

Warszawa, 23.12.2019

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Agencja Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: oceny analiz zawartych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktów leczniczych:

- **Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380;**
- **Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657;**
- **Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541;**
- **Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572;**

w ramach programu lekowego: B.67. „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo otrzymane w dniu 12 grudnia br., znak: OT.4331.64.2019.DG.4, w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Hizentra (normalna immunoglobulina ludzka; kody EAN: 05909991067380, 05909990869657, 05909990869541, 05909990869572), w ramach programu lekowego: B.67. „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388; dalej: Rozporządzenie) – wnoszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień.

Odnosnie analizy klinicznej:

Analicy Agencji w punkcie I.1) pisma wskazali, że w ramach analizy klinicznej nie podano przyczyn przyjęcia w kryteriach wyłączenia z przeglądu systematycznego badań wśród populacji pacjentów z atypowymi postaciami przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii. Rzeczywiście atypowe postacie CIDP (w tym zespół Lewisa i Sumnera tzw. wielogniskowa nabyta demielinizacyjna polineuropatia czuciowo-ruchowa [MADSAM], CIDP z dominującą komponentą czuciową [CSDN] czy dystalna nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa [DADS]) nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania analizowanego leku i podanie takiego kryterium wykluczającego było zbyt szczegółowe. Trzeba jednak wskazać przy tym, że żadna z publikacji, analizowanych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, nie została wykluczona na jego podstawie, więc kryterium to nie wpłynęło na otrzymane wyniki. Ponadto atypowe postacie przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

są znacznie rzadsze niż typowe (18% pacjentów na podstawie danych z włoskiego rejestru chorych z CIDP, *Doneddu 2019*).

Doneddu 2019 Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Feb;90(2):125-132.

Odnośnie analizy ekonomicznej i obliczeń wynikających z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Niesłuszną wydaje się opinia Analityków Agencji przedstawiona w punkcie II.1.b) pisma: „*W AE wnioskodawca przeprowadził obliczenia na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami, co nie jest zgodne z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o Refundacji.*” W analizie problemu decyzyjnego będącej załącznikiem do wniosku dot. produktu Hizentra, komparator zdefiniowano jako „zastosowanie immunoglobulin dożylnych”. Należy zwrócić uwagę, że poszczególne preparaty immunoglobulin refundowanych w ramach programu B.67 (obecnie: Flebogamma, Privigen, Kiovig, Ig VENA i Octagam) **nie stanowią odrębnych technologii medycznych**. Wszystkie one zawierają mieszaninę osoczo pochodnych immunoglobulin ludzkich, których zawartość może w niewielkim stopniu się różnić, co wynika ze zmienności materiału podstawowego oraz procesu produkcyjnego każdego z wytwórców. Przykładowo produkt Privigen 100 mg/ml zawiera 69 % IgG₁, 26% IgG₂, 3% IgG₃ oraz 2% IgG₄, a w przypadku Flebogamma DIF 50 mg/ml skład wygląda następująco: IgG₁ (66,6%), IgG₂ (28,5%), IgG₃ (2,7%) oraz IgG₄ (2,2%). Jak widać, występują pewne różnice w proporcjach poszczególnych składowych, jednakże w każdym przypadku jest to ta sama technologia medyczna i wszystkie preparaty mogą być stosowane zamiennie. W istocie, zapisy programu lekowego B.67 (MZ 23/10/2019) podają jeden schemat dawkowania immunoglobulin, nie wyróżniając przy tym żadnego preparatu, gdyż nie ma dowodów, że mogłyby występować między nimi różnice w skuteczności, czy bezpieczeństwie. Z tych względów poszczególne produkty zawierające immunoglobuliny ludzkie należy traktować jak biopodobne odpowiedniki, a nie jako odrębne komparatory, i takie podejście przyjęto w analizach dla produktu Hizentra. Dlatego też niezasadne wydaje się obliczenie współczynników uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla poszczególnych produktów zawierających ludzkie immunoglobuliny osoczo pochodne. Dodatkowo, ponieważ Centrala NFZ publikuje średni koszt jednostkowy łącznie dla wszystkich preparatów dożylnych immunoglobulin, w odpowiedzi na powyższą uwagę AOTMiT, zaktualizowano oszacowanie wskaźników CUR oraz ceny progowej, wynikającej z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W obliczeniach przyjęto średni koszt IVIg równy [redacted] (Komunikat DGL z 2 grudnia 2019 r, dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2019 r.). W pierwotnej analizie, oszacowany na podstawie wyników przetargów szpitalnych koszt IVIg był bardzo zbliżony do aktualnej wartości, gdyż wyniósł [redacted].

Tabela 1. Wyniki CUR: Hizentra vs IVIg z PPP/PPP+P.

Strategia leczenia	Koszt	Efekty [QALY]	CUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł/g]	
				płatnika (brutto)	netto
SCIg (Hizentra)	[redacted]	0,62	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IVIg	[redacted]	0,62	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zaktualizowana cena progowa brutto leku Hizentra wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [redacted] (poprzednio [redacted]).

Kolejna uwaga Analityków Agencji wskazuje na konieczność uwzględnienia w analizie wrażliwości cen z przetargów zrealizowanych w latach 2017-2018, jednakże nie wydaje się ona uzasadniona.

Od dłuższego czasu zauważalny jest wyraźny trend wzrostowy dotyczący cen IVIg w porównaniu do danych raportowanych przez NFZ w komunikatach DGL. Komunikat DGL z 2 grudnia 2019 r, dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2019 r., pokazuje systematyczny wzrost średniej ceny jednostkowej immunoglobulin ludzkich od początku 2019 roku.

Tabela 2. Średni koszt rozliczania immunoglobulin ludzkich stosowanych w programach lekowych.

Okres	IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
sty.18	0,1594045
lut.18	0,1606743
mar.18	0,1600528
kwi.18	0,1604727
maj.18	0,1600037
cze.18	0,1600008
lip.18	0,1601301
sie.18	0,1613792
wrz.18	0,1620541
paź.18	0,1616916
lis.18	0,1621568
gru.18	0,1632747
sty.19	0,1626271
lut.19	0,1668785
mar.19	0,1683568
kwi.19	0,1818667
maj.19	0,1849991
cze.19	0,1919818
lip.19	0,1912910
sie.19	0,1966431
wrz.19	0,2035414

Prawdopodobnie wzrost cen podyktowany jest sytuacją zagrożenia brakiem dostępności tych leków na terytorium Polski, czego potwierdzeniem jest obecność wszystkich rozważanych produktów zawierających IVIg na wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 września 2019 r.). Ponieważ w najbliższym czasie sytuacja ta raczej nie ulegnie poprawie, prawdopodobny jest dalszy wzrost cen osoczopochodnych immunoglobulin ludzkich. Z tego względu przyjmowanie do obliczeń w analizie wrażliwości nieaktualnych już cen IVIg z okresu, gdy ich dostępność była większa i ceny odpowiednio niższe, nie wydaje się zasadne i nie ma znaczenia dla wnioskowania z analizy. Należy również zwrócić uwagę, że w analizie wrażliwości zawarto warianty obliczeniowe uwzględniające alternatywną wycenę jednostkową IVIg, m.in. wynikającą z danych sprzedażowych NFZ DGL z 2018 roku. Bezpośrednia analiza danych przetargowych wykonana została w analizach jedynie dla okresów, dla których nie były dostępne precyzyjne dane publikowane przez DGL. Zatem przeprowadzone warianty obliczeniowe w części dot. 2018 roku odpowiadają już na zapytanie skierowane przez Analityków Agencji. Natomiast uwzględnienie jeszcze starszych wycen (z 2017 roku) wydaje się zupełnie nieadekwatne do obecnej sytuacji rynkowej związanej z immunoglobulinami osoczopochodnymi i jedynie zaciemniałoby faktyczny obraz, utrudniając wnioskowanie z przedstawionych analiz. Jednocześnie dostarczony model ekonomiczny uwzględnia predefiniowanych 15 wariantów wyceny jednostkowego kosztu IVIg oraz dodatkowo możliwość wprowadzenia dowolnej wartości użytkownika, co umożliwi szerokie zbadanie wpływu zmienności tego parametry na wyniki analiz.

Zgodnie z uwagą Agencji przedstawioną w punkcie III.3. pisma, wykonano aktualizację oszacowania liczebności populacji docelowej, wykonując prognozę własną (trend liniowy) liczby ludności w Polsce na lata 2020-2021, objęte horyzontem czasowym analizy.

Tabela 3. Prognoza własna liczebności populacji Polski oraz populacji docelowej z CIDP.

Rok	Populacja Polski	Populacja CIDP	Populacja CIDP ze stabilizacją po IVIg
2014	38 478 602	200	-
2015	38 437 239	200	-
2016	38 432 992	200	-
2017	38 433 558	200	-
2018	38 411 148	200	-
2019	38 397 131	200	-
2020	38 383 272	200	178
2021	38 369 413	199	178
2022	38 355 554	199	178

W wyniku przeprowadzonych obliczeń populacja docelowa zwiększyła się o ok. 1-2 pacjentów rocznie. Powyższe obliczenia zamieszczono w zaktualizowanej wersji modelu ekonomicznego (zakładka „Populacja”).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, gdyż prognozowanie na dłuższy okres wiązałoby się ze znaczną niepewnością, wynikającą z możliwego docelowego udziału produktu Hizentra w terapii chorych z CIDP, powiązanego z dostępnością zarówno produktów SCIg, jak i IVIg, a także z obserwowanymi wzrostami cen tych preparatów. Biorąc pod uwagę specyficzną sytuację związaną z refundacją preparatów immunoglobulin nie jest możliwe ustalenie punktu równowagi, oznaczającego maksymalną liczbę chorych przełączanych z terapii IVIg na podtrzymujące leczenie formą podskórną (Hizentra). Uznano więc, że w tym przypadku względnie wiarygodne oszacowania można wykonać dla dwóch pierwszych lat od wpisania produktu Hizentra na listę leków refundowanych, odpowiadających też długości pierwszej decyzji refundacyjnej. Przygotowany model wpływu na budżet generuje wyniki łącznie w 3-letnim horyzoncie czasowym, natomiast trudno stwierdzić, czy w ogóle istnieje możliwość wytworzenia się równowagi rynkowej do tego czasu. Jednocześnie prognozowana liczebność populacji docelowej dla produktu Hizentra powinna pozostać stabilna przynajmniej w przeciągu kilku najbliższych lat, dzięki czemu niepewność oszacowań w analizie, wynikająca m.in. właśnie z założeń dot. udziałów rynkowych, ulega zmniejszeniu.

Załącznik nr 1 do niniejszego pisma zawiera zaktualizowane (średnia cena jednostkowa komparatora) wyniki analizy ekonomicznej, a Załącznik nr 2 – zaktualizowane (liczba pacjentów, średnia cena jednostkowa komparatora) wyniki analizy wpływu na budżet. Dodatkowo, zaktualizowany model obliczeniowy do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet stanowi Załącznik nr 3. do pisma.

Do pisma załączam również wersje analiz przeznaczone do publikacji na stronach internetowych Agencji, tj. z zaznaczonymi fragmentami stanowiącymi tajemnicę przedsiębiorstwa (wersje z zaczerpniętymi fragmentami stanowiącymi tajemnicę przedsiębiorstwa) oraz wersje z zażółconymi fragmentami stanowiącymi tajemnicę przedsiębiorstwa – umożliwiające identyfikację danych niepodlegających publikacji.

Z wyrazami szacunku,

Marek Skotnicki
General Manager

Załączniki

1. Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej
2. Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet
3. Zaktualizowany model obliczeniowy
4. Wersje analiz przeznaczone do publikacji na stronach internetowych Agencji z zaznaczonymi fragmentami stanowiącymi tajemnicę przedsiębiorstwa