

Rekomendacja nr 10/2020

z dnia 29 stycznia 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu:
„Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach
neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1,
G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” **pod warunkiem** obniżenia ceny leku do poziomu najtańszego preparatu dożylnych immunoglobulin lub zastosowanie odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu najtańszego preparatu dożylnych immunoglobulin lub zastosowanie odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej w podaniu podskórnym (SCIg) jako opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) przeprowadzono na podstawie porównania

pośredniego z immunoglobulinami podawanymi dożylnie (IVIg) poprzez wspólny komparator placebo (PLC). Powyższą analizę oparto na dwóch badaniach RCT – PATH, w którym porównywano SCIg vs PLC oraz ICE, porównującym IVIg vs PLC. Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji (badania obserwacyjne, opisy przypadków).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy SCIg vs IVIg w zakresie punktu końcowego dotyczącego ryzyka nawrotu choroby. Analogicznie nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SCIg vs IVIg w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leków w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wykluczenia z badania.

Należy jednak podkreślić, że przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla dwóch ww. punktów końcowych, co ogranicza wnioskowanie w przedmiotowym zakresie. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z immunoglobulinami podawanymi dożylnie w terapii CIDP. Badania RCT uwzględnione w analizie klinicznej różniły się pod względem charakterystyki populacji włączonej do badań, jak również w odniesieniu do metodyki przeprowadzenia badania.

Wyniki badań obserwacyjnych i opisów przypadków są spójne z wynikami badań RCT.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów stosowanie leku Hizentra (SCIg) w miejsce IVIg

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Hizentra w leczeniu CIDP wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ

Należy podkreślić, że populacja pacjentów chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SCIg może być wyższa niż to wynika z założeń wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań. Jednocześnie warto pamiętać, że wariacie podstawowym obliczeń wnioskodawcy

Ponadto, w opinii Agencji zasadne wydaje się uwzględnienie uwag ekspertów klinicznych dotyczących zapisów programu lekowego, w szczególności w odniesieniu do częstości monitorowania stanu pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej – 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny, powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Etiologia CIDP nie została do końca wyjaśniona.

Objawy CIDP rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowłady kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechowe. W EMG stwierdza się zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji, brak fali F. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u 95% chorych zwiększone jest stężenie białka. Choroba może mieć przebieg postępujący, zwalniający z zaostrzeniami lub nawrotowy. Rokowanie jest dobre, u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki.

Rozpoznanie CIDP stawiane jest na podstawie obrazu powolnego narastania niedowładu wiotkiego z postępującym zniesieniem odruchów, podwyższonym stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, oraz stwierdzanych w badaniach neurofizjologicznych: bloku przewodzenia, zwolnieniu prędkości przewodzenia impulsów i wydłużeniu fali latencji F.

CIDP jest zaliczana do chorób rzadkich (Orphanet 2018). Rozpowszechnienie CIDP szacuje się na 1-5 przypadków na 100 000 mieszkańców u osób w różnym wieku (szacunki różnią się w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania choroby - starsze kryteria mogą prowadzić do niedoszacowania rozpowszechnienia CIDP), z czego ok. 10% chorych stanowią dzieci. Choroba może być poprzedzona infekcją lub szczepieniem. CIDP może wystąpić u kobiet w ciąży z nasileniem objawów w trzecim

trymestrze i tuż po porodzie. Częstość choroby u dzieci ocenia się na 1 na 300 000 (bardzo rzadko u niemowląt).

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016-2018 do programu lekowego B.67 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych było zakwalifikowanych 3 465-4 637 pacjentów rocznie, w tym 313-367 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 G61.8 (inne polineuropatie zapalne) i 2 165-3 098 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 G62.8 (inne określone polineuropatie). Zgodnie z analizą wnioskodawcy CIDP klasyfikowane jest zarówno pod jednym jak i drugim kodem. Spośród pacjentów z powyższymi rozpoznaniem w kolejnych latach odpowiednio 484, 611 i 616 osób otrzymało immunoglobuliny ludzkie.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne nie wymieniają immunoglobulin w podaniu podskórnym (SCIg) jako opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP), przy czym należy zaznaczyć, że zostały one opublikowane przed rejestracją leku Hizentra w analizowanym wskazaniu. Rekomendacje kliniczne jako pierwszą linię leczenia pacjentów z CIDP zalecają stosowanie immunoglobulin w podaniu dożylnym (IVIg), kortykosteroidów lub terapię plazmaferezą. W przypadku braku skuteczności ww. terapii kolejną linią leczenia są leki immunosupresyjne i immunomodulacyjne (rytuksymab, cyklosporynę, interferon, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie 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)" ze środków publicznych w Polsce finansowane są następujące substancje:

- immunoglobulinum humanum
 - Flebogamma DIF, roztwór do infuzji,
 - Privigen, roztwór do infuzji,
- immunoglobulinum humanum normale
 - Kiovig, roztwór do infuzji,
- immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum
 - Ig VENA, roztwór do infuzji,
 - Octagam, roztwór do infuzji,
 - Octagam 10%, roztwór do infuzji.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wybrał immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) oraz brak aktywnego leczenia/placebo.

W opinii Agencji zasadnym jest przyjęcie immunoglobulin podawanych dożylnie jako komparatora. Natomiast placebo może być traktowane jedynie jako komparator dodatkowy przy ocenie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii oraz w ramach przeprowadzenia porównania pośredniego SCiG vs IVIg.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną, SCiG) we wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulacyjne. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000

dawców. Jej rozkład podklas immunoglobuliny G jest zbliżony do tego występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania leku Hizentra obejmują:

- Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
 - Pierwotnych zespołów niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał,
 - Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których profilaktyka antybiotykowa okazała się nieskuteczna lub jest przeciwwskazana,
 - Hipogammaglobulinemii i i nawracających zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM),
 - Hipogammaglobulinemii u pacjentów z przed i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT),
- Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
 - Produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.

Aktualnie lek Hizentra jest refundowany w ramach programów lekowych leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (B.17) oraz u dorosłych (B.62).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Hizentra dotyczy leczenia przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Warto zaznaczyć, że wnioskowany program lekowy obejmuje również leczenie pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową, miastenią, miopatiami zapalnymi, zespołem Guillaina-Barre'a, chorobą Devica, zespołami paranowotworowymi oraz zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Ww. wskazania nie są wskazaniami rejestracyjnymi dla leku Hizentra i nie są przedmiotem wniosku refundacyjnego.

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.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie, SCIg) w terapii CIDP uwzględniono tylko część badań odnalezionych przez wnioskodawcę, tj. badania RCT dotyczące następujących porównań bezpośrednich celem przeprowadzenia porównania pośredniego:

- immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie (SCIg) vs placebo (PLC):

- PATH (publikacje van Shaik 2016 i van Shaik 2018) - wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy; Hipoteza badania: *superiority*; Interwencje: SClg - Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. i 0,4 g/kg mc.; Komparator: PLC; Okres obserwacji: do 52 tyg., (w tym 24 tyg. leczenia SClg); Liczba pacjentów: grupa Hizentra 0,2 g/kg mc. – 57, grupa Hizentra 0,4 g/kg mc. – 58, grupa PLC - 57. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako niejasne w zakresie niekompletności danych, zaś w pozostałych domenach jako niskie,
- immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVg) vs PLC:
 - ICE (publikacja Hughes 2008) - wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne II fazy; Hipoteza badania: *superiority*; Interwencje: IVIg - immunoglobulinę (Gamunex) podawano dożylnie w dawce 1 g/kg mc. w pierwszym lub drugim dniu, co trzy tygodnie przez 24 tygodnie badania; Komparator: PLC; Okres obserwacji: 24 tygodnie (faza rozszerzona); Liczba pacjentów: grupa IVIg – 43, grupa PLC – 31. Ocena jakości badania – ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Ponadto, w celu oceny skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych dla leku Hizentra:

- prospektywne badania bez grupy kontrolnej:
 - Cocito 2017 - w badaniu uczestniczyło 7 pacjentów (6 mężczyzn i 1 kobieta, wiek 35-82 lata) ze zdiagnozowaną CIDP, którzy po fazie ustabilizowania choroby leczeniem IVIg, przez następnych 6 miesięcy otrzymywali SClg (Hizentra) w miesięcznej dawce 1 g/kg mc. Po 6 miesiącach leczenia pacjenci przechodzili na leczenie SClg w podaniu bolusowym, którego wyniki pominięto w analizie. W badaniu tym kryterium włączenia był wymóg by w pierwszej fazie leczenia pomiędzy kolejnymi podaniami IVIg występowały nawracające objawy choroby. Jakość badania oceniono na 6/8 pkt wg skali NICE;
 - Cirillo 2018 – w badaniu oceniano długoterminową (2 lata) terapię SClg (lek Hizentra) u 16 pacjentów z CIDP, którzy wcześniej przeszli 1 cykl leczenia IVIg, i u których wystąpiła odpowiedź kliniczna na to leczenie. Następnie pacjenci rozpoczęli terapię SClg w dawce 0,4 g/kg mc. tygodniowo. Jakość badania oceniono na 5/8 pkt wg skali NICE;
- prospektywne badanie z grupą kontrolną:
 - Cocito 2014 (oraz Cohito 2016 – faza przedłużona badania Cocito 2014) – prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające 4-miesięczne leczenie SClg po zmianie z terapii IVIg wśród 66 chorych z CIDP lub z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN). Terapia IVIg: IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie; Terapia SClg: SClg, roztwór 16% u 6/87 (6,9%) lub roztwór 20% u 81/87 (93,1%) (nie przedstawiono udziału poszczególnych rodzajów SClg osobno dla chorych z CIDP). Jakość badania oceniono na 7/8 pkt wg skali NICE.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także:

- opisy przypadków (Cocito 2016a, Hadden 2015, Markvarlsen 2014, oraz Yoon 2015)
- abstrakt konferencyjny Brill 2018, w którym przedstawiono wyniki oceny parametrów elektrofizjologicznych dla chorych uczestniczących w badaniu PATH.

Ww. badania stanowią dowody naukowe o niższej wiarygodności, w związku z czym w niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawiania szczegółowo ich opisów oraz wyników.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardu;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne;
- IQR – ang. *interquartile range*, przedział międzykwartylowy;
- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich.

W ramach przedstawionych badań stosowano m.in. następujące skale i kwestionariusze:

- CGS (ang. *Clinical Grading Scale*) – skala służy do oceny niepełnosprawności. W skali stosuje się punktację 0-10, gdzie 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 10 – zgon;
- INCAT (ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) – skala oceny niepełnosprawności, służy do monitorowania stanu chorych w zakresie kończyn dolnych i górnych. Mniejsze wartości punktowe świadczą o poprawie, a wyższe o pogorszeniu sprawności;
- R-ODS (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*) – skala służy do oceny niepełnosprawności (np. upośledzenie aktywności, ograniczenia społeczne) u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi. Skala składa się z 24 pozycji, a każdy element można ocenić przyporządkowując punktację 0 (brak możliwości wykonania), 1 (trudności z wykonaniem) lub 2 (wykonanie bez trudności).
- ODSS (ang. *Overall Disability Sum Score*) – skala całkowitego inwalidztwa ocenia poszczególne zaburzenia w funkcjonowaniu kończyn dolnych i górnych. W skali stosuje się punktację 0-12, gdzie 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 12 – upośledzenie ciężkiego stopnia;
- ONLS (ang. *Overall Neuropathy Limitations Scale*) – skala służy do oceny ograniczeń u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi i w szczególności zwraca uwagę na problemy z poruszaniem się u chorych z neuropatią. Powstała na bazie skali ODSS. W skali ONLS pozycja dotycząca oceny trudności z poruszaniem się została wzbogacona o pytanie dotyczące problemów z bieganiem i wchodzeniem po schodach. ONLS stanowi sumę punktów oceniających upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych (0-5 punktów) oraz upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych (0-7 punktów);
- NIS (ang. *Neurological Impairment Scale*) – skala służy do oceny ciężkości zaburzeń neurologicznych w przebiegu schorzeń upośledzających funkcjonowanie. NIS składa się z 10 pozycji podskali oceniającej upośledzenie funkcjonowania fizycznego oraz 7 pozycji podskali oceniającej upośledzenie poznawcze. Każdy z elementów może być oceniony w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, brak upośledzenia, 1 – upośledzenie łagodne z obecnością zaburzeń funkcjonowania jedynie w zakresie wyższych aktywności, 2 – upośledzenie umiarkowane z istotnymi ograniczeniami, 3 – upośledzenie ciężkie powodujące niewielką lub brak możliwości funkcjonowania, ograniczające szanse rehabilitacyjne. Ogólnie w całościowej skali można uzyskać maksymalnie 50 punktów;
- MRC (ang. *Medical Research Council*) – skala służy do oceny siły mięśniowej w praktyce klinicznej, w której przyporządkowuje się wartości od 0 (brak skurczu mięśni) do 5 (siła prawidłowa) w zależności od oceny siły mięśniowej;
- mRS (ang. *modified Ranking Scale*) – skala początkowo była stosowana u pacjentów po udarze w celu oceny ogólnej niepełnosprawności i deficytu siły. Wyniki osiągane w tej skali mieszczą się w zakresie 0 (całkowity brak objawów) do 5 (poważna niepełnosprawność);
- Ocenę siły uścisku dłoni (ang. *hand grip strength*) stosuje się w ocenie postępu choroby w praktyce oraz badaniach klinicznych. Do pomiaru tego parametru służy dynamometr Jamar, który rejestruje siłę chwytu dłoni w jednostkach PSI (ang. *pounds per square inch*). Osobie badanej poleca się maksymalnie zacisnąć dłoń i utrzymać uścisk przez 6 sekund. Następnie

aktywność powtarza się trzy razy z odpoczynkiem trwającym 1 minutę między kolejnymi próbami. Wynik podawany jest w kilogramach, jako średnią z trzech pomiarów;

- (CDAS, ang. *CIDP Disease Activity Status*) – skala CIDP służy do monitorowania odpowiedzi na leczenie oraz aktywności CIDP.

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie SClg vs IVIg wykonano metodą Buchera poprzez wspólny komparator (PLC). Ponieważ wykonanie porównania pośredniego możliwe było jedynie dla 2 punktów końcowych (ryzyko nawrotu CIDP oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania), przedstawiono w formie zestawienia również wyniki dla pozostałych punktów końcowych, które pokrywały się w obu badaniach randomizowanych, a dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Porównanie pośrednie SClg vs IVIg

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że w przypadku obu dawek leku Hizentra, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku nawrotu CIDP w porównaniu z IVIg.

Zestawienie wyników

W ramach zestawienia wyników dla SClg i IVIg przedstawiono dane dotyczące następujących punktów końcowych:

- Jakość życia

W badaniu PATH jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D (w publikacji Schaik 2018 nie zdefiniowano "poprawy" i "pogorszenia" jakości życia w ramach przedstawionych domen). Większość pacjentów leczonych lekiem Hizentra raportowała brak zmian jakości życia w każdej z 5 domen tego kwestionariusza. Natomiast większy procent pacjentów raportujących poprawę niż pogorszenie jakości zdrowia odnotowano w domenie "samoopieka" dla mniejszej dawki leku oraz w domenie "ból lub dyskomfort" dla większej dawki. Wg autorów publikacji van Schaik 2018 w obu grupach stosujących SClg wyniki dotyczące jakości życia były generalnie lepsze niż w grupie stosującej placebo.

W badaniu ICE nie oceniano jakości życia.

- Zmiana wyniku całkowitego INCAT

Wyniki skali INCAT mieszczą się w granicach 0-10, gdzie większy wynik oznacza pogorszenie stanu pacjentów. W badaniu PATH raportowano brak zmian wyniku INCAT wśród pacjentów leczonych lekiem Hizentra bez względu na wielkość dawki.

Natomiast w badaniu ICE wśród pacjentów leczonych IVIg odnotowano nieznaczne pogorszenie tego wyniku.

- Zmiana siły chwytu

W badaniu PATH odnotowano zwiększenie siły chwytu dłoni dominującej względem początku leczenia u chorych leczonych SClg w niskiej oraz wysokiej dawce, natomiast w ocenie zmiany siły uścisku dłoni niedominującej w obu grupach obserwowano pogorszenie wyników.

W badaniu ICE odnotowano pogorszenie siły chwytu zarówno dłoni dominującej jak i niedominującej wśród chorych otrzymujących IVIg.

- Zmiana siły mięśniowej MRC

W obu grupach chorych przyjmujących SClg w badaniu PATH nie odnotowano poprawy względem początku leczenia w zakresie siły mięśniowej ocenianej w skali MRC.

Natomiast w badaniu ICE w grupie pacjentów otrzymujących IVIg odnotowano zwiększenie siły mięśniowej MRC

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy odnaleziono badania skuteczności praktycznej, których wyniki są spójne z wynikami badań klinicznych.

Cocito 2017

Wyniki pierwszej, 6-miesięcznej, fazy konwencjonalnego leczenia SCIg wskazują, że u pacjentów leczonych lekiem Hizentra obserwowano poprawę sprawności wg skali R-ODS w 6 miesiącu obserwacji, natomiast nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w zakresie siły mięśniowej MRC oraz wg skali INCAT. Średni wynik oceny R-ODS w 6 miesiącu obserwacji osiągnęli pacjenci w tym badaniu wyniósł 36,1 punktów (SD: 9,67).

W badaniu tym przedstawiono również wyniki dotyczące jakości życia pacjentów leczonych SCIg mierzone za pomocą skali LQI. Wyniki przedstawiono w postaci odsetka maksymalnej wartości punktowej przyznanej dla każdej domeny przez pacjentów w kwestionariuszu po 6 miesiącach leczenia. Średni odsetek maksymalnej wartości wyniku dla pierwszych trzech domen skali LQI (wpływ leczenia na codzienną aktywność, trudności związane z leczeniem, satysfakcja ze stosowanego schematu leczenia) osiągnęli pacjenci z próby Cocito 2017 był zbliżony (91,89%-96,49%), natomiast dla domeny czwartej oceniającej koszty leczenia niższy, 65,38%.

Cirillo 2018

U pacjentów leczonych SCIg w badaniu Cirillo 2018 po 24 miesiącu terapii odnotowano poprawę w zakresie oceny:

- sprawności wg skali mRS - wynik na koniec 12 mies. leczenia wynosił 2,83 punktów (SD: 2,32), a po kolejnych 12 miesiącach leczenia zmniejszył się do 1,91 punktów (SD: 2,64),
- INCAT - po 12 mies. średni wynik oceny sensorycznej INCAT wynosił 14,7 punktów (SD: 17,2), a na końcu 24 miesiąca 12,9 punktów (SD: 24,4),
- zmiany siły mięśniowej MRC - średni wynik na końcu 12 miesiąca wyniósł 43,9 punktów (SD: 27,2), a na końcu 24 miesiąca 56,6 punktów (SD: 28,8),
- ogólnej niepełnosprawności ODSS - pomiędzy 12 a 24 mies. terapii odnotowano zmniejszenie średniej wartości wyniku ODSS, 3,3 (SD: 6,4) vs 2,9 (SD: 6,0),
- parametrów neurofizjologicznych: zmniejszenie się odsetka segmentów nerwowych objętych blokami przewodzenia czy zmniejszenie odsetka segmentów nerwowych z nieobecnyim czuciowym potencjałem czynnościowym pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii SCIg.

Cocito 2014

Wyniki badania u pacjentów chorych na CIDP wskazują na nieznaczną poprawę oceny sprawności wg skali MRC oraz ONLS u pacjentów leczonych SCIg w porównaniu do leczenia IVIg.

W przedłużonej fazie badania (opisanej w publikacji Cocito 2016) jako główny punkt końcowy analizowano odsetki pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich, przy czym wyniki przedstawiono zbiorczo dla chorych z CIDP i MMN.

W badaniu Cocito 2014 (oraz w przedłużonej fazie tego badania opisanej w publikacji Cocito 2016) zaobserwowano ogólną poprawę jakości życia mierzonej skalą LQI po zmianie terapii IVIg na SCIg.

Bezpieczeństwo

W badaniach włączonych do analizy klinicznej (PATH i ICE) nie raportowano zgonów.

Porównanie pośrednie SCIg vs IVIg

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego poprzez PLC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wykluczenia z badania u pacjentów leczonych SCIg (obydwie dawki) w porównaniu do leczonych IVIg.

Zestawienie wyników

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu PATH jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 58% pacjentów leczonych mniejszą dawką leku Hizentra (ramię 0,2 g) oraz u 52% pacjentów leczonych większą dawką leku (ramię 0,4 g). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów (5%) leczonych mniejszą dawką leku oraz u 2 pacjentów (3%) leczonych większą dawką leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły łącznie u 2 pacjentów (po 1 w obu ramionach).

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 5% pacjentów leczonych lekiem Hizentra w badaniu PATH to zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz reakcje miejscowe po iniekcji.

W badaniu ICE analiza bezpieczeństwa była przedstawiona dla wszystkich faz leczenia IVIg łącznie (stabilizacji i podtrzymującej) za wyjątkiem tego punktu końcowego, dla którego przeprowadzono porównanie pośrednie. Tym samym w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dot. bezpieczeństwa dla IVIg z badania ICE w zakresie porównania pośredniego.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. 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; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Hizentra.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Hizentra do działań niepożądanych (zgłaszanych bardzo często [$\geq 1/10$]) należą: ból głowy, wysypka i bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym skurcze mięśni). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują również: zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, bóle stawów, gorączka, zmęczenie (w tym złe samopoczucie), ból w klatce piersiowej oraz choroba przypominająca grