



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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,*
- *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,*
- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,*
- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,*
- *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,*

*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)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku HyQvia do ceny najtańszych immunoglobulin znajdujących się na wykazie leków refundowanych lub zastosowania instrumentu podziału ryzyka.*



Jednocześnie Rada 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.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

Pierwotne niedobory odporności (PNO) zaliczają się do chorób rzadkich. Jest to heterogenna grupa ok. 300 schorzeń układu immunologicznego o podłożu genetycznym. Zachorowalność na PNO jest bardzo zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi krajami, co wynika m.in. z różnej kompletności danych oraz niskiej świadomości choroby. Z powodu niewielkiej grupy pacjentów trudno jest przeprowadzać szerokie, o wysokiej jakości, randomizowane badania kliniczne. Jednak dostępne badania naukowe o średniej i niskiej jakości potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych zarówno dożylnie (IVIg), jak i podskórnie (SCIG) w leczeniu PNO u pacjentów dorosłych jak i u dzieci.

##### Dowody naukowe

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. Część wytycznych wskazuje, że zastosowanie SCIG zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym, u bardzo małych dzieci oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg.

Narodowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne.

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, część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkłuć.

Produkt leczniczy HyQvia (fSCIG) to zestaw dwóch fiolek składający się z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) i jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20). Ten pierwszy

preparat wytworzony jest z osocza od dawców ludzkich i 1 ml zawiera 100 mg immunoglobuliny. Z kolei drugi - rekombinowana hialuronidaza ludzka - jest oczyszczoną glikoproteiną z złożoną z 447 aminokwasów, wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Najnowsze wytyczne American Academy of Allergy, Asthma and Immunology z 2016 r. sugerują rozpatrzenie możliwości leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSClg). Takim produktem leczniczym jest HyQvia, która pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca).

Produkt HyQvia podawany jest drogą podskórną i może być stosowany w ramach leczenia domowego. Jest on obecnie finansowany w ramach programu lekowego wyłącznie w populacji osób dorosłych z PNO.

Badania oceniające fSClg w porównaniu z IVlg nie porównywały interwencji w sposób równoległy (równoczesowy) – stąd jest niski poziom wiarygodności metodologicznej dostępnych dowodów naukowych. W dodatku badania były prowadzone na niewielkiej liczbie dzieci >30.

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 osiągany jest dzięki rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej (rHuPH20), która ma ułatwiać dyfuzję leku podawanego drogą podskórną (zwiększenie biodostępności Ig podawanej podskórną). Jednak 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 przerwania leczenia, problemów związanych z leczeniem, okoliczności terapii i kosztów.

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. 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.

#### Problem ekonomiczny

Zdaniem ekspertów klinicznych, refundacja powyższego preparatu jest wskazana. 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.

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

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

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 zł i 0,22 mln zł, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

#### Główne argumenty decyzji

Ta forma podania leku jest szczególnie korzystna w populacji dzieci.

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.8.2017 „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)«”. Data ukończenia: 21 grudzień 2017 r.