanych AE w trakcie terapii fSClg miała charakter łagodny (69%) lub umiarkowany (30%). Czasowo związane z podaniem leku układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSClg w porównaniu z IVlg. Podczas stosowania fSClg obserwowano reakcje miejscowe na podanie leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. W kolejnych latach terapii obserwowano spadek częstości AE. U pacjentów <18 lat stosujących fSClg miejscowe i układowe AE występowały rzadziej niż w populacji ogólnej. AE występujące z częstością >0,3 na pacjenta/rok podczas terapii fSClg to: nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma.</p>	<p>SClg i IVlg są dobrze tolerowane. AE miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, ból, opuchlizna, wynaczynienie, świąd, zasinienie, krwotok, obrzęk.</p>

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL HyQvia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przypadkowe podanie produktu leczniczego HyQvia do naczynia krwionośnego może spowodować wystąpienie wstrząsu u pacjenta. Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. W trakcie wykonywania infuzji pacjentów należy dokładnie monitorować, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię. Pewne działania niepożądane mogą występować ze zwiększoną częstością u pacjentów przyjmujących normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu zawierającego normalną immunoglobulinę ludzką bądź jeśli nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji. Potencjalnym powikłaniom można zwykle zapobiec poprzez:

- początkowo powolną infuzję produktu;
- upewnienie się, że przez cały czas trwania infuzji pacjenci są dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów. Szczególnie dotyczy to pacjentów nieleczonych wcześniej normalną immunoglobuliną ludzką, pacjentów otrzymujących dotychczas inny produkt immunoglobulinowy oraz tych, u których nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji. Powinni oni być monitorowani w trakcie pierwszej infuzji oraz przez pierwszą godzinę po jej zakończeniu w celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych.

Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez okres co najmniej 20 minut po zakończeniu infuzji. W przypadku prowadzenia leczenia w warunkach domowych pacjent będzie miał wsparcie innej

odpowiedzialnej osoby, która pomoże wprowadzić leczenie ewentualnych działań niepożądanych lub wezwie pomoc w przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego. Pacjenci samodzielnie przyjmujący produkt leczniczy w warunkach domowych i (lub) ich opiekunowie powinni również zostać przeszkoleni pod kątem wykrywania wczesnych objawów reakcji nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania leku lub przerwać wlew. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych. W przypadku wstrząsu należy natychmiast przerwać infuzję i zastosować u pacjenta leczenie przeciwwstrząsowe. Podczas badań klinicznych nie stwierdzono występowania przewlekłych zmian skórnych. Pacjentom należy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszelkich przewlekłych stanów zapalnych, guzków i stanów zapalnych występujących w miejscu infuzji i utrzymujących się dłużej niż przez kilka dni.

Nadwrażliwość na IG 10%

Przypadki prawdziwych reakcji nadwrażliwości są rzadkie. Mogą one wyjątkowo wystąpić u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw IgA, u których należy podczas leczenia zachować szczególną ostrożność. Pacjenci z przeciwciałami przeciw IgA, u których leczenie podskórnymi produktami IgG jest jedyną opcją terapeutyczną, powinni być leczeni produktem HyQvia tylko w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego. W rzadkich przypadkach normalna immunoglobulina ludzka może wywoływać spadek ciśnienia tętniczego krwi z reakcją anafilaktyczną nawet u pacjentów tolerujących wcześniejsze leczenie normalną immunoglobuliną ludzką.

- W przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek reakcji alergicznych produkt powinien być podawany tylko pod warunkiem dostępności leczenia wspomagającego na wypadek wystąpienia reakcji zagrażających życiu.
- Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach anafilaksji i (lub) nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech i niedociśnienie tętnicze).
- W zależności od stopnia ciężkości reakcji oraz obowiązującej praktyki medycznej tego typu reakcjom można zapobiegać, stosując premedykację.
- Stwierdzona reakcja anafilaktyczna lub ciężka nadwrażliwość na immunoglobulinę ludzką powinna zostać odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta.

Nadwrażliwość na rekombinowaną hialuronidazę ludzką

Wszelkie podejrzenia wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych po podaniu rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej wymagają natychmiastowego przerwania infuzji i zastosowania w razie potrzeby standardowego leczenia.

Immunogenność rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej

U pacjentów otrzymujących produkt HyQvia w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki wytwarzania przeciwciał przeciw rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej niemających działania neutralizującego. Istnieje możliwość reakcji krzyżowej takich przeciwciał z endogenną PH20, której ekspresję stwierdza się w jądrach, najądrzach i nasieniu dorosłych mężczyzn. Nie wiadomo, czy te przeciwciała mają jakiegokolwiek znaczenie kliniczne u ludzi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiązało się występowaniem tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Przed podaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy zachować ostrożność u pacjentów z występującymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (takich jak pacjenci w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem, cukrzycą oraz chorobą naczyniową lub epizodami zakrzepowymi w wywiadzie, z nabytą lub dziedziczną trombofilią, po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią, ze schorzeniami zwiększającymi lepkość krwi). Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakrzepicy i ocenić lepkość krwi u pacjentów, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej lepkości krwi. Zakrzepica może wystąpić również w przypadku, gdy nie występują znane czynniki ryzyka. Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne oraz ból w klatce piersiowej i zalecić zgłoszenie się do lekarza natychmiast po pojawieniu się objawów.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobulinowe zawierają przeciwciała wobec grup krwi (np. A, B, D) mogące zachowywać się jak hemolizyny. Przeciwciała te wiążą się z epitopami krwinek czerwonych, co można wykryć na podstawie

dotatniego wyniku w bezpośrednim teście antyglobulinowym (DAT, [test Coombsa]), i rzadko mogą powodować hemolizę. Pacjenci przyjmujący produkty immunoglobulinowe powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

Ostra niewydolność nerek

U pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie zgłaszano ciężkie nerkowe działania niepożądane, zwłaszcza w przypadku stosowania produktów zawierających sacharozę (produkt HyQvia nie zawiera sacharozy).

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z leczeniem immunoglobuliną podawaną dożylnie i podskórną zgłaszano przypadki zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS); do wystąpienia objawów z reguły dochodziło w okresie od kilku godzin do 2 dni po dożylnym podaniu immunoglobuliny. Należy poinformować pacjentów o pierwszych objawach, do których należą silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. Przerwanie leczenia immunoglobuliną może spowodować w ciągu kilku dni remisję zespołu AMS bez dalszych następstw. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdzano pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z zastosowaniem podawanych dożylnie immunoglobulin w wysokich dawkach (2 g/kg). Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego HyQvia

Produkt leczniczy nie zawiera cukrów. Składnik IG 10% zawiera śladowe ilości sodu. Rekombinowana hialuronidaza ludzka zawiera 4,03 mg sodu na ml, z maksymalną dzienną dawką wynoszącą około 120 mg. Wartość ta powinna być brana pod uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

Wpływ na badania serologiczne

Przejściowe zwiększenie stężeń różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjenta po infuzji immunoglobulin może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom powierzchniowym erytrocytów (np. A, B, D) może mieć wpływ na wyniki niektórych badań serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa). Podawanie produktu leczniczego może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tydzień po wlewie produktu.

Czynniki zakaźne

Normalna immunoglobulina ludzka oraz ludzka albumina surowicy (stabilizator rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej) są wytwarzane z ludzkiego osocza. Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego należą: dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobrań i puli osocza na swoiste markery zakażenia, skuteczne metody dezaktywacji/usuwania wirusów w trakcie procesu wytwarzania. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych przygotowanych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo ujawnionymi wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), a także bezotoczkowych wirusów zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19. Istnieją przekonujące dowody kliniczne na nieprzeniesienie wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 z immunoglobulinami. Uważa się także, że zawartość przeciwciał odgrywa istotną rolę w zapewnieniu ochrony przed wirusami. Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu leczniczego HyQvia zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a numerem serii produktu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono do tej pory badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w czasie ciąży; dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Obecnie nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące wpływu produktu leczniczego HyQvia na płodność. Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami wnikającymi przez śluzówkę.

Działania niepożądane**Tabela 27. Najczęściej występujących działania niepożądane (≥1/100) na podstawie ChPL HyQvia**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> – Reakcje miejscowe (łącznie): ból w miejscu infuzji (w tym dyskomfort, tkliwość uciskowa, ból w pachwinie) – Reakcje miejscowe (łącznie): rumień w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji (w tym obrzmienie miejscowe i obrzęk), świąd w miejscu infuzji (w tym świąd sromu i pochwy) – Gorączka, stany osłabienia (w tym osłabienie, zmęczenie, letarg, złe samopoczucie)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy

Oprócz działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych, następujące działania niepożądane były zgłaszane w ramach doświadczeń zgromadzonych po wprowadzeniu do obrotu (częstość tych reakcji jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)):

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: schorzenia grypopodobne, wyciek z miejsca infuzji

Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, w przypadku podawanych podskórnym produktom immunoglobulinowym obserwowano następujące działania niepożądane: wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna, drżenie, tachykardia, niedociśnienie, uderzenia gorąca, bledność, obwodowe uczucie zimna, duszność, parestezja jamy ustnej, obrzęk twarzy, alergiczne zapalenie skóry, sztywność mięśniowo-szkieletowa, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Wyniki badań klinicznych wskazywały, że profil bezpieczeństwa, obejmujący charakter, częstość występowania, ciężkość oraz odwracalność reakcji niepożądanych, jest podobny u dorosłych i u dzieci.

Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, w celu odnalezienia ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatu fSClg w dniu 18.12.2017 r. przeszukano strony internetowe następujących urzędów i agencji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 dokument opublikowany przez EMA (zidentyfikowany również przez wnioskodawcę)

EMA 2016

- Przypadki wystąpienia zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS) niezależnie od wielkości stosowanej dawki IgG. Obserwowano wyższą częstość zdarzeń w populacji kobiet w stosunku do mężczyzn.
- Możliwość uzyskania fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń stosowanych w diagnostyce zakażeń grzybiczych (wykrywanie beta-D-glukanów).

4.2.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył badania RCT skrzyżowane, w których nie raportowano danych sprzed skrzyżowania oraz badania nierandomizowane, głównie próby kliniczne typu BAS. Z tego

względu podmiot odstąpił od przeprowadzenia własnej analizy statystycznej i ograniczył się do przedstawienia oceny statystycznej wykonanej przez autorów poszczególnych odnalezionych badań klinicznych.

Okresy interwencji w poszczególnych badaniach były różne, podobnie jak odstępy pomiędzy infuzjami w zależności od drogi podania immunoglobulin. Dla porównania IVIg z fSClg okres interwencji wynosił 3 miesiące dla podania dożylnego oraz 12 miesięcy dla podania podskórnego. Z uwagi na powyższe, w analizie skuteczności dla grupy IVIg wyniki dotyczące 3 miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok. Interpretacyjność wyników dla takiego porównania jest ograniczona, ponieważ ekstrapolacja wyniku dla IVIg z okresu 3 mies. na 12 mies, zakłada hipotetyczne utrzymanie się efektu w czasie. W analizie bezpieczeństwa wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w przeliczeniu na 1000 infuzji lub na pacjenta na rok. Zgodnie z informacją zamieszczoną w badaniu Wasserman 2012 liczba infuzji dla IVIg (w okresie 3 mies.) wynosiła 365, a dla fSClg (w okresie 12 mies.) – 1129. Podobnie jak w przypadku ekstrapolacji okresu interwencji dla IVIg, przeliczanie zdarzeń niepożądanych na 1000 infuzji zakłada, że wzrost częstotliwości zdarzeń niepożądanych jest stały względem liczby infuzji. Wnioskodawca zaznaczył, że „...w przypadku porównania terapii fSClg i IVIg, z uwagi na ograniczone dane umożliwiające przedstawienie wyników w przeliczeniu na pacjentolata, wyniki zaprezentowano również w postaci częstości AE w przeliczeniu na 1000 infuzji. W tym przypadku takie podejście należy uzasadnić tym, iż obie interwencje stosowane były z porównywalną częstością.” Wnioskodawca nie zwrócił jednak uwagi na znaczne różnice w liczbie infuzji między interwencjami wynikające z różnych okresów obserwacji.

Wnioskodawca ocenił homogeniczność kliniczną i metodyczną badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W tym celu analizie poddano zgodność w populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Dane porównawcze dla fSClg i SClg raportowano wyłącznie w jednym badaniu (kohorta pacjentów z badania Wasserman 2012, która wcześniej uczestniczyła w badaniu Wasserman 2011). Ze względu na szereg ograniczeń metodologicznych tego porównania uznano za zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego. Przeprowadzona analiza wykazała znaczną heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, w związku z czym porównanie pośrednie fSClg z SClg przeprowadzono w sposób deskryptywny, poprzez tabelaryczne zestawienie wyników porównań bezpośrednich tych interwencji ze wspólną grupą referencyjną - IVIg.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AKL wnioskodawcy:

1. „Niska jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania fSClg względem pozostałych technologii alternatywnych. Brak badań RCT porównujących oceniane interwencje w sposób równoległy (równoczesowy) wymuszał oparcie wnioskowania o badania o charakterze BAS. Niski poziom wiarygodności metodologicznej dostępnych dowodów naukowych wynika z faktu, iż agencje EMA i FDA za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania IgG w PNO uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych. Podejście takie jest uzasadnione, gdyż IgG w przypadku leczenia PNO stanowią terapię o bezpośrednim charakterze substytucyjnym polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej.
2. Wnioskowanie dla populacji pediatrycznej otrzymującej badaną interwencję możliwe było jedynie na podstawie wyników analizy warstwowej włączonych badań rekrutujących pacjentów niezależnie od wieku. Wyniki analizy w podgrupach wskazują na porównywalny efekt kliniczny fSClg niezależnie od wieku chorych. Tym samym wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji uzyskane w populacji ogólnej najpewniej będą reprezentatywne również dla populacji docelowej, obejmującej pacjentów pediatrycznych. Ponadto, Agencja EMA w wytycznych dotyczących prowadzenia badań w PNO dopuszcza prowadzenie badań na populacjach mieszanych obejmujących zarówno dorosłych, jak i dzieci.
3. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji ilościowej danych, ze względu na wysoki stopień heterogeniczności badań w odniesieniu do metodyki (cross over RCT, nRCT, BAS).
4. Ze względu na niski stopień wiarygodności wyników oraz brak badań RCT porównujących fSClg z IVIg w sposób równoległy przeprowadzenie wnioskowania pośredniego z wykorzystaniem metod ilościowych uznano za nieuprawnione.
5. Niepełne raportowanie precyzji wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach (brak SD, przedziałów ufności, oraz innych miar precyzji) oraz brak porównawczej analizy statystycznej niejednokrotnie uniemożliwiał formalne porównanie badanych interwencji.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Wyniki dla porównania fSClg z IVlg obejmowały szerszą populację (populacja ogólna) niż populacja wnioskowana (pacjenci poniżej 18 r.ż.). Analizę w podgrupie pacjentów pediatrycznych przeprowadzono tylko w badaniach Wasserman. Co więcej, liczebność populacji <18 r.ż. była niewielka – tylko 26 pacjentów (w wieku 4–17 lat). W pracy 161101 nie podano informacji na temat udziału populacji pediatrycznej w populacji ogólnej ani informacji na temat średniego wieku pacjentów.
- W pracy Wasserman 2012 populacja pediatryczna była w wieku 4–17 lat (do badania byli włączani). Wnioskowany PL nie ogranicza populacji względem minimalnego wieku pacjenta, co oznacza, że w niniejszej analizie nie ma wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa fSClg dla populacji z PNO poniżej 4 r.ż. W związku z powyższym, interpretacja wyników analizy w kontekście całej populacji wnioskowanej jest ograniczona.
- W badaniu Wasserman 2012 wyniki przedstawiono dla podgrup <12 r.ż. (gdzie minimalny wiek pacjenta w tej grupie to 4 lata), ≥12 r.ż. oraz dla populacji ogólnej. Żaden z tych wariantów nie pokrywa w pełni zakresu wieku populacji wnioskowanej (<18 r.ż.). Należy podkreślić, że liczebność kohorty <12 r.ż. wynosiła tylko 14 pacjentów.
- Jedynie w fazie przedłużonej badania Wasserman 2012 (Wasserman 2016) wyodrębniono podgrupę pacjentów poniżej 18 r.ż. (zgodnie z kryterium populacji wnioskowanej), przy czym liczebność tej kohorty wynosiła tylko 15 pacjentów.
- Badanie Wasserman 2012 nie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności porównawczej z uwagi na znacząco różniące się okresy interwencji dla IVlg (3 mies.) i fSClg (12 mies.). W niniejszej analizie podano wartości MD dla porównania fSClg vs IVlg dla następujących punktów końcowych: średniej rocznej częstości infekcji ogółem na pacjenta, liczby dni hospitalizacji/pacjenta/rok, liczby dni hospitalizacji z powodu infekcji/pacjenta/rok, liczba dni nieobecności w szkole lub pracy / pacjenta / rok. (wyniki dotyczące 3 miesięcznego okresu dla grupy IVlg zostały podane w przeliczeniu na rok). Z uwagi na powyższe, wartość interpretacyjna tych wyników jest ograniczona.
- W analizie bezpieczeństwa wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w przeliczeniu na 1000 infuzji lub na pacjenta na rok. Zgodnie z informacją zamieszczoną w badaniu Wasserman 2012 liczba infuzji dla IVlg (w okresie 3 mies.) wynosiła 365, a dla fSClg (w okresie 12 mies.) – 1129. Wiarygodność podejścia polegającego na przeliczaniu zdarzeń niepożądanych na 1000 infuzji jest ograniczona, gdyż hipotetycznie zakłada stały przyrost częstotliwości zdarzeń niepożądanych w ramieniu IVlg względem liczby infuzji. Należy zaznaczyć, iż w badaniach Wasserman przeliczano liczbę zdarzeń niepożądanych na 1 infuzję. Wnioskodawca zaznaczył, że „...w przypadku porównania terapii fSClg i IVlg, z uwagi na ograniczone dane umożliwiające przedstawienie wyników w przeliczeniu na pacjentolata, wyniki zaprezentowano również w postaci częstości AE w przeliczeniu na 1000 infuzji. W tym przypadku takie podejście należy uzasadnić tym, iż obie interwencje stosowane były z porównywalną częstością.” Wnioskodawca nie zwrócił jednak uwagi na znaczne różnice w liczbie infuzji między interwencjami wynikające z różnych okresów obserwacji.
- Dla porównania IVlg z fSClg okres interwencji wynosił 3 miesiące dla podania dożylnego oraz 12 miesięcy dla podania podskórnego. Z uwagi na powyższe, w analizie skuteczności dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3 miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok. Interpretacyjność wyników dla takiego porównania jest ograniczona, ponieważ ekstrapolacja wyniku dla IVlg z okresu 3 mies. na 12 mies, zakłada hipotetyczne utrzymanie się efektu w czasie.
- Stosowanie leku Hyqvia raz w miesiącu w pojedynczej infuzji nie przekłada się na poprawę jakości życia w porównaniu z IVlg podawanym raz w miesiącu w pojedynczej infuzji lub SClg podawanym co tydzień w kilku infuzjach (HAS 2015). Należy rozważyć, czy wygoda związana z dłuższym odstępem pomiędzy infuzjami fSClg przy porównywalnej skuteczności klinicznej nie jest kompensowana przez wzrost miejscowych reakcji niepożądanych (EMA 2013).
- Badanie 161101 jest dostępne tylko w formie streszczenia badania klinicznego na stronie firmy Shire. Wyniki tej próby klinicznej nie były publikowane w periodykach naukowych, tym samym nie podlegały ocenie w trybie *peer review*.
- Wnioskodawca nie odniósł się do wyników w zakresie jakości życia i satysfakcji z terapii dla porównania SClg vs fSClg vs IVlg (kwestionariusze SF-36 i PEDS-QL) uwzględnionych m.in. w dokumencie EMA 2013. Wyniki wskazują na brak różnic między porównywanymi interwencjami.

- Należy mieć na uwadze, że wszystkie badania dotyczące preferencji leczenia, satysfakcji z terapii czy jakości życia były przeprowadzone w USA i Kanadzie. Biorąc pod uwagę różnice społeczne oraz odmienne systemy opieki zdrowotnej, ekstrapolacja tych wyników na państwa europejskie jest obarczona niepewnością.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej Agencja nie zidentyfikowała wiarygodnych opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fSClg w leczeniu pacjentów pediatrycznych z PNO.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze niską jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania fSClg względem pozostałych technologii alternatywnych. Brak badań RCT bezpośrednio w sposób równoległy porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami wymusza wnioskowanie na podstawie badań jednoramiennych typu „przed-po” (porównanie fSClg z IVlg) oraz porównania pośredniego fSClg z SClg. Z uwagi na powyższe odstąpiono od przeprowadzenia syntezy ilościowej wyników. Ponadto, porównawcza analiza statystyczna w wielu przypadkach nie była możliwa ze względu na sposób raportowania wyników w poszczególnych badaniach lub brak oceny statystycznej ze strony badaczy. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, porównanie pośrednie fSClg z SClg przeprowadzono w sposób deskryptywny, poprzez tabelaryczne zestawienie wyników porównań bezpośrednich tych interwencji ze wspólną grupą referencyjną - IVlg. Podsumowując, **niniejsza analiza kliniczna nie przedstawia wiarygodnych wyników dla skuteczności/bezpieczeństwa stosowania fSClg w porównaniu z wybranymi komparatorami – SClg i IVlg**. Badanie główne z fazą przedłużoną (Wasserman 2012 i 2016) bezpośrednio porównujące **fSClg z IVlg** nie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności porównawczej z uwagi na znacząco różniące się okresy interwencji dla IVlg (3 mies.) i fSClg (12 mies.). Drugie badanie włączone do analizy porównawczej **fSClg z IVlg**, 161101, nie zawierało informacji na temat udziału populacji pediatrycznej w populacji ogólnej ani informacji na temat średniego wieku pacjentów. Celem tej próby klinicznej była ocena tolerancji, bezpieczeństwa oraz innych parametrów dotyczących infuzji fSClg u pacjentów z PNO. Ponadto, to badanie jest dostępne tylko w formie streszczenia badania klinicznego na stronie firmy Shire. Wyniki tej próby klinicznej nie były publikowane w periodykach naukowych, tym samym nie podlegały ocenie w trybie *peer review*. W przypadku porównania **SClg z fSClg** w zasadzie brak jest badań bezpośrednio porównujących te interwencje, a porównanie pośrednie ma formę opisowego zestawienia wyników

Według wytycznych EMA dotyczących analizy klinicznej dla Ig stosowanych w PNO, skuteczność kliniczna powinna być potwierdzona w otwartych niekontrolowanych badaniach klinicznych trwających minimum rok, aby uniknąć błędu systematycznego związanego z porą roku (sezonowy bias; częstsze infekcje w okresie jesienno-zimowym) – tymczasem dla przedstawionych porównań okres interwencji dla IVlg wynosił tylko 3 mies. Wnioskowanie dla populacji pediatrycznej otrzymującej fSCI możliwe było jedynie na podstawie wyników analizy w podgrupach (badanie Wasserman 2012 i 2016). Dodatkowo, liczebność populacji <18 r.ż. była niewielka i liczyła tylko 26 pacjentów (w wieku 4–17 lat). Należy również podkreślić, że Wnioskowany PL nie ogranicza populacji względem minimalnego wieku pacjenta, co oznacza, że w niniejsza analiza nie przedstawia wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fSClg w populacji z PNO poniżej 4 r.ż. Co więcej, w badaniu Wasserman 2012 wyniki dla populacji pediatrycznej przedstawiono dla podgrup <12 r.ż. i ≥12 r.ż. oraz dla populacji ogólnej. Podgrupę pacjentów poniżej 18 r.ż. wyodrębniono dopiero w fazie przedłużonej badania Wasserman 2012 (Wasserman 2016), przy czym liczebność tej kohorty wynosiła jedynie 15 pacjentów. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że zgodnie z ChPL HyQvia „nie zaobserwowano znaczących różnic w działaniach farmakodynamicznych czy skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego HyQvia pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi”. Zgodnie z wytycznymi EMA dopuszczalne wydaje się wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa preparatu fSClg w populacji pediatrycznej na podstawie wyników dla populacji ogólnej obejmującej pacjentów niepełnoletnich.

Zgodnie z informacjami producenta, przewaga preparatu HyQvia (immunoglobulina z dodatkiem hialuronidazy do ułatwionego podania podskórnego) nad innymi terapiami substytucyjnymi Ig związana jest z redukcją częstości infuzji do 1 w miesiącu (co 3–4 tygodnie, jak w przypadku IVlg), podawaniem wymaganej dawki do jednego miejsca (terapia substytucyjna Ig wymaga podawania jednorazowo dużych objętości, co w przypadku SClg oznacza konieczność podawania jednej dawki do kilku miejsc) oraz możliwość samodzielnego podawania Ig w warunkach domowych (jak w przypadku SClg). Powyższy efekt osiągnięty jest dzięki rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej (rHuPH20), która ma ułatwić dyfuzję leku podawanego drogą podskórną (zwiększenie biodostępności Ig podawanej podskórną). Jak wskazują wyniki niniejszej analizy, wymienione zalety preparatu HyQvia nie przekładają się na jakość życia pacjentów. Wyniki wskazały na porównywalną jakość życia dla wszystkich trzech ocenianych interwencji: fSClg, SClg i IVlg (ocenę przeprowadzono za pomocą kwestionariusza SF-36 lub PEDS-QL w zależności od wieku ankietowanego pacjenta). Wyższe wartości w zakresie tego punktu końcowego raportowano w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali SClg, co sugeruje, że pacjenci mogą bardziej doceniać korzyści wynikające z samego podania podskórnego w porównaniu z podaniem dożylnym. Co więcej, dla fSClg, SClg i IVlg

wykazano podobną satysfakcję z leczenia (ankieta LQI) w odniesieniu do przerywania leczenia, problemów związanych z leczeniem, okoliczności terapii i kosztów. Z drugiej strony, 83% chorych preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVlg lub SClg, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat oraz 79% chorych w wieku ≥ 14 lat. Więcej niż 50% pacjentów i opiekunów była bardzo zadowolona lub zadowolona z terapii fSClg w odniesieniu do: częstotliwości podania, liczby wkłuc w miesiąc, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podawania, możliwości dostosowania leczenia do planu dnia, ogólnej wygody, możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego. Natomiast relatywnie wysokie odsetki pacjentów niezadowolonych i bardzo niezadowolonych z terapii fSClg raportowano w kategoriach: możliwość samopodawania (28% w grupie 2–13 lata, 25% w grupie ≥ 14 lat), czas podawania (30% w grupie 2–13 lat, 18% w grupie ≥ 14 lat), zmiany w wyglądzie zewnętrznym (25% w grupie ≥ 14 lat), złożoność procesu podawania (41% w grupie ≥ 14 lat) oraz możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego (26,8% w grupie ≥ 14 lat).

W rekomendacji HAS 2015 również zwrócono uwagę, że stosowanie leku Hyqvia raz w miesiącu w pojedynczej infuzji nie przekłada się na poprawę jakości życia w porównaniu z IVlg podawanym raz w miesiącu w pojedynczej infuzji lub SClg podawanym co tydzień w kilku infuzjach. W dokumencie EMA 2013 zasugerowano, że wygoda związana z dłuższym odstępem pomiędzy infuzjami fSClg przy porównywalnej skuteczności klinicznej może być niewspółmierna względem większej liczby miejscowych reakcji niepożądanych. Niniejsza analiza bezpieczeństwa wskazuje, że podczas terapii fSClg odnotowano większą częstość miejscowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z IVlg czy SClg, chociaż większość z nich była raportowana jako reakcje łagodne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – produkt leczniczy HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów pediatrycznych.

Populacja

Pacjenci w wieku <18 r.ż. z pierwotnym niedoborem odporności (PNO), wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

Interwencja

Produkt leczniczy HyQvia ((immunoglobulinum humanum normale) – ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką podawaną podskórnie (fSCIg) w ramach programu lekowego.

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego HyQvia w terapii PNO u dorosłych jest możliwe w ramach programu lekowego B.78 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką”. Preparat HyQvia finansowany jest w ramach grupy limitowej 1066.1 „Immunoglobulinum humanum subcutaneum”. W Polsce produkt HyQvia nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji pediatrycznej.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii.

Komparator

- Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie (SCIg), w ramach programu lekowego,
- Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg), w ramach programu lekowego.

Aktualnie finansowanie Ig w populacji docelowej odbywa się w ramach programu lekowego B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. W ramach programów lekowych Ig finansowane są w ramach dwóch grup limitowych: 1066.0 „Immunoglobulinum humanum” – Ig podawane dożylnie oraz 1066.1 „Immunoglobulinum humanum subcutaneum” – Ig podawane podskórnie. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące produkty lecznicze:

- 8 preparatów immunoglobulin do podawania dożylnego - Ig Vena, Gammagard, Flebogamma DIF, Kiovig, Privigen, Octagam, Nanogy 5%, Panzyga;
- 3 preparaty immunoglobulin do podawania podskórnego: Gammanorm, Hizentra i Subcuvia.

Komentarz Agencji:

Niniejsza analiza została wykonana w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51), które jest praktycznie tożsame z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień przekazania AWA (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. - DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), poza uwzględnieniem produktów leczniczych Cuvitru. Różnica ta nie ma jednak wpływu na wyniki (cena za 1 g immunoglobulin produktu Cuvitru jest taka sama jak dla pozostałych preparatów refundowanych w ramach grupy limitowej 1066.1 „Immunoglobulinum humanum subcutaneum”). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w obliczeniach nie uwzględniono refundowanego od 1 maja 2017 roku preparatu Panzyga, ze względu na brak danych dotyczących wielkości sprzedaży tego leku.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie zrezygnowano z uwzględnienia wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSClg w warunkach domowych, na ich jakość życia – nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ), ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnych lat terapii (w pierwszym roku pacjent musi odbyć szkolenie dotyczące samodzielnego stosowania preparatów podskórnych w warunkach domowych oraz zostać zakwalifikowanym do leczenia).

Dyskontowanie

Ze względu na roczny horyzont czasowy nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SClg i fSClg w warunkach domowych), koszty monitorowania terapii Ig (w tym koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią Ig, ze względu na przyjęte założenie o braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji – przyjęto, że wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych (nieróżnicujących), a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.

Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę nie uwzględniono kosztów zestawów do podania podskórnego Ig, które stanowią obciążenie z perspektywy świadczeniodawcy.

Model

Model wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy uwzględnia jedynie szacowanie kosztów porównywanych interwencji – ze względu na przyjętą technikę analityczną nie szacowano efektów zdrowotnych, gdyż przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej. Na potrzeby oszacowania kosztów poszczególnych interwencji wykorzystano arkusz kalkulacyjny wykonany w aplikacji MS Excel.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości dla następujących parametrów:

- masa ciała pacjentów:
 - średnia masa ciała dzieci z PNO (scenariusz 0),
 - wpływ wzrostu masy ciała pacjenta o 1 kg (scenariusz 1a);
 - średnia masa ciała dzieci z PNO jak dla grupy wiekowej o najniższej masie ciała (scenariusz 1b),
 - średnia masa ciała dzieci z PNO jak dla grupy wiekowej o najwyższej masie ciała (scenariusz 1c),
- dawkowanie Ig:
 - na podstawie badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej (scenariusz 0),
 - wartość minimalna z uwzględnionych badań (scenariusz 2a);
 - wartość maksymalna z uwzględnionych badań (scenariusz 2b),
 - na podstawie badania Ochs 2006 (scenariusz 2c),
 - na podstawie badania Thepot 2010 (scenariusz 2d);
 - dawka fSClg o 8% większa niż dawka IVlg – na podstawie badania Wasserman 2012 (scenariusz 2e),
 - dawka SClg o 15% wyższa niż dawka IVlg i fSClg – na podstawie danych o biodostępności Ig (scenariusz 2f),
- koszty komparatorów:
 - na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (scenariusz 0),
 - na podstawie komunikatów DGL za okres marzec 2016 – luty 2017 (scenariusz 3).

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„1. Analizę minimalizacji kosztów dla porównania ocenianych interwencji przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników analizy klinicznej opracowanej uprzednio dla rozważanego problemu zdrowotnego. W związku z tym, wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.

2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. Z uwagi na wyniki analizy klinicznej efekty zdrowotne i ewentualne działania niepożądane związane z zastosowaniem Ig uznano w niniejszej analizie za elementy nieróżnicujące.

3. W analizie nie uwzględniono wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSCiG w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.

4. Wielkości dawki preparatów Ig określono na podstawie badań klinicznych. Badania te zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może różnić się od tego uwzględnionego w analizie.

5. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów Ig, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najprawdopodobniej wpływu na wyniki analizy.

6. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane leczeniem PNO z zastosowaniem Ig, w tym koszty leków, koszty ich podania, koszty edukacji pacjentów rozpoczynających leczenie fSCiG lub SCiG w warunkach domowych i koszty monitorowania terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie uznano, że nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Ceny preparatów Ig przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r., które jest praktycznie tożsame z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień przekazania AWA (Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.). Niezależnie przeprowadzono obliczenia uwzględniające ceny na podstawie komunikatów DGL za okres marzec 2016 – luty 2017 rok.

Koszty świadczeń w programie lekowym: podania leków i monitorowania terapii w programie lekowym określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ – 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).

W poniższych tabelach przedstawiono dane uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 28. Średnia masa ciała pacjentów uwzględnionych w analizie

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

Tabela 29. Liczba podań Ig na rok uwzględnionych w analizie

Interwencja	Liczba podań na rok
fSCiG (Ig z hialuronidazą podawaną podskórną - HyQvia)	26
SCiG (Ig podawana podskórną)	52
IVIg (Ig podawana dożylnie)	13

Tabela 30. Dawka jednorazowa Ig uwzględniona w analizie

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

Ze względu na różną częstość stosowania poszczególnych interwencji skumulowana dawka miesięczna/roczna jest taka sama dla wszystkich uwzględnionych technologii.

Tabela 31. Koszty interwencji wnioskowanej – HyQvia – uwzględnione w analizie

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dawka / opakowanie	Koszt NFZ za 1 g
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 25 ml + 1 fiol. 1,25 ml		538,65 PLN	2,5 g	215,46 PLN
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 50 ml + 1 fiol. 2,5 ml		1 077,30 PLN	5,0 g	215,46 PLN
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 100 ml + 1 fiol. 5 ml		2 154,60 PLN	10,0 g	215,46 PLN
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 200 ml + 1 fiol. 10 ml		4 309,20 PLN	20,0 g	215,46 PLN
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiol. 300 ml + 1 fiol. 15 ml		6 463,80 PLN	30,0 g	215,46 PLN
Średnia cena za gram uwzględniona w analizie	215,46 PLN			

Tabela 32. Koszty komparatorów uwzględnione w analizie

Interwencja	Średni koszt NFZ za 1 g Obwieszczenie MZ	Średni koszt NFZ za 1 g komunikaty DGL
SCIg (Ig podawana podskórnie)	215,46 PLN	187,47 PLN
IVIg (Ig podawana dożylnie)	200,09 PLN	156,51 PLN

Koszty komparatorów uwzględnione w analizie są kosztami średnimi ważonymi udziałami w rynku poszczególnych refundowanych opakowań leków (wagi ustalano niezależnie dla SCIg i IVIg).

Tabela 33. Koszty podania Ig uwzględnione w analizie

Intewwencja	Koszt podania
fSCIg (Ig z hialuronidazą podawaną podskórnie - HyQvia)	520 PLN
SCIg (Ig podawana podskórnie)	520 (6 podań) / 0 PLN
IVIg (Ig podawana dożylnie)	520 (6 podań) / 0 PLN

W przypadku Ig podawanych podskórnie pierwsze 6 podań leku odbywa się w ramach hospitalizacji, następne dawki podawane są w warunkach domowych, natomiast w przypadku Ig podawanych dożylnie założono, że każde podanie odbywa się w warunkach szpitalnych (hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci – 10 pkt x 52 PLN).

Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii określono na podstawie Zarządzenia Nr 28/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2017 r. na 468,00 PLN (9 pkt x 52 PLN). Nie zidentyfikowano osobnego świadczenia służącego do rozliczania kwalifikacji pacjentów do programu, w związku z tym przyjęto, że jej wycena została uwzględniona w ramach wyceny diagnostyki pacjentów w programie.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniższe wyniki uwzględniają ceny komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ, zatem nie odzwierciedlają rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej - porównanie fSCiG z SCiG

Kategoria kosztowa	fSCiG [PLN]	SCiG [PLN]	Inkrementalne: fSCiG vs SCiG [PLN]
Pierwszy rok leczenia			
Koszty leku	56 992,93	56 993,16	-0,23
Koszty podania	3 120,00	3 120,00	0,00
Koszty monitorowania	468,00	468,00	0,00
Koszty całkowite	60 580,93	60 581,16	-0,23
Kolejne lata leczenia			
Koszty leku	56 992,93	56 993,16	-0,23
Koszty podania	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	468,00	468,00	0,00
Koszty całkowite	57 460,93	57 461,16	-0,23

Stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnie wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego na poziomie 0,23 PLN rocznie.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej - porównanie fSCiG z IVIg

Kategoria kosztowa	fSCiG [PLN]	IVIg [PLN]	Inkrementalne: fSCiG vs IVIg [PLN]
Pierwszy rok leczenia			
Koszty leku	56 992,93	52 925,96	4 066,97
Koszty podania	3 120,00	6 760,00	-3 640,00
Koszty monitorowania	468,00	468,00	0,00
Koszty całkowite	60 580,93	60 153,96	426,97
Kolejne lata leczenia			
Koszty leku	56 992,93	52 925,96	4 066,97
Koszty podania	0,00	6 760,00	-6 760,00
Koszty monitorowania	468,00	468,00	0,00
Koszty całkowite	57 460,93	60 153,96	-2 693,03

Stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 426,97 PLN w pierwszym roku oraz oszczędnościami na poziomie 2 693,03 PLN w kolejnych latach stosowania.

Uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych DGL można stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 7 404,62 PLN rocznie, natomiast stosowanie HyQvia w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 11 953,65 PLN w pierwszym roku leczenia oraz 8 833,65 PLN w kolejnych latach.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

W poniższych obliczeniach uwzględniono ceny leków na podstawie danych refundacyjnych DGL, pozostałe założenia przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do efektów (CER) jest produkt leczniczy Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml – koszt NFZ za 1 g to 112,80 PLN (cena netto za 1 g – 99,47 PLN). Cena netto za 1 g immunoglobulin produktu leczniczego HyQvia, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztów stosowania produktu leczniczego Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml wynosi 107,59 PLN (cena hurtowa brutto – 122,01 PLN).

Oszacowana wartość maksymalna jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto za 1 g Ig, która wynosi 190,00 PLN (cena hurtowa brutto – 215,46 PLN).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 36. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (wartość z analizy podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości
1a	Masa ciała pacjentów (37,75 kg)	Wzrost o 1 kg
1b		Wartość minimalna (13,74 kg)
1c		Wartość maksymalna (64,00 kg)
2a	Dawkowanie (SClg 0,135g/kg, IVlg 0,539 g/kg, fSClg: 0,539 g/kg)	Wartości minimalne: SClg 0,088 g/kg, IVlg 0,309 g/kg, fSClg 0,309 g/kg
2b		Wartości maksymalne: SClg 0,169 g/kg, IVlg 0,610 g/kg, fSClg 0,610 g/kg
2c		Wartości z badania Ochs 2006: SClg 0,158 g/kg, IVlg 0,464 g/kg, fSClg 0,464 g/kg
2d		Wartości z badania Theport 2010: SClg 0,108 g/kg, IVlg 0,604 g/kg, fSClg 0,604 g/kg
2e		Dawka fSClg o 8% większa od IVlg: SClg 0,135g/kg, IVlg 0,539 g/kg, fSClg: 0,582 g/kg
2f		Dawka SClg o 15% wyższa niż dawka IVlg i fSClg: SClg 0,135g/kg, IVlg 0,469 g/kg, fSClg: 0,469 g/kg
3	Koszty IVlg i SClg (IVlg 200,09 PLN; SClg 215,46 PLN)	Koszty komparatorów na podstawie danych z komun katów DGL (IVlg 156,51 PLN; SClg 187,47 PLN)

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania fSClg vs SClg oraz fSClg vs IVlg.

Porównanie fSClg vs SClg

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze SClg. Czcionką bold oznaczono scenariusze, w których dochodzi do zmiany wnioskowania.

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Koszty inkrementalne
	fSClg [PLN]	SClg [PLN]	fSClg vs SClg [PLN]
Podstawowy	60 580,93	60 581,16	-0,23
1a	62 090,48	62 090,71	-0,23
1b	24 333,11	24 333,20	-0,08
1c	100 196,12	100 196,51	-0,38
2a	36 265,12	40 812,56	-4 547,45
2b	68 096,22	74 864,58	-6 768,36
2c	52 656,55	70 423,01	-17 766,47
2d	67 461,71	49 272,69	18 189,02
2e	65 140,36	60 581,16	4 559,21
2f	53 171,85	60 581,16	-7 409,31
3	60 580,93	53 176,31	7 404,62

Największy wpływ na wyniki analizy miały założenia w zakresie dawkowania Ig oraz źródła danych kosztowych.

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

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, przetestowano wpływ na wyniki alternatywnych założeń odnośnie kosztów związanych z wydawaniem podskórnych Ig pacjentom, parametr nie wpływa na zmianę wyników w stosunku do analizy podstawowej.

Porównanie fSClg vs IVlg

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg ze IVlg. Czcionką bold oznaczono scenariusze, w których dochodzi do zmiany wnioskowania.

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne
	fSClg [PLN]	IVlg [PLN]	fSClg vs IVlg [PLN]
Pierwszy rok terapii			
Podstawowy	60 580,93	60 153,96	426,97
1a	62 090,48	61 555,79	534,69
1b	24 333,11	26 492,76	-2 159,65
1c	100 196,12	96 942,25	3 253,87
2a	36 265,12	37 573,30	-1 308,19
2b	68 096,22	67 132,97	963,25
2c	52 656,55	52 795,06	-138,51
2d	67 461,71	66 543,74	917,97

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne
	fSClg [PLN]	IVIg [PLN]	fSClg vs IVIg [PLN]
2e	65 140,36	60 153,96	4 986,40
2f	53 171,85	53 273,59	-101,74
3	60 580,93	48 627,28	11 953,65
Kolejne lata terapii			
Podstawowy	57 460,93	60 153,96	-2 693,03
1a	58 970,48	61 555,79	-2 585,31
1b	21 213,11	26 492,76	-5 279,65
1c	97 076,12	96 942,25	133,87
2a	33 145,12	37 573,30	-4 428,19
2b	64 976,22	67 132,97	-2 156,75
2c	49 536,55	52 795,06	-3 258,51
2d	64 341,71	66 543,74	-2 202,03
2e	62 020,36	60 153,96	1 866,40
2f	50 051,85	53 273,59	-3 221,74
3	57 460,93	48 627,28	8 833,65

Największy wpływ na wyniki analizy w pierwszym roku miały: masa ciała pacjentów, uwzględnienie kosztów Ig wyznaczonych na podstawie danych z komunikatów DGL oraz dawkowanie Ig.

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

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

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

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, przetestowano wpływ na wyniki alternatywnych założeń odnośnie kosztów podania IVIg oraz kosztów związanych z wydawaniem podskórnych Ig pacjentom, oba parametry nie wpływają na zmianę wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / ?	Należy zwrócić uwagę na brak danych najwyższej jakości, w ramach których wykazano by brak różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjętą technikę analityczną – analiza minimalizacji kosztów – analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, zatem dyskontowanie nie było wymagane.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zgodnie z autorami analizy wnioskodawcy: „Analizę minimalizacji kosztów dla porównania ocenianych interwencji przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników analizy klinicznej opracowanej uprzednio dla rozważanego problemu zdrowotnego. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy”. Należy zwrócić uwagę, na brak wysokiej jakości danych klinicznych, które wykazały brak różnic pod względem efektywności klinicznej uwzględnionych technologii medycznych.

Model wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy uwzględnia jedynie szacowanie kosztów porównywanych interwencji – ze względu na przyjętą technikę analityczną nie szacowano efektów zdrowotnych, gdyż przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej. Analitycy Agencji nie odnaleźli błędów zarówno w strukturze jak i w założeniach modelu. Wyniki uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy można uznać za wiarygodne.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

Należy jednak zwrócić uwagę, że niniejsza analiza została wykonana w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r., które jest praktycznie tożsame z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień przekazania AWA (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. - DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), poza uwzględnieniem produktów leczniczych Cuvitru. Różnica ta nie ma jednak wpływu na wyniki (cena za 1 mg immunoglobulin produktu Cuvitru jest taka sama jak dla pozostałych preparatów refundowanych w ramach grupy limitowej 1066.1 „Immunoglobulinum humanum subcutaneum”). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w obliczeniach nie uwzględniono refundowanego od 1 maja 2017 roku preparatu Panzyga, ze względu na brak danych dotyczących wielkości sprzedaży tego leku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości przeprowadzili obliczenia zasadne zdaniem Agencji, zatem nie było konieczności wykonywania obliczeń własnych.

Analitycy Agencji dokonali jedynie obliczeń dotyczących oszacowania maksymalnej ceny zbytu netto za 1 g immunoglobulin wnioskowanego produktu leczniczego HyQvia, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu refundowanej interwencji o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do efektu – zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.2.2 „Wyniki analizy progowej”.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – produkt leczniczy HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.).

Produkt leczniczy HyQvia – ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką podawaną podskórnie (fSClg) porównywano z immunoglobuliną ludzką normalną podawaną podskórnie (SClg) oraz immunoglobuliną ludzką normalną podawaną dożylnie (IVIg), wszystkie uwzględnione interwencje stosowano w ramach programu lekowego.

W celu oszacowania kosztów inkrementalnych stosowania wnioskowanej interwencji w miejsce komparatorów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (oddzielnie dla pierwszego i kolejnych lat terapii - w pierwszym roku pacjent musi odbyć szkolenie dotyczące samodzielnego stosowania preparatów podskórnych w warunkach domowych oraz zostać zakwalifikowanym do leczenia) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną płatnika publicznego i pacjenta. Ze względu na długość horyzontu czasowego (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SClg i fSClg w warunkach domowych), koszty monitorowania terapii Ig (w tym koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego).

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano masę ciała pacjentów, dawkowanie Ig oraz koszty komparatorów (Obwieszczenie MZ lub dane refundacyjne DGL).

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze, zatem wyniki uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy można uznać za wiarygodne.

Wyniki:

Uwzględniając ceny komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ (nie odzwierciedlające rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego) można stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnie wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego na poziomie 0,23 PLN rocznie, natomiast stosowanie HyQvia w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 426,97 PLN w pierwszym roku oraz oszczędnościami na poziomie 2 693,03 PLN w kolejnych latach stosowania.

Uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych DGL można stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnice wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 7 404,62 PLN rocznie, natomiast stosowanie HyQvia w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 11 953,65 PLN w pierwszym roku leczenia oraz 8 833,65 PLN w kolejnych latach.

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do efektów (CER) jest produkt leczniczy Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml – koszt NFZ za 1 g to 112,80 PLN (cena netto za 1 g – 99,47 PLN). Cena netto za 1 g immunoglobulin produktu leczniczego HyQvia, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztów stosowania produktu leczniczego Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml wynosi 107,59 PLN (cena hurtowa brutto – 122,01 PLN).

Oszacowana wartość maksymalna jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto za 1 g Ig, która wynosi 190,00 PLN (cena hurtowa brutto – 215,46 PLN).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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)”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (wyniki dla obu perspektyw są tożsame).

Horyzont czasowy

2-letni (od 1 stycznia 2018 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że lek HyQvia nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że lek HyQvia jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziałach AK wnioskodawcy, odpowiednio 2.5 oraz 2.11.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.1, *Immunoglobulinum humanum subcutaneum*. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Wnioskodawca, oprócz wariantu podstawowego BIA, przedstawił również analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła, m.in.:

- sprawozdania z działalności NFZ za lata 2013-2016 r.;
- dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO na podstawie badań obserwacyjnych [Bernatowska 2003, Bernatowska 2006, Wolska-Kuśnierz 2005, OICZD 2008; Pac 2016] i doniesień prasowych [Artykuły 1-3];
- dane z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (European Society for Immunodeficiency, ESID) [ESID 2014];
- opis obowiązującego programu lekowego B.17.: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci;
- polskie badania obserwacyjne oraz informacje prasowe;

- komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ (dane dla okresu marzec 2016 roku – luty 2017 roku);

Poniżej przedstawiono tabelę z danymi wejściowymi w zakresie populacji docelowej.

Tabela 40. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu w zakresie populacji docelowej

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z Polski w europejskim rejestrze ESID (dane na lata 2005-2014)	Tabela 32 AK wnioskodawcy, str. 57
Liczba pacjentów z PNO w Polsce na podstawie polskich badań obserwacyjnych*	1988 r. – 103; 2000 r. – 608; 2002 r. – 729; 2004 r. – 783; 2005 r. – 946; 2006 r. – 842; 2008 r. – 1097; 2013 r. – 3368; 2014 r. - 4099
Liczba pacjentów z PNO leczonych w programach lekowych	Tabela 35 AK wnioskodawcy, str. 59
Liczba dzieci z PNO leczonych Ig w Polsce – dane z polskiego rejestru PNO	2012 r. – 339; 2013 r. 344; 2014 r. - 440
Liczba pacjentów w programie lekowym B.62 – dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności	Tabela 40 AK wnioskodawcy, str. 61-62
Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2016-2018 - Dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności	30.06.2017 r. – 401; 30.06.2018 r.- 429
Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych w latach 2016-2018 na podstawie Pac 2016	30.06.2017 r. – 410; 30.06.2018 r.- 449

*dane dot. roku 2013 i 2014 odnoszą się do dzieci i dorosłych, w pozostałych przypadkach wartości dot. wyłącznie dzieci

Koszty

Wnioskowane ceny zbytu netto/hurtowej brutto preparatów HyQvia, tj. fiolek o pojemności 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml i 300 ml, wynoszą odpowiednio [redacted] PLN – cena za 1 mg preparatu wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN). Ceny dla komparatorów zaczerpnięto z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Komentarz Agencji

Niniejsza analiza została wykonana w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51), które jest praktycznie tożsame z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień przekazania AWA (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. - DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), poza uwzględnieniem produktów leczniczych Cuvitru. Różnica ta nie ma jednak wpływu na wyniki (cena za 1 g immunoglobulin produktu Cuvitru jest taka sama jak dla pozostałych preparatów refundowanych w ramach grupy limitowej 1066.1 „Immunoglobulinum humanum subcutaneum”). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w obliczeniach nie uwzględniono refundowanego od 1 maja 2017 roku preparatu Panzyga, ze względu na brak danych dotyczących wielkości sprzedaży tego leku.

Zgodnie z bieżącym Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 r. oraz Obwieszczeniem MZ uwzględnionym w analizach (z 26 kwietnia) ceny hurtowe brutto wnioskowanych produktów HyQvia to odpowiednio: 602,44 PLN, 1204,88 PLN, 2409,75 PLN, 4819,50 PLN, i 7229,25 PLN i są wyższe niż wysokość limitu finansowania dla poszczególnych opakowań, tj. odpowiednio 538,65 PLN, 1077,30 PLN, 2154,61 PLN, 4309,21 PLN i 6463,82 PLN. [redacted]

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszt leków;
- koszt podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych);
- koszt monitorowania terapii (w tym koszty kwalifikacji do PL);

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w ramach programu lekowego.

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 niniejszej AWA (Rozdz. 5)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	494	545
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	24	191

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	27,78	30,77
Koszty sumaryczne	27,78	30,77
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	27,75	30,54
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	-0,03	-0,22

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) objęcie refundacją leków HyQvia wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie o ok. 0,03 mln PLN i 0,22 mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie sprawozdań NFZ dot. liczby dzieci z PNO leczonych Ig w programie lekowym B.17 oraz średniorocznego przyrostu liczby pacjentów w oparciu o dane z publikacji Pac 2016.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Zgodnie z bieżącym Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 r. oraz Obwieszczeniem MZ uwzględnionym w analizach (z 26 kwietnia) ceny hurtowe brutto wnioskowanych produktów HyQvia to odpowiednio: 602,44 PLN, 1204,88 PLN, 2409,75 PLN, 4819,50 PLN, i 7229,25 PLN i są wyższe niż wysokość limitu finansowania dla poszczególnych opakowań, tj. odpowiednio 538,65 PLN, 1077,30 PLN, 2154,61 PLN, 4309,21 PLN i 6463,82 PLN. ■■■■■■

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W oszacowaniach udziałów poszczególnych preparatów Ig wykorzystano dane NFZ dotyczące zużycia Ig w ramach programów lekowych w okresie marzec 2016 - luty 2017 zaczerpnięte z komunikatów DGL za pośrednictwem serwisu Ikar Pro
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie sprawozdań NFZ dot. liczby dzieci z PNO leczonych Ig w programie lekowym B.17 oraz średniorocznego przyrostu liczby pacjentów w oparciu o dane z publikacji Pac 2016. Otrzymane przez Agencję dane NFZ potwierdzają twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Ujęta we wniosku roczna wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją pokrywa zapotrzebowanie na lek w analizowanym horyzoncie BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkty lecznicze HyQvia będą dostępne w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie wnioskodawcy: „Preparat HyQvia jest obecnie finansowany w ramach grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum. W ramach niniejszej analizy rozważa się wyłącznie rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla preparatu HyQvia. Wnioskowana zmiana nie ma wpływu na kwalifikację leku do grupy limitowej.”
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie liczebności pacjentów z PNO w Polsce, udziałów SCIg, IVIg i fSCIg w scenariuszu nowym, dawki Ig przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta, średniej masy ciała pacjentów z PNO, kosztów Ig stanowiących komparator dla preparatu HyQvia, kosztów podania IVIg, kosztów podania SCIg i fSCIg.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano nieprawidłowości za wyjątkiem niezgodności w zakresie zgodności ceny preparatu HyQvia z aktualnym stanem faktycznym (Obwieszczeniem MZ z 26 kwietnia 2017 r.). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 r. wysokości limitów finansowania dla wnioskowanych leków są niższe niż cena hurtowa brutto tych leków,

Wnioskodawca nie odniósł się do tego w analizach.

Sposób wyliczenia liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku poszczególnych technologii nie budzi zastrzeżeń Agencji. Dane otrzymane od NFZ i ekspertów klinicznych wskazują, że założenia wnioskodawcy

w zakresie udziałów w rynku i populacji są właściwe. Agencja zwraca jedynie uwagę, że zgodnie z raportem PNO 2017, 80% chorych na pierwotne niedobory odporności może być niezdiagnozowana. Przy usprawnionej diagnostyce, odpowiedniej kampanii informacyjnej i edukacji pacjentów oraz lekarzy prawdopodobny jest znamieny wzrost liczby diagnozowanych przypadków PNO, co przełoży się na wzrost wydatków płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

Parametry wrażliwe, w tym związane z elastycznym schematem dawkowania Ig, takie jak dawka na kg masy ciała czy średnia waga pacjentów, były testowane przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości.

Należy zwrócić uwagę, że oszczędności wynikające z refundacji fSClg są relatywnie nieduże, tj. ok 0,25 mln PLN w perspektywie dwóch lat funkcjonowania PL. Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę oraz wyniki analizy wrażliwości, istnieje jednak uzasadnione ryzyko dodatkowych wydatków dla płatnika.

Agencja nie zidentyfikowała innych ograniczeń analizy BIA niż wymienione przez wnioskodawcę.

Ograniczenia wskazane w analizie BIA wnioskodawcy:

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

6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok
Analiza podstawowa		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,03	-0,22
Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych rejestru PNO		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,04	-0,29
Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi Ig w scenariuszu nowym - wartości na podstawie badania Immunoprotect		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,08	-0,17
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta - wartość minimalna na podstawie danych z badań klinicznych		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,10	-0,81
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta - wartość maksymalna na podstawie danych z badań klinicznych		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,10	-0,83
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta - wartość na podstawie badania Ochs 2006		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,24	-1,96
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta - wartość na podstawie badania Thepot 2010		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	0,19	1,55
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta - dawka fSClg o 8% wyższa od dawki IVlg		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	0,08	0,65
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta - dawki z uwzględnieniem biodostępności Ig		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,12	-0,98
Średnia masa ciała pacjentów z PNO - oszacowanie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem średniej masy ciała pacjenta o 1 kg		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,03	-0,21
Średnia masa ciała pacjentów z PNO - wartość minimalna		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,04	-0,33
Średnia masa ciała pacjentów z PNO – wartość maksymalna		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	0,01	0,05
Koszty komparatorów na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres marzec 2016 – luty 2017 zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	0,20	1,60
Koszty podania IVlg - Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty sumaryczne	-0,02	-0,16
Koszty podania SClg i fSClg - Wydanie leku następuje na comiesięcznych wizytach ambulatoryjnych		
Koszty wnioskowanego leku		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	-0,02	-0,14

Największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant obejmujący koszty komparatorów na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres marzec 2016 – luty 2017 zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro – łączny wzrost wydatków płatnika w ciągu dwóch lat wynosi 1,8 mln PLN. Wpływ na wzrost wydatków NFZ mają również warianty uwzględniające (1) dawkę Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta na podstawie badania Thepot 2010, (2) dawkę fSCIg o 8% wyższą od dawki IVIg oraz (3) maksymalną wartość średniej masy ciała pacjentów z PNO. W przypadku pozostałych testowanych parametrów, wynik BIA zmienia się jedynie w obrębie wysokości generowanych oszczędności wynikających z refundacji wnioskowanej technologii i nie ma istotnego wpływu na wnioskowanie.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wpływu na budżet, które wymagałyby weryfikacji w ramach obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktów leczniczych HyQvia w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej (NFZ + pacjent), którą można uznać za tożsamą perspektywie NFZ, w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2018 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakłada, że lek HyQvia nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **scenariusz nowy** – zakłada, że lek HyQvia jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum.

Wnioskowane ceny zbytu netto/hurtowe brutto preparatów HyQvia, tj. fiolek o pojemności 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml i 300 ml, wynoszą odpowiednio [redacted]

[redacted] PLN – cena za 1 mg preparatu wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN). Ceny dla komparatorów zaczerpnięto z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. Wnioskodawca nie zaproponował RSS. W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono: koszt leków, koszt podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych), koszt monitorowania terapii (w tym koszty kwalifikacji do PL)

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 r. wysokości limitów finansowania dla wnioskowanych leków są niższe niż cena hurtowa brutto tych leków, [redacted]

Sposób wyliczenia liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku poszczególnych technologii nie budzi zastrzeżeń Agencji. Dane otrzymane od NFZ i ekspertów klinicznych wskazują, że założenia wnioskodawcy w zakresie udziałów w rynku i populacji są właściwe. Agencja zwraca jedynie uwagę, że zgodnie z raportem PNO 2017, 80% chorych na pierwotne niedobory odporności może być niezdiagnozowana. Przy usprawnionej diagnostyce, odpowiedniej kampanii informacyjnej i edukacji pacjentów oraz lekarzy prawdopodobny jest znamieny wzrost liczby diagnozowanych przypadków PNO, co przełoży się na wzrost wydatków płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

Parametry wrażliwe, w tym związane z elastycznym schematem dawkowania Ig, takie jak dawka na kg masy ciała czy średnia waga pacjentów, były testowane przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości.

Należy zwrócić uwagę, że oszczędności wynikające z refundacji fSClg są relatywnie nieduże, tj. ok. 0,25 mln PLN w perspektywie dwóch lat funkcjonowania PL. Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę oraz wyniki analizy wrażliwości, istnieje jednak uzasadnione ryzyko dodatkowych wydatków dla płatnika.

Agencja nie zidentyfikowała innych ograniczeń analizy BIA niż wymienione przez wnioskodawcę (ograniczenia przedstawiono w Rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA)

Wyniki

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) objęcie refundacją leków HyQvia wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie o ok. 0,03 mln PLN i 0,22 mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant obejmujący koszty komparatorów na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres marzec 2016 – luty 2017 zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro – łączny wzrost wydatków płatnika w ciągu dwóch lat wynosi 1,8 mln PLN. Wpływ na wzrost wydatków NFZ mają również warianty uwzględniające (1) dawkę Ig przypadającą na 1 kg masy ciała pacjenta na podstawie badania Thepot 2010, (2) dawkę fSClg o 8% wyższą od dawki IVlg oraz (3) maksymalną wartość średniej masy ciała pacjentów z PNO. W przypadku pozostałych testowanych parametrów, wynik BIA zmienia się jedynie w obrębie wysokości generowanych oszczędności wynikających z refundacji wnioskowanej technologii i nie ma istotnego wpływu na wnioskowanie.

Obliczenia własne

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wpływu na budżet, które wymagałyby weryfikacji w ramach obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Ze względu na oszacowane w ramach analizy wpływu na budżet oszczędności z perspektywy NFZ analiza racjonalizacyjna nie jest wymagana, pomimo tego wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną, którą przedstawiono poniżej.

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – wnioskowany produkt leczniczy HyQvia, stosowanej u pacjentów pediatrycznych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

Rozwiązanie zaproponowane przez autorów AR wnioskodawcy polega na obniżeniu limitu finansowania, który ma być spowodowany wprowadzeniem do refundacji odpowiednika biopodobnego, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych z grupy limitowej 1050.1 blokery TNF - adalimumab.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupie 1050.1 blokery TNF - adalimumab,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupie 1050.1 blokery TNF - adalimumab od 1 stycznia 2018.

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej. W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz chemioterapii są w całości refundowane przez płatnika publicznego, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%).

Wyniki AR wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy AR

	2018 [mln PLN]	2019 [mln PLN]
Inkrementalny wynik AR (oszczędności)		
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla substancji czynnej adalimumab	2,44	2,43

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenia proponowanych rozwiązań skutkować będzie oszczędnościami dla płatnika na poziomie około 2,4 mln PLN rocznie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów do zapisów wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46 Uwagi ekspertów do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Część programu	Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. Jacek Witkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
Kryteria kwalifikacji	„Bez zmian, zgodnie z WHO IUIS 2011”	„Właściwe”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Badania czynności fagocytarnych i neutralizacji patogenów oraz badanie ekspresji cząstek adhezyjnych, test stymulacji limfocytów – nie widzę zasadności wykonywania badań w przypadku niedoborów humoralnych dla których dedykowany jest program, badanie nie jest dostępne we wszystkich ośrodkach, opóźni kwalifikacje do programu. Badania te są konieczne w diagnostyce niedoboru odporności – a nie jest to tożsame z kwalifikacją do programu leczenia fSCIG, SCIG czy IVIG”	„Odpowiednie”
Monitorowanie leczenia	„USG jamy brzusznej co 12 miesięcy, tylko w uzasadnionych przypadkach (w razie wskazań lekarskich) co 6 miesięcy”	-
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	„Bez zmian”	„Uwzględnione prawidłowo, z rozbiem na monitorowanie skuteczności immunoglobulin dożylnych (IVIG) oraz podskórnych (SCIG)”
Czas leczenia w programie	„Określa lekarz specjalista immunologii klinicznej”	„Leczone choroby wymagają stałej suplementacji immunoglobulin w celu zapewnienia wystarczającej odporności (głównie przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej)”
Kryteria wyłączenia	„Określa lekarz specjalista immunologii klinicznej”	„Właściwe”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leków HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem PNO, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono 5 grudnia 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *HyQvia*. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano tylko 1 dokument odnoszący się do refundacji fSClg w terapii substytucyjnej pacjentów pediatrycznych – AWMSG 2013. Odnaleziona rekomendacja dotyczy stosowania preparatu HyQvia zarówno u dzieci, jak i dorosłych we wskazaniach: (1) PNO z osłabioną syntezą przeciwciał, (2) hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których zawiodła profilaktyka antybiotykami lub jest przeciwwskazana; (3) hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, (4) hipogammaglobulinemia u pacjentów przed- i po-allogenicznym hematopoetycznym przeszczepie komórek macierzystych. Powyższa rekomendacja jest negatywna ze względu na brak złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

Na stronie HAS dodatkowo odnaleziono rekomendację refundacyjną dotyczącą leku HyQvia stosowanego u dorosłych we wskazaniach terapia zastępcza u dorosłych z pierwotnym lub wtórnym niedoborem odporności w szpiczaku lub przewlekłej białaczce limfatycznej (CLL) z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami. Rekomendacja HAS jest pozytywna, przy czym wskazano, że preparat HyQvia nie ma korzyści klinicznej względem innych immunoglobulin w terapii substytucyjnej dorosłych pacjentów z pierwotnym lub wtórnym niedoborem odporności.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji					Warunki i ograniczenia refundacji 25, 50, 100, 200, 300 ml	Instrumenty dzielenia ryzyka 25, 50, 100, 200, 300 ml
	25 ml	50 ml	100 ml	200 ml	300 ml		
Austria	100%					Brak	Nie
Belgia	Niesprzedawany						
Bulgaria							
Cypr							
Czechy	100%						
Dania	100%						
Estonia	Niesprzedawany						
Finlandia	Nie dotyczy						
Francja	100%						
Grecja	100%	Niesprzedawany		100%			
Hiszpania	Niesprzedawany						
Holandia	100%						
Irlandia	100%						
Islandia	Niesprzedawany						
Liechtenstein							
Litwa							
Luksemburg							
Łotwa	Niesprzedawany						
Malta							
Niemcy							
Norwegia							
Portugalia	Niesprzedawany						
Rumunia	Niesprzedawany						
Słowacja	100%						
Słowenia	Niesprzedawany						
Szwajcaria	Niesprzedawany						
Szwecja	100%						
Węgry	Niesprzedawany						
Wielka Brytania	100%						
Włochy	Niesprzedawany	100%					

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat HyQvia jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA, w tym w dwóch krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita (Grecji i Słowacji). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, nie określono żadnych warunków i ograniczeń związanych z finansowaniem tego leku oraz nie zastosowano instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.10.2017, znak PLR.4600.429.2017.10.PP, PLR.4600.428.2017.9.PP, PLR.4600.422.2017.9.PP, PLR.4600.418.2017.9.PP, PLR.4600.416.2017.9.PP (data wpływu do AOTMiT: 24.10.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,
- HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.12.2017 r., znak OT.4351.8.2017.PW_PK.12. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2017 r. pismem z dnia 21.12.2017 r.

Problem zdrowotny

Pierwotne niedobory odporności (PNO) – heterogenna grupa ok. 300 schorzeń układu immunologicznego o podłożu genetycznym, która najczęściej powoduje przewlekłe i często zagrażające życiu zakażenia. Zachorowalność na PNO jest bardzo zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi krajami, co wynika m.in. z różnej kompletności danych oraz niskiej świadomości choroby, przekładającej się na poziomy rozpoznawalności. Współczynnik chorobowości dla Polski wynosi 1,44/100 tys. mieszkańców. Według rejestru ESID, liczba chorych na Pierwotne Niedobory Odporności w 2014 r. wyniosła 19 366 osób w Europie (dane z 126 rejestrów chorych), w tym 690 polskich pacjentów (3 ośrodki raportujące). Przyпуска się, że 70-80% chorych na PNO pozostaje niezdiagnozowanych i nie trafia do statystyk. Zapadalność na Pierwotne Niedobory Odporności dla populacji europejskiej, szacowana jest od 1,4 – 10,1/ 100 tys. żywych urodzeń w ciągu roku. Roczne prawdopodobieństwo przeżycia wśród europejskich pacjentów z PNO w 2014 r. wynosiło 99,37%. Leczenie PNO obejmuje m.in.: unikanie sytuacji sprzyjających zakażeniu, usunięcie przyczyny wtórnego niedoboru odporności, leczenie substytucyjne dożylnymi preparatami immunoglobulin, antybiotykoterapię profilaktyczną, czynniki wzrostu G-CSF i GM-CSF, IFN- α i IFN- γ , allo-HCT, szczepienia chorych z niedoborem odporności, przetoczenia komórkowych składników krwi.

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają terapię substytucyjną za pomocą Ig u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje. Część wytycznych wskazuje, że zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym (AAAAI 2016, IDF 2015, APIIEG 2009), u bardzo małych dzieci (IDF 2015, AAAAI 2016) oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg (IDF 2015). Dodatkowo, w dokumencie AAAAI 2016 wskazano na korzyść kliniczną terapii IVIg względem SCIg, u osób, u których podczas terapii IVIg utrzymywało się suboptymalne stężenie Ig w osoczu (u tych osób terapia SCIg daje możliwość osiągnięcia wyższych stężeń Ig przy mniejszych dawkach preparatu Ig). W amerykańskich wytycznych AAAAI 2016 zwrócono uwagę na występowanie „efektu odstawienia” w przypadku terapii IVIg, który może pojawić się u niektórych pacjentów

w ostatnim tygodniu przed kolejną infuzją. Efekt ten może wynikać z obniżenia stężenia Ig, co objawia się obniżeniem nastroju i symptomami infekcji. W przypadku terapii SCIg efekt ten jest ograniczony, ponieważ stężenie Ig pozostaje na stałym poziomie. Z drugiej strony wytyczne wskazują również na wady SCIg. Podkreśla się między innymi, że częstość dawkowania zależy od wielkości i objętości pojedynczej dawki, którą pacjent toleruje, a w miejscu podania może pojawić się opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny. Ograniczeniem jest również konieczność stosowania pomp infuzyjnych oraz większa częstotliwość wkłuć.

Większość zaleceń odnalezionych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczyła populacji ogólnej chorych na PNO i jedynie w kilku dokumentach wyodrębniono zalecenia odnoszące się do stosowania Ig w populacji pediatrycznej. U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana nad IVIg z uwagi na zmniejszenie częstości przeprowadzania procedur, poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole, utrudniony dostęp żylny u bardzo małych dzieci. Z drugiej strony, jak podkreślają autorzy wytycznych AAAI 2016, część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkłuć.

W najnowszych wytycznych amerykańskich AAAI 2016 odniesiono się do możliwości leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSCIg). Takie połączenie pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca prawidłowo wybrał inne stosowane w terapii substytucyjnej Ig, tj. normalną immunoglobulinę ludzką podawaną podskórną (SCIg) oraz normalną immunoglobulinę ludzką podawaną dożylnie (IVIg)

Skuteczność kliniczna

fSCIg vs IVIg (populacja pediatryczna)

Do analizy głównej włączono łącznie 26 pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż., z tego 24 otrzymało fSCIg (Wasserman 2012). Spośród tej grupy, 15 pacjentów było włączonych do fazy przedłużonej z medianą okresu interwencji wynoszącą 2,46 lat (Wasserman 2016). Podczas pełnego okresu raportowania (padanie podstawowe + faza przedłużona) całkowity czas ekspozycji pacjentów pediatrycznych na terapię wynosił 48,7 pacjentolat, a mediana liczby infuzji wynosiła 33,5. Większość infuzji nie była przerwana z powodu zdarzeń niepożądanych, podobnie jak częstotliwość infuzji (97,2% z 674 infuzji, z wyłączeniem fazy ramp-up) i wymagały tylko pojedynczego miejsca podania (82,5% z 738, włączając fazy ramp-up). Mediana czasu infuzji wynosiła 1,65 h dla fSCIg oraz 2,13 h dla IVIg. W okresie interwencji uwzględniającym zarówno fazę podstawową i rozszerzoną badania głównego (Wasserman 2012 i 2016) **częstość ciężkich infekcji bakteryjnych (SBI)** w przeliczeniu na pacjentolata wśród populacji pediatrycznej wynosiła 0,08 (górną próg 99% CI:0,20). Odnotowano 4 przypadki zapalenia płuc u 3 pacjentów. **Częstości infekcji ogółem** w populacji pediatrycznej wynosiła 3,02/pacjenta, gdzie częstość infekcji w pierwszym roku wynosiła 3,39/pacjenta/rok, a w trzecim - 1,71/pacjenta/rok. Mediana stężenia IgG była zbliżona w grupie fSCIg i IVIg. Wśród pacjentów w wieku <12 lat wartość tego parametru była nieco niższa (mediana: 9,95 g/l vs 9,63 g/l) niż u chorych ≥12 lat (mediana: 10,7 g/l vs 10,4 g/l). W badaniu nie przeprowadzono jednak analizy statystycznej dla tych porównań. Wyniki wskazały na porównywalną **jakość życia** dla wszystkich trzech ocenianych interwencji: fSCIg, SCIg i IVIg (ocenę przeprowadzono za pomocą kwestionariusza SF-36 lub PEDS-QL w zależności od wieku ankietowanego pacjenta). Wyższe wartości w zakresie tego punktu końcowego raportowano w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali SCIg, co sugeruje, że pacjenci mogą bardziej doceniać korzyści wynikające z samego podania podskórnego w porównaniu z podaniem dożylnym. Co więcej, dla fSCIg, SCIg i IVIg wykazano podobną **satysfakcję z leczenia** (ankieta LQI) w odniesieniu do przerywania leczenia, problemów związanych z leczeniem, okoliczności terapii i kosztów. Z drugiej strony, wyniki w zakresie **preferencji leczenia** wykazały, że 83% chorych było za kontynuacją leczenia fSCIg nad IVIg lub SCIg, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat oraz 79% chorych w wieku ≥14 lat. Więcej niż 50% pacjentów i opiekunów była bardzo zadowolona lub zadowolona z terapii fSCIg w odniesieniu do: częstotliwości podania, liczby wkłuć w miesiącu, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podawania, możliwości dostosowania leczenia do planu dnia, ogólnej wygody, możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego. Natomiast relatywnie wysokie odsetki pacjentów niezadowolonych i bardzo niezadowolonych z terapii fSCIg raportowano w kategoriach: możliwość samopodawania (28% w grupie 2–13 lata, 25% w grupie ≥14 lat), czas podawania (30% w grupie 2–13 lat, 18% w grupie ≥14 lat), zmiany w wyglądzie zewnętrznym (25% w grupie ≥14 lat), złożoność procesu podawania (41% w grupie ≥14 lat) oraz możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego (26,8% w grupie ≥14 lat).

fSClg vs SClg (porównanie pośrednie)

Z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności w zakresie metodyki, populacji docelowej i sposobu raportowania wyników, rezultaty porównania pośredniego zaprezentowano w formie deskryptywnej zestawiając obserwacje w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Zestawienie wyników znajduje się w tabeli nr 20.

Analiza bezpieczeństwa

fSClg vs IVlg

Podczas leczenia fSClg sześciu pacjentów zostało utraconych z badania z powodu łagodnych lub umiarkowanych działań niepożądanych, w tym 2 pacjentów pediatrycznych (ból głowy, ból miejscowy) i 4 dorosłych (miejscowy obrzęk, zwiększona częstość infekcji i niesprecyzowane AE). W żadnym z włączonych badań nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podczas wydłużonego okresu interwencji z wykorzystaniem fSClg w badaniu Wasserman 2016 w grupie 2-11 lat nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, zarówno związanych, jak i niezwiązanych z leczeniem. Z kolei w kohorcie od 12 do 15 lat roczna częstość SAE niezwiązanych z podaniem leku w trakcie terapii fSClg wynosiła 0,08 na pacjenta. Dla porównania, w okresie otrzymywania IVlg/SClg w ramach etapu safety follow up nie zarejestrowano żadnego SAE. W grupie 16-65 lat SAE niezwiązane z leczeniem podczas terapii fSClg występowały z częstością 0,10 na pacjenta/rok, a podczas leczenia IVlg/SClg wartość tego parametru wynosiła 0,04 na pacjenta/rok. Do najczęściej raportowanych układowych działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie, nudności, gorączka, wymioty i dreszcze. Wszystkie te zdarzenia występowały częściej podczas infuzji IVlg w porównaniu z fSClg, nie przedstawiono jednak oceny statystycznej wyników. W trakcie terapii fSClg odnotowano reakcje miejscowe na podanie leku, takie jak dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. W grupie chorych w wieku <18 lat stosujących fSClg rzadziej niż w populacji ogólnej raportowano miejscowe jak i układowe zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowane AE (częściej niż 0,3 na pacjenta/rok) w całym okresie obserwacji (badania Wasserman 2012 i 2016) to nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma.

fSClg vs SClg (porównanie pośrednie)

Z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności w zakresie metodyki, populacji docelowej i sposobu raportowania wyników, rezultaty porównania pośredniego zaprezentowano w formie deskryptywnej zestawiając obserwacje w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Zestawienie wyników znajduje się w tabeli nr 26.

Ograniczenia i wnioski z analizy klinicznej

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze niską jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania fSClg względem pozostałych technologii alternatywnych. Brak badań RCT bezpośrednio w sposób równoległy porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami wymusza wnioskowanie na podstawie badań jednoramiennych typu „przed-po” (porównanie fSClg z IVlg) oraz porównania pośredniego fSClg z SClg. Z uwagi na powyższe odstąpiono od przeprowadzenia syntezy ilościowej wyników. Ponadto, porównawcza analiza statystyczna w wielu przypadkach nie była możliwa ze względu na sposób raportowania wyników w poszczególnych badaniach lub brak oceny statystycznej ze strony badaczy. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, porównanie pośrednie fSClg z SClg przeprowadzono w sposób deskryptywny, poprzez tabelaryczne zestawienie wyników porównań bezpośrednich tych interwencji ze wspólną grupą referencyjną - IVlg. Podsumowując, **niniejsza analiza kliniczna nie przedstawia wiarygodnych wyników dla skuteczności/bezpieczeństwa stosowania fSClg w porównaniu z wybranymi komparatorami – SClg i IVlg**. Badanie główne z fazą przedłużoną (Wasserman 2012 i 2016) bezpośrednio porównujące fSClg z IVlg nie było zaprojektowane w celu oceny skuteczności porównawczej z uwagi na znacząco różniące się okresy interwencji dla IVlg (3 mies.) i fSClg (12 mies.). Drugie badanie włączone do analizy porównawczej fSClg z IVlg, 161101, nie zawierało informacji na temat udziału populacji pediatrycznej w populacji ogólnej ani informacji na temat średniego wieku pacjentów. Celem tej próby klinicznej była ocena tolerancji, bezpieczeństwa oraz innych parametrów dotyczących infuzji fSClg u pacjentów z PNO. Ponadto, to badanie jest dostępne tylko w formie streszczenia badania klinicznego na stronie firmy Shire. Wyniki tej próby klinicznej nie były publikowane w periodykach naukowych, tym samym nie podlegały ocenie w trybie *peer review*. W przypadku porównania SClg z fSClg w zasadzie brak jest badań bezpośrednio porównujących te interwencje, a porównanie pośrednie ma formę opisowego zestawienia wyników

Według wytycznych EMA dotyczących analizy klinicznej dla Ig stosowanych w PNO, skuteczność kliniczna powinna być potwierdzona w otwartych niekontrolowanych badaniach klinicznych trwających minimum rok, aby uniknąć błędu systematycznego związanego z porą roku (sezonowy bias; częstsze infekcje w okresie jesienno-zimowym) – tymczasem dla przedstawionych porównań okres interwencji dla IVlg wynosił tylko 3 mies. Wnioskowanie dla populacji pediatrycznej otrzymującej fSClg możliwe było jedynie na podstawie wyników

analizy w podgrupach (badanie Wasserman 2012 i 2016). Dodatkowo, liczebność populacji <18 r.ż. była niewielka i liczyła tylko 26 pacjentów (w wieku 4–17 lat). Należy również podkreślić, że Wnioskowany PL nie ogranicza populacji względem minimalnego wieku pacjenta, co oznacza, że w niniejsza analiza nie przedstawia wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fSClg w populacji z PNO poniżej 4 r.ż. Co więcej, w badaniu Wasserman 2012 wyniki dla populacji pediatrycznej przedstawiono dla podgrup <12 r.ż. i ≥12 r.ż. oraz dla populacji ogólnej. Podgrupę pacjentów poniżej 18 r.ż. wyodrębniono dopiero w fazie przedłużonej badania Wasserman 2012 (Wasserman 2016), przy czym liczebność tej kohorty wynosiła jedynie 15 pacjentów. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że zgodnie z ChPL HyQvia „nie zaobserwowano znaczących różnic w działaniach farmakodynamicznych czy skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego HyQvia pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi”. Zgodnie z wytycznymi EMA dopuszczalne wydaje się wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa preparatu fSClg w populacji pediatrycznej na podstawie wyników dla populacji ogólnej obejmującej pacjentów niepełnoletnich.

Zgodnie z informacjami producenta, przewaga preparatu HyQvia (immunoglobulina z dodatkiem hialuronidazy do ułatwionego podania podskórnego) nad innymi terapiami substytucyjnymi Ig związana jest z redukcją częstości infuzji do 1 w miesiącu (co 3–4 tygodnie, jak w przypadku IVIg), podawaniem wymaganej dawki do jednego miejsca (terapia substytucyjna Ig wymaga podawania jednorazowo dużych objętości, co w przypadku SClg oznacza konieczność podawania jednej dawki do kilku miejsc) oraz możliwość samodzielnego podawania Ig w warunkach domowych (jak w przypadku SClg). Powyższy efekt osiągany jest dzięki rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej (rHuPH20), która ma ułatwiać dyfuzję leku podawanego drogą podskórną (zwiększenie biodostępności Ig podawanej podskórnie). Jak wskazują wyniki niniejszej analizy, wymienione zalety preparatu HyQvia nie przekładają się na jakość życia pacjentów. Wyniki wskazały na porównywalną jakość życia dla wszystkich trzech ocenianych interwencji: fSClg, SClg i IVIg (ocenę przeprowadzono za pomocą kwestionariusza SF-36 lub PEDS-QL w zależności od wieku ankietowanego pacjenta). Wyższe wartości w zakresie tego punktu końcowego raportowano w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali SClg, co sugeruje, że pacjenci mogą bardziej doceniać korzyści wynikające z samego podania podskórnego w porównaniu z podaniem dożylnym. Co więcej, dla fSClg, SClg i IVIg wykazano podobną satysfakcję z leczenia (ankieta LQI) w odniesieniu do przerywania leczenia, problemów związanych z leczeniem, okoliczności terapii i kosztów. Z drugiej strony, 83% chorych preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVIg lub SClg, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat oraz 79% chorych w wieku ≥14 lat. Więcej niż 50% pacjentów i opiekunów była bardzo zadowolona lub zadowolona z terapii fSClg w odniesieniu do: częstotliwości podania, liczby wkłuć w miesiącu, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podawania, możliwości dostosowania leczenia do planu dnia, ogólnej wygody, możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego. Natomiast relatywnie wysokie odsetki pacjentów niezadowolonych i bardzo niezadowolonych z terapii fSClg raportowano w kategoriach: możliwość samopodawania (28% w grupie 2–13 lata, 25% w grupie ≥14 lat), czas podawania (30% w grupie 2–13 lat, 18% w grupie ≥14 lat), zmiany w wyglądzie zewnętrznym (25% w grupie ≥14 lat), złożoność procesu podawania (41% w grupie ≥14 lat) oraz możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego (26,8% w grupie ≥14 lat).

W rekomendacji HAS 2015 również zwrócono uwagę, że stosowanie leku HyQvia raz w miesiącu w pojedynczej infuzji nie przekłada się na poprawę jakości życia w porównaniu z IVIg podawanym raz w miesiącu w pojedynczej infuzji lub SClg podawanym co tydzień w kilku infuzjach. W dokumencie EMA 2013 zasugerowano, że wygoda związana z dłuższym odstępem pomiędzy infuzjami fSClg przy porównywalnej skuteczności klinicznej może być niewspółmierna względem większej liczby miejscowych reakcji niepożądanych. Niniejsza analiza bezpieczeństwa wskazuje, że podczas terapii fSClg odnotowano większą częstość miejscowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z IVIg czy SClg, chociaż większość z nich była raportowana jako reakcje łagodne.

Analiza ekonomiczna

Poniższe wyniki uwzględniają ceny komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ, zatem nie odzwierciedlają rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Wnioskodawca nie zaproponował RSS. Wyniki odnoszą się do perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą NFZ + pacjent.

Stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnie wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego na poziomie 0,23 PLN rocznie. Stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 426,97 PLN w pierwszym roku oraz oszczędnościami na poziomie 2 693,03 PLN w kolejnych latach stosowania.

Uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych DGL można stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnie wiąże

się ze wzrostem kosztów na poziomie 7 404,62 PLN rocznie, natomiast stosowanie HyQvia w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 11 953,65 PLN w pierwszym roku leczenia oraz 8 833,65 PLN w kolejnych latach.

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do efektów (CER) jest produkt leczniczy Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml – koszt NFZ za 1 g to 112,80 PLN (cena netto za 1 g – 99,47 PLN). Cena netto za 1 g immunoglobulin produktu leczniczego HyQvia, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztów stosowania produktu leczniczego Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml wynosi 107,59 PLN (cena hurtowa brutto – 122,01 PLN).

Oszacowana wartość maksymalna jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto za 1 g Ig, która wynosi 190,00 PLN (cena hurtowa brutto – 215,46 PLN).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) objęcie refundacją leków HyQvia wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie o ok. 0,03 mln PLN i 0,22 mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, największy wpływ na wydatki płatnika ma wariant obejmujący koszty komparatorów na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres marzec 2016 – luty 2017 zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro – łączny wzrost wydatków płatnika w ciągu dwóch lat wynosi 1,8 mln PLN. Wpływ na wzrost wydatków NFZ mają również warianty uwzględniające (1) dawkę Ig przypadającą na 1 kg masy ciała pacjenta na podstawie badania Thepot 2010, (2) dawkę fSClg o 8% wyższą od dawki IVlg oraz (3) maksymalną wartość średniej masy ciała pacjentów z PNO. W przypadku pozostałych testowanych parametrów, wynik BIA zmienia się jedynie w obrębie wysokości generowanych oszczędności wynikających z refundacji wnioskowanej technologii i nie ma istotnego wpływu na wnioskowanie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano tylko 1 dokument odnoszący się do refundacji fSClg w terapii substytucyjnej pacjentów pediatrycznych – AWMSG 2013. Odnaleziona rekomendacja dotyczy stosowania preparatu HyQvia zarówno u dzieci, jak i dorosłych we wskazaniach: (1) PNO z osłabioną syntezą przeciwciał, (2) hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których zawiodła profilaktyka antybiotykami lub jest przeciwwskazana; (3) hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, (4) hipogammaglobulinemia u pacjentów przed- i po-allogenicznym hematopoetycznym przeszczepie komórek macierzystych. Powyższa rekomendacja jest negatywna ze względu na brak złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Nie dotyczy

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie przedstawiono informacji o ewentualnym konflikcie interesów.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Charakterystyka populacji docelowej nie została przedstawiona w sposób kompletny – brak odniesienia do kryteriów selekcji w ramach wnioskowanego PL
- Nie podano informacji o czasie terapii z zastosowaniem preparatów Ig
- Nie przedstawiono szczególnych warunków dopuszczenia do obrotu zawartych w ChPL HyQvia.
- Nie wskazano na podstawie wytycznych klinicznych jak długo powinna trwać terapia substytucyjna Ig.
- Czas obserwacji badań włączonych do AK nie pozwalał na wiarygodne porównanie ocenianych interwencji.
- Badania włączone do analizy były przeprowadzone na nielicznej populacji (pacjenci pediatryczni).

Analiza kliniczna:

- Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej, z tego powodu danych tych nie przedstawiono w analizach.
- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku, konieczna była analiza w podgrupach.
- Brak opisu postępowania z danymi utraconymi.

Analiza ekonomiczna:

- z powodu braku danych dotyczących efektywności praktycznej ocenianej technologii nie przedstawiano takich danych

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Badanie 161101** Baxter. (2013) Raport z badania 161101 „Tolerability, Safety, and Administration Mode Evaluation of rHuPH 20 Facilitated Subcutaneous Treatment with Immune Globulin Infusion (Human), 10% in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases”. Dostęp: http://www.shiretrials.com/en/our-commitment-to-transparency/_subcontent/-/media/Files/Clinical%20Trials/clinicaltrialsen/Clinical%20Study%20Reports/baxalta-161101-clinical-study-report-redact.pdf.
- Wasserman 2012** 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
- Wasserman 2016** Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Engl W, Sharkhawy M, Leibl H, Puck J, Rubinstein A, Kobrynski L, Gupta S, Grant AJ, Ratnayake A, Richmond WG, Church J, Yel L, i in. (2016) Long-Term Tolerability, Safety, and Efficacy of Recombinant Human Hyaluronidase-Facilitated Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 36:571–582.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAAAI 2016** Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, i in. (2017) Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139(3S):S1–S46.
- APIIEG 2009** APIIEG. (2009) Wytyczne APIIEG, Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. Dostęp: <http://www.apiieg.org/files/1/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%201%20June%202008.pdf>.
- AWMF 2012** AWMF. (2012) Wytyczne AWMF: Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. Dostęp: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-052l_S3_Therapie_prim%C3%A4rer_Antik%C3%B6rpermangelkrankungen_2012-12_verlaengert.pdf.
- AWMSG 2013** Rekomendacje kliniczne dla preparatu HyQvia wydane przez All Wales Medicines Strategy Group (2013): <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1365>
- CBS 2010** Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Hume H. (2010) Wytyczne CBS: The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 24 Suppl 1:S28-50.
- EMA 2013** Assessment report HyQvia, Common name: human normal immunoglobulin, Procedure No. EMEA/H/C/002491/0000
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002491/WC500143854.pdf
- EMA 2016** EMA. (2016) Alert bezpieczeństwa: HyQvia Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002491/WC500160133.pdf.
- HAS 2015** HAS. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu HyQvia. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/hyqvia_summary_ct14312.pdf.
- IDF 2015** IDF. (2015) Wytyczne IDF: Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases.
- UK-PIN 2009** UK Primary Immunodeficiency Network. (2009) Wytyczne UK-PIN: Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients

Pozostałe publikacje

- Artykuły 1** Artykuł: III Światowy Tydzień Pierwotnych Niedoborów Odporności. Łódzkie poradnie, kliniki - Łódź - Naszemiasto.pl. Dostęp: <http://lodz.naszemiasto.pl/artykul/1818431.iii-swiatowy-tydzien-pierwotnych-niedoborow-odpornosci,id,t.html> (29.11.2013).
- Artykuły 2** Artykuł: Pierwotne niedobory odporności – „Badaj. Diagnozuj. Lecz.” Dostęp: <http://www.rodzinykrakow.pl/artykul/Pierwotne-niedobory-odpornosci-%E2%80%93-Badaj-Diagnozuj-Lecz.aspx>

- Artykuły 3** Artukul: Pierwotne niedobory odporności w naszym regionie. Dostęp: <http://www.mmbdydgoszcz.pl/449371/2013/6/4/pierwotne-niedobory-odpornosci-w-naszym-regionie?category=news>
- Bernatowska 2003** 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 Pediatra* (1):41–44.
- Bernatowska 2006** Bernatowska E, Mikołuc B, Krzeski A, Piątosza B, Gromek I. (2006) Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 70(9):1587–1592.
- ChPL HyQvia** Charakterystyka produktu leczniczego HyQvia
- Daly 1991** Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, Pirofsky B, Sprouse C. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. *Ann Allergy*. 1991;67(5):504–510.
- ESID 2014** ESID - European Society for Immunodeficiencies. Dostęp: <http://www.esid.org/statistics.php?sub=1>
- Medycyna Praktyczna** Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17>
- Ochs 2006** 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.
- OICZD 2008** 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> (29.12.2013).
- Pac 2016** 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
- Raport PNO 2017** Dylewska M. i inni: Pierwotne Niedobory Odporności, Stan obecny oraz potrzeby diagnostyki i terapii w Polsce, 2017
<http://www.pexps.pl/files/upload/files/201710-PEXPS-PNO-raport.pdf>
- Thepot 2010** 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.
- Tylka 2009** Tylka, J., & Piotrowicz, R. (2009). Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36-wersja polska. *Kardiologia Polska*, 67(10), 1166-1169.
- Wolska-Kuśnierz 2005** 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 Pediatrycznego*; 18 czerwca 2005; Rzeszów

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: Hyqvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDACTED], Kraków, czerwiec 2017;

Zał. 2. Analiza kliniczna: Hyqvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDACTED], Kraków, czerwiec 2017;

Zał. 3. Analiza ekonomiczna: Hyqvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDACTED], czerwiec 2017;

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: Hyqvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności; [REDACTED], Kraków, czerwiec 2017;

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: Hyqvia w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności, [REDACTED], Kraków, czerwiec 2017;

Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktów leczniczych HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4351.8.2017.PW_PK.12.

Zał. 7. Uzgodniony program lekowy

Zał. 8. ChPL HyQvia