Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym „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 wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie lekowym „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)" dotyczących diagnostyki stężenia immunoglobulin, dystrybucji zawierających je preparatów, szkolenia pacjentów lub ich opiekunów prawnych w zakresie podawania leku w warunkach domowych, schematu stosowania podskórnego, z uwzględnieniem także iniekcji Ig w skojarzeniu z rekombinowaną hialuronidazą.

Jednocześnie Rada zwraca uwagę na zasadność zorganizowania i pokrycia kosztów materiałów edukacyjnych i szkoleń dla pacjentów lub ich opiekunów prawnych przez podmioty odpowiedzialne właściwe dla refundowanych leków.

Uzasadnienie

Problem kliniczny

Niedobory odporności stanowią szeroką grupę zaburzeń funkcjonalnych układu immunologicznego, powodujących zmniejszoną zdolność lub brak obrony organizmu przed drobnoustrojami chorobotwórczymi lub chorobami na tle pasożytniczym. Czynnikiem etiopatogenetycznym mogą być niejednokrotnie drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności nie są chorobotwórcze. Infekcje w przypadkach niedoborów odporności mają niejednokrotnie charakter oportunistyczny, z częstymi nawrotami i ciężkim przebiegiem, mogącym stanowić zagrożenie dla życia. Mogą im towarzyszyć odczyny alergiczne, reakcje autoimmunizacyjne, endokrynopatie, mikroangiopatie, limfadenopatie, zmiany w zakresie składników morfotycznych krwi obwodowej, ziarniniaki, nowotwory, różnego typu wady i zaburzenia narządowe. Wśród zaburzeń odporności liczną, heterogenną grupę stanowi

około 300 jednostek chorobowych o charakterze pierwotnym, wrodzonym, najczęściej o podłożu genetycznym. Wymienia się wśród nich niedobory z dominującymi zaburzeniami produkcji przeciwciał, złożone niedobory dotyczące limfocytów T i B, niekiedy komórek NK, inne dobrze zdefiniowane zespoły zaburzeń odporności, choroby związane z zaburzoną immunoregulacją, wrodzone defekty liczby i/lub funkcji fagocytów, defekty odporności wrodzonej (głównie dotyczące białek sygnałowych), niedobory związane z układem dopełniacza. Liczba zdiagnozowanych chorych z PNO w Polsce nie przekracza 5 tysięcy. Przypuszcza się, że 70-80% chorych na PNO pozostaje w naszym kraju niezdiagnozowanych i nie trafia do statystyk pacjentów.

Diagnostyka zaburzeń odporności obejmuje m. in. ocenę odpowiedzi humoralnej, odpowiedzi komórkowej, analizę czynności komórek fagocytujących, ocenę układu dopełniacza.

W postępowaniu z chorymi z zaburzeniami odporności istotne jest przede wszystkim profilaktyczne unikanie sytuacji sprzyjających zakażeniu, szczepienia ochronne, likwidacja ewentualnych przyczyn wtórnego niedoboru odporności, a w procesie terapeutycznym substytucyjne stosowanie preparatów immunoglobulin w przypadkach ich braku lub niedoborów, odpowiednio dobrana antybiotykoterapia (również o charakterze profilaktycznym), terapia z zastosowaniem czynników wzrostu G-CSF i GM-CSF u chorych z neutropenią, leczenie interferonami IFN-α i IFN-γ we wrodzonych niedoborach odporności humoralnej (np. CVID) lub w przypadkach defektów komórek fagocytujących (np. przewlekła choroba ziarniniakowa). W niektórych pierwotnych niedoborach odporności stosuje się także allo-HCT,przetoczenia komórkowych składników krwi. Obowiązują także odpowiednie schematy postępowania w przypadkach gorączki neutropenicznej, a także u chorych z asplenią lub wobec planowej splenektomii.

