

## Rekomendacja nr 3/2018

z dnia 4 stycznia 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych HyQvia  
(immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: 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)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkty lecznicze:

- 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

we wskazaniu: 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)”, **pod warunkiem** obniżenia ceny leku lub zaproponowania instrumentu podziału ryzyka pozwalającego na obniżenie kosztów terapii

ocenianą technologią co najmniej do poziomu kosztów terapii z zastosowaniem najtańszej technologii alternatywnej znajdującej się na wykazie leków refundowanych.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku HyQvia w populacji pediatrycznych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO) oparto na trzech nierandomizowanych badaniach klinicznych porównujących normalną immunoglobulinę ludzką o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSClg) z normalną immunoglobuliną ludzką podawaną podskórną (SClg) i normalną immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIg).

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 osiągnąć jest dzięki rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej, która ma ułatwiać dyfuzję leku podawanego drogą podskórną (zwiększenie biodostępności Ig podawanej podskórną). Jednak jak wskazują wyniki analizy klinicznej, wymienione zalety preparatu HyQvia nie przekładają się na jakość życia pacjentów.

Wyniki analizy skuteczności wskazują na porównywalną jakość życia dla wszystkich trzech ocenianych interwencji: fSClg, SClg i IVIg. 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. Analogicznie, dla fSClg, SClg i IVIg wykazano podobną satysfakcję z leczenia w odniesieniu do przerwania 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  $\geq 14$  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, czas podawania, zmiany w wyglądzie zewnętrznym, złożoność procesu podawania, oraz możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego.

W ramach analizy bezpieczeństwa podczas terapii fSClg odnotowano większą częstość miejscowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z IVIg czy SClg, chociaż większość z nich była raportowana jako reakcje łagodne.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze niską jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania fSCIg względem pozostałych technologii alternatywnych, co obniża wiarygodność wnioskowania. Jednocześnie badania obejmowały małą grupę pacjentów pediatrycznych, co utrudnia wnioskowanie o efektach możliwych do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej w tej grupie wiekowej.

Należy mieć jednak na uwadze, że produkt leczniczy HyQvia podlegał już ocenie Agencji we wskazaniu pierwotne niedobory odporności u pacjentów dorosłych. Wówczas w rekomendacji nr 97/2015 również wskazano na średnią i niską jakość dowodów naukowych, jednak z uwagi na rzadkość występowania choroby uznano, że nie należy spodziewać się publikacji doniesień o wyższej jakości w tym wskazaniu. Przeprowadzona na potrzeby ww. procesu analiza kliniczna również wskazała na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy ocenianą technologią a komparatorem i wniosek ten był zgodny z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, które zalecają stosowanie preparatów immunoglobulin z równoczesnym wskazaniem na równoważność różnych produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie. Odnosząc się do międzynarodowych wytycznych należy także wskazać, że tylko jedna z odnalezionych wytycznych klinicznych – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) 2016 r. rekomenduje możliwość leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSCIg). Pozostałe odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się wprost do ocenianej technologii.

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów z uwzględnieniem rzeczywistych kosztów komparatorów wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnym oraz w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie ok. 10 tys. PLN rocznie.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może wygenerować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie o ok. 0,03 mln PLN w 1. i 0,22 mln PLN 2. roku refundacji z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame).

Biorąc pod uwagę brak możliwości wykazania w analizie klinicznej przewagi ocenianej technologii nad komparatorami, w ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się obniżenie ceny leku lub zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który pozwoliłby na obniżenie kosztów terapii ocenianą technologią co najmniej do poziomu kosztów terapii z zastosowaniem najtańszej technologii alternatywnej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności 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 – [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.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny 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)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o dodanie do istniejącej grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Pierwotne (wrodzone) niedobory odporności (PNO) to heterogenna grupa ok. 300 schorzeń układu immunologicznego o podłożu genetycznym, która najczęściej powoduje przewlekłe i mogące zagrażać życiu zakażenia. Zakażenia mają ciężki, niejednokrotnie nietypowy i długotrwały przebieg oraz są odporne na antybiotykoterapię.

Zachorowalność na PNO jest bardzo zróżnicowana w poszczególnych krajach, 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.

Zachorowalność na PNO jest zróżnicowana pomiędzy płciami i grupami wiekowymi. Grupą wiekową, w której PNO rozpoznawane są najczęściej jest grupa 5-19 lat (38%). Udział rozpoznań PNO wśród pacjentów poniżej 1. roku życia wynosi zaledwie 5%.

Rokowanie wyrażone jako roczne prawdopodobieństwo przeżycia wśród europejskich pacjentów z PNO w 2014 r. wynosiło 99,37%.

Według rejestru European Society for Immunodeficiencies (ESID), liczba chorych na PNO w Europie, w 2014 r., wyniosła 19 366 osób (dane z 126 rejestrów chorych), w tym 690 polskich pacjentów (3 ośrodki raportujące), przy czym dane obejmują jedynie przypadki zarejestrowane (zdiagnozowane), a rzeczywista liczba chorych może być znacznie większa. 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 PNO w Polsce wyniosła ponad 20 tys. osób, z czego liczba zdiagnozowanych przypadków wyniosła 4 099.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów w wieku ≤18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z wnioskowanym rozpoznaniem w latach 2012-2016 wynosiła odpowiednio 4 691 w 2012 r., 4 182 w 2013 r., 4 030 w 2014 r., 4 130 w 2015 r. oraz 3 827 w 2016 r.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi opcjami terapeutycznymi są produkty immunoglobulin przeznaczone do podawania dożylnego (IVIg), podskórnego (SCIg).

Zgodnie z obwieszczeniem 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), obecnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu są substancje czynne:

- immunoglobulinum humanum – 14 produktów leczniczych w ramach grup limitowych: 1066.0, Immunoglobulinum humanum, 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum;
- immunoglobulinum humanum normale – 19 produktów leczniczych w ramach grup limitowych: 1066.0, Immunoglobulinum humanum, 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum;
- immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum – 15 produktów leczniczych w ramach grupy limitowej: 1066.0, Immunoglobulinum humanum.

Wnioskodawca jako komparatory wybrał preparaty stosowane w terapii substytucyjnej Ig, tj. normalną immunoglobulinę ludzką podawaną podskórną (SCIg) oraz normalną immunoglobulinę ludzką podawaną dożylnie (IVIg).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym. Odpowiednie dawki 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. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) jest wskazany do stosowania w leczeniu substytucyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) z:

- zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał;
- hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi
  - (1) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczne leczenie antybiotykami jest nieskuteczne lub przeciwwskazane oraz
  - (2) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim;
- hipogammaglobulinemią u pacjentów w okresie przed przeszczepem i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo normalnej immunoglobuliny ludzkiej o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSClg) z normalną immunoglobuliną ludzką podawaną podskórną (SClg) i normalną immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIg):

- Wasserman 2012: badanie główne, wieloośrodkowe; liczba ramion: 1; prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; bez randomizacji; niezaślepienie; okres interwencji: 91 dni (IVIg) i 366 dni (fSClg); typ hipotezy: brak danych; kryteria włączenia: pacjenci w wieku  $\geq 2$  lat; PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; terapia IgG przez  $\geq 3$  mies. w dawce  $\geq 300$  mg/kg/mies.; liczebność grup: dzieci (2 do  $<18$  lat): 26, dorośli ( $\geq 18$  lat): 63, fSClg: 83, IVIg: 87; jakość badania oceniono na 7/8 punktów wg skali NICE;
- Wasserman 2016: badanie przedłużone, wieloośrodkowe; liczba ramion: 1; prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; bez randomizacji; niezaślepienie; okres interwencji: brak danych (IVIg) i 565,9 dni (fSClg); typ hipotezy: brak danych; kryteria włączenia: pacjenci w wieku  $\geq 2$  lat; PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; terapia IgG przez  $\geq 3$  mies. w dawce  $\geq 300$  mg/kg/mies., ukończenie badania PT.; liczebność grup: dzieci (2 do  $<18$  lat): 26, dorośli ( $\geq 18$  lat): 63, fSClg dorośli: 48, fSClg dzieci: 15, IVIg dorośli: 3.; jakość badania oceniono na 7/8 punktów wg skali NICE;
- Badanie 161101: wieloośrodkowe; liczba ramion: 1; prospektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; bez randomizacji; niezaślepienie; okres interwencji: fSClg: Faza 1 – 3 tyg. Faza 2 – max 6 mies., IVIg/SClg: Pacjenci ze stężeniem przeciwciał anty-rHuPH20:  $<160$  max 6 mies.,  $\geq 160$  max 12 mies; typ hipotezy: brak danych; kryteria włączenia: Pacjenci w wieku  $\geq 2$  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  $\geq 3$  mies.; Stężenie IgG  $> 5$  g/l podczas skringingu; brak SBI w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających skringing; liczebność grup: Faza I - Safety Analysis Data Set (SADS) – 37 (fSClg); Faza II - 36 (fSClg) Faza III – 26 (IVIg/SClg); jakość badania oceniono na 6/8 punktów wg skali NICE.

### *Skuteczność kliniczna*

#### *Porównanie bezpośrednio fSClg z IVIg (populacja pediatryczna)*

Do analizy głównej włączono łącznie 26 pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż., z tego 24 otrzymało fSClg (Wasserman 2012). Spośród tej grypy, 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 adaptacyjnej (ang. ramp-up)) i wymagały tylko pojedynczego miejsca podania (82,5% z 738, włączając fazę ramp-up). Mediana czasu infuzji wynosiła 1,65 h dla fSClg 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 pacjentolat wśród populacji pediatrycznej wynosiła 0,08 (górny 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 przerwania 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).

#### Porównanie pośrednie fSCiG vs SCiG

Ze względu na brak wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących fSCiG z SCiG wyniki przedstawiono w formie porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną IVIg. Z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności w zakresie metodyki, populacji docelowej i sposobu raportowania wyników, rezultaty porównania pośredniego zaprezentowano w formie opisowej zestawiając obserwacje w zakresie poszczególnych punktów końcowych:

- Ciężkie infekcje:
  - fSCiG vs IVIg: 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;
  - SCiG vs IVIg: We wszystkich badaniach osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta;
- Infekcje ogółem:
  - fSCiG vs IVIg: 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);
  - SCiG vs IVIg: 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);
- Stężenie IgG [g/l]:

- fSClg vs IVlg: Stężenie IgG było porównywalne podczas terapii fSClg oraz IVlg: <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 fSClg utrzymywało się na poziomie: populacja ogólna: 9,38–11,95 g/l, populacja pediatryczna: 10,09–16,60 g/l;
- SClg vs IVlg: Wzrost stężenia IgG podczas terapii SClg względem terapii IVlg (populacja ogólna 3,5%–49%; populacja pediatryczna 2,1%–37,2%). W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SClg nad IVlg (populacja ogólna 2 badań jednoramiennych badań klinicznych typu „przed-po” (efore-After Study BAS, pediatryczna 2 BAS), SClg nie jest gorsza względem IVlg (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 SClg oraz IVlg;
- Hospitalizacje:
  - fSClg vs IVlg: Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku była numerycznie niższa w trakcie terapii fSClg w porównaniu z IVlg (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 fSClg i IVlg. W dłuższym okresie obserwacji w trakcie terapii fSClg średnia liczba dni hospitalizacji/pacjenta/rok wyniosła 0,61, a liczba hospitalizacji/pacjenta/rok 0,12;
  - SClg vs IVlg: Hospitalizacje występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVlg i SClg;
- Nieobecność w szkole/pracy:
  - fSClg vs IVlg: 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;
  - SClg vs IVlg: W populacji pediatrycznej odnotowano redukcję nieobecności w szkole/pracy po zmianie terapii z IVlg na SClg (1 badanie różnica istotna statystycznie). W populacji ogólnej w większości badań nie odnotowano różnic pomiędzy IVlg a SClg w odniesieniu do absencji z powodu infekcji, w 1 badaniu raportowano wzrost częstości nieobecności w szkole/pracy z powodu choroby/infekcji w grupie SClg;
- Preferencje pacjentów:
  - fSClg vs IVlg: W badaniu PT 83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSClg. W całym okresie obserwacji (PT i ET) 70% respondentów preferowało fSClg;
  - SClg vs IVlg: 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.

#### *Skuteczność praktyczna*

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Bezpieczeństwo*



### Porównanie bezpośrednie fSCiG z IViG (populacja pediatryczna)

Podczas leczenia fSCiG 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 zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE)). W żadnym z włączonych badań nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podczas wydłużonego okresu interwencji z wykorzystaniem fSCiG 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 poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious AE) SAE niezwiązanych z podaniem leku w trakcie terapii fSCiG wynosiła 0,08 na pacjenta. Dla porównania, w okresie otrzymywania IViG/SCiG w ramach etapu monitorowania bezpieczeństwa (ang. safety follow up) nie zarejestrowano żadnego SAE. W grupie 16-65 lat SAE niezwiązane z leczeniem podczas terapii fSCiG występowały z częstością 0,10 na pacjenta/rok, a podczas leczenia IViG/SCiG 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 IViG w porównaniu z fSCiG, nie przedstawiono jednak oceny statystycznej wyników. W trakcie terapii fSCiG odnotowano reakcje miejscowe na podanie leku, takie jak dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. W grupie chorych w wieku <18 lat stosujących fSCiG 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.

### Porównanie pośrednie fSCiG vs SCiG

Ze względu na brak wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących fSCiG z SCiG wyniki przedstawiono w formie porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną IViG. 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.

#### fSCiG vs IViG

Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (AE) w trakcie terapii fSCiG miała charakter łagodny (69%) lub umiarkowany (30%). Czasowo związane z podaniem leku układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IViG. Podczas stosowania fSCiG 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 fSCiG miejscowe i układowe AE występowały rzadziej niż w populacji ogólnej. AE występujące z częstością >0,3 na pacjenta/rok podczas terapii fSCiG to: nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma.

#### SCiG vs IViG

SCiG i IViG 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, wynacznienie, świąd, zasinienie, krwotok, obrzęk.

### Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono 1 dokument opublikowany przez EMA 2016 raportujący:

- 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).

Według ChPL HyQvia do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/100$ ) należą: 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); ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej oraz ból głowy.

Oprócz działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane w ramach doświadczeń zgromadzonych po wprowadzeniu do obrotu (częstość tych reakcji jest nieznana): zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: schorzenia grypopodobne, wyciek z miejsca infuzji.

Oprócz ww. działań niepożądanych, w przypadku podawanych podskórnie produktów immunoglobulinowych obserwowano następujące działania niepożądane: wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna, drżenie, tachykardia, niedociśnienie, uderzenia gorąca, błądź, 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- Badania oceniające fSCIg w porównaniu z IVIg 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;
- Badanie główne Wasserman nie zostało zaprojektowane w celu analizy porównawczej fSCIg vs IVIg, wobec czego wnioski wyciągane na tej podstawie powinny być ostrożne;
- Niewielka liczebność populacji pediatrycznej (N=26, analiza w podgrupach), co utrudnia wnioskowanie o efektach w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- Brak wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa fSCIg dla populacji z PNO poniżej 4 r.ż.;
- W badaniu 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 odchylenia standardowego (SD), przedziałów ufności, oraz innych miar precyzji) oraz brak

porównawczej analizy statystycznej niejednokrotnie uniemożliwiało formalne porównanie badanych interwencji;

- 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;
- W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniano wyników pacjentów fazy wstępnej podania fSCIg (fazy adaptacyjnej do podania podskórnego (ang. ramp-up period)), w związku z tym włączona populacja nie jest w pełni zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT)
- W badaniu Wasserman 2012 wyniki dla IVIg uzyskano z 3 mies. okresu stosowania IVIg, natomiast dla fSCIg ok. 12 mies., w związku z tym niemożliwe było przeprowadzenie porównania efektywności IVIg vs fSCIg.

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ). Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Analizy 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). Wnioskowany produkt leczniczy porównano z immunoglobulinami ludzkimi normalnymi: podawaną podskórnie (SCIg) oraz podawaną dożylnie (IVIg), stosowanymi w ramach programu lekowego. W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty leków, koszty podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów

w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych), koszty monitorowania terapii Ig (w tym koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego).

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy uzyskane dla porównywanych schematów leczenia są następujące (ceny komparatorów przyjęto na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia):

- 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,
- 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 ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania fSCIg vs SCIg wykazano, że największy wpływ na wyniki miały założenia w zakresie dawkowania Ig oraz źródła danych kosztowych. Natomiast analiza wrażliwości dla porównania fSCIg vs IVIg wykazała, że 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (brak wysokiej jakości danych klinicznych, które wykazały brak różnic pod względem efektywności klinicznej uwzględnionych technologii medycznych), znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W rozpatrywanym przypadku nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem, zatem zdaniem Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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).

Ponadto zgodnie z uwagami wnioskodawcy Agencja przedstawiła oszacowania dla produktu leczniczego Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, którego koszt za 1 g dla NFZ wynosi 135,67 PLN (cena netto za 1 g – 119,64 PLN).

Cena netto za 1 g immunoglobulin produktu leczniczego HyQvia, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztów stosowania produktu leczniczego Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml wynosi 125,37 PLN (cena hurtowa brutto –142,17 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).

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów pediatrycznych, w ramach uzgodnionego programu lekowego, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta), przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (wyniki dla obu perspektyw są tożsame). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty medyczne: leków; podania leków (w tym koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg i fSCIg w warunkach domowych); monitorowania terapii (w tym koszty kwalifikacji do PL). Liczebność populacji docelowej oszacowano na 24 osoby w 1. oraz 191 osób w 2. roku refundacji.

Objęcie refundacją produktów leczniczych HyQvia wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie o ok. 0,03 mln PLN w 1. i 0,22 mln PLN 2. roku refundacji z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame).

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że 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 dawkę Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta na podstawie badania Thepot 2010, dawkę fSCIg o 8% wyższą od dawki IVIg oraz maksymalną wartość średniej masy ciała pacjentów z PNO. W przypadku pozostałych testowanych parametrów, wynik analizy wpływu na budżet płatnika zmienia się jedynie w obrębie wysokości generowanych oszczędności wynikających z refundacji wnioskowanej technologii i nie ma istotnego wpływu na wnioskowania.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- sposób wyliczenia liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku poszczególnych technologii nie budzi zastrzeżeń. 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;
- założono, że udział preparatu HyQvia oraz przejmowanie udziałów od SCIg i IVIg 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;
- przyjęto, że preparat HyQvia zastępować będzie preparaty z grup IVIg i SCIg 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 IVIg i SCIg mogą dokonać wyboru fSCIg w scenariuszu nowym w odmienny sposób;
- 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 wpływu na budżet 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 wpływu na budżet 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;
- 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 wpływu na budżet przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są też ograniczeniami niniejszej analizy.

Ponadto 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,

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zdaniem eksperta klinicznego w odniesieniu do badań przy kwalifikacji do leczenia (badania czynności fagocytarnych i neutralizacji patogenów oraz badanie ekspresji cząstek adhezyjnych, test stymulacji

limfocytów) brak jest zasadności wykonywania ww. 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.

W odniesieniu monitorowania leczenia w opinii eksperta należy wykonywać USG jamy brzusznej co 12 miesięcy, tylko w uzasadnionych przypadkach (w razie wskazań lekarskich) co 6 miesięcy.

Ponadto zdaniem jednego z ekspertów czas leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia określa lekarz specjalista immunologii klinicznej. Z kolei drugi z ekspertów w uwagach do tej części programu lekowego stwierdza, że leczone choroby wymagają stałej suplementacji immunoglobulin w celu zapewnienia wystarczającej odporności (głównie przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej).

Rada Przejrzystości uważa za zasadną realizację programu lekowego w trybie ambulatoryjnym, a także zorganizowanie i pokrycie kosztów materiałów edukacyjnych i szkoleń dla pacjentów lub ich opiekunów prawnych przez wnioskodawcę.

Zatem, mając na uwadze powyższe, sugeruje się rozważenie wskazanych uwag w przedmiotowym programie lekowym.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego HyQvia będzie wynikać z możliwości obniżenia limitu finansowania, po wprowadzeniu na rynek odpowiednika biopodobnego, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych z grupy limitowej 1050.1 blokery TNF - adalimumab.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności płatnika publicznego wyniosą ok. 2,4 mln PLN rocznie. Jednak należy zaznaczyć, że w ramach analizy wpływu na budżet wykazano oszczędności z perspektywy NFZ, zatem oszacowanie oszczędności w ramach analizy racjonalizacyjnej nie jest wymagane.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 międzynarodowych rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia PNO, przy czym tylko wytyczne American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) z 2016 r. dotyczą wnioskowanej technologii.

AAAAI (2016) rekomenduje możliwość 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). Ponadto część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkłuć. Częstotliwość monitorowania dzieci otrzymujących Ig powinna być większa niż u dorosłych.

Pozostałe odnalezione rekomendacje nie odnoszą się do leczenia PNO z zastosowaniem fSCIg (Immune Deficiency Foundation (IDF) USA 2015; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Niemcy 2012; Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products (CBS) Kanada 2010; UK Primary Immunodeficiency Network (UK-PIN) Wielka Brytania 2009; Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group

(APIIEG) Azja 2009). 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 żyłny u bardzo małych dzieci. Jednak z drugiej strony, jak podkreślają autorzy wytycznych AAAAI (2016), część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkluć.

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

Dodatkowo odnaleziono francuską rekomendację refundacyjną Haute Autorité de Santé (HAS 2013) 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat HyQvia jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w dwóch krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita (Grecja i Słowacja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie określono żadnych warunków i ograniczeń związanych z finansowaniem leku oraz nie zastosowano instrumentów podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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 we wskazaniu: 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku 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)”.



## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku 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)”.
2. 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: 21.12.2017 r.