<u>Dowody naukowe</u>

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają terapię substytucyjną z użyciem immunoglobulin (Ig) u pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami odporności wskutek braku lub poważnie ograniczonej produkcji IgG. W części wytycznych wskazuje się, że podskórne stosowanie Ig (SCIg) zamiast podawania dożylnego (IVIg) może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym, u małych dzieci oraz w przypadkach wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg. Zwraca się również uwagę na korzyść kliniczną terapii SCIg względem IVIg u osób, u których podczas terapii IVIg utrzymywało się suboptymalne stężenie Ig w osoczu. U pacjentów takich terapia SCIg daje możliwość osiągnięcia wyższych stężeń Ig przy mniejszych dawkach preparatu Ig. W przypadku terapii IVIg zwraca się również uwagę na występowanie „efektu odstawienia", który może pojawić się u niektórych pacjentów w ostatnim tygodniu przed kolejną infuzją. Terapia SCIg pozwala

na ograniczanie tego efektu, ponieważ stężenie Ig pozostaje na stałym poziomie. U dzieci terapia podskórna może być preferowana 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 podkreśla się jednak, że zależnie od tolerancji przez pacjenta może się różnić częstość dawkowania zależnie od wielkości i objętości pojedynczej dawki. W miejscu podania może pojawić się opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny. Ograniczeniem jest również konieczność stosowania pomp infuzyjnych. W najnowszych wytycznych rekomenduje się SCIg z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSCIg). Takie połączenie pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca). Dawkowanie SCIg powinno być zindywidualizowane z uwagi na różnice osobnicze w farmakokinetyce. Wymaga to nadzoru ze strony specjalisty immunologa.

W odnalezionych publikacjach brak jest szczegółowych informacji na temat protokołów szkolenia pacjentów skierowanych na terapię SCIg. Uważa się, że samodzielne podawanie SCIg w domu jest dobrze tolerowane pod warunkiem, że pacjent lub jego opiekun prawny jest kompetentny w zakresie technik podania podskórnego.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Wpływ proponowanych zmian na wydatki płatnika jest trudny do oszacowania. Trudno jest zakładać, czy zmiana w programie lekowym, polegająca na rozszerzeniu zakresu dopuszczalnej miesięcznej dawki skumulowanej w celu zwiększenia elastyczności terapeutycznej stosowania Ig w podaniu podskórnym, wpłynie w praktyce na spadek lub wzrost wydatków płatnika. Wydaje się prawdopodobne, że średnie zużycie Ig, a tym samym koszty ponoszone przez NFZ, pozostaną na podobnym poziomie, gdyż zakres dopuszczalnej dawki skumulowanej poszerzono zarówno w kierunku mniejszych, jak i większych wartości. Druga z proponowanych zmian dotycząca wydawania preparatów immunoglobulin do podawania podskórnego pacjentom do domu przez placówki realizujące program lekowy to rozwiązanie systemowe, które ułatwia pacjentom dostęp do leku, ale nie powinno istotnie wpłynąć na liczebność populacji docelowej programu. Warto w tym miejscu podkreślić, że wzrost wydatków płatnika w obliczu obecnych danych epidemiologicznych może zależeć przede wszystkim od poprawy w zakresie liczby zidentyfikowanych przypadków pierwotnych niedoborów odporności w populacji polskiej. Trzecia proponowana zmiana w zapisach programu odnosząca się do preparatów zawierających immunoglobulinę ludzką z zastosowaniem hialuronidazy, wymaga odrębnej analizy kosztów, gdyż technologie takie nie są obecnie refundowane. Ostatnia zmiana zapisów programu dotyczy szkolenia pacjentów lub ich opiekunów. Konieczność taka wynika ze stosowania zestawów do infuzji,

prowadzenia dziennika leczenia, rozpoznawania ciężkich działań niepożądanych i postępowania w razie ich wystąpienia. Brak jest jednoznacznych danych na temat obecnie obwiązujących protokołów szkoleń, a tym samym ich potencjalnych kosztów tym bardziej, że protokoły te mogą różnić się między poszczególnymi ośrodkami.

<u>Główne argumenty decyzji</u>

Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.17 pozwalają na zindywidualizowanie postępowania terapeutycznego w zakresie pierwotnych niedoborów odporności z użyciem Ig. Ich podawanie podskórne, zwłaszcza w skojarzeniu z podawaniem hialuronidazy, przynosi korzyści natury klinicznej, a także psychologicznej, szczególnie u małych dzieci. Rozszerzenie zapisów programu powinno poprawić również dostępność dla pacjentów preparatów Ig, bez generowania dodatkowych kosztów.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie 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 z dnia 19.10.2017 r. oraz korekty zlecenia zawartej w piśmie PLR.4600.429.2017.11.PP PLR.4600.428.2017.10.PP PLR.4600.422.2017.10.PP PLR.4600.418.2017.10.PP PLR.4600.416.2017.10.PP z dnia 03.11.2017 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr OT.4320.3.2017 „Opracowanie dotyczące oceny technologii medycznych w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach 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: 28 grudnia 2017 r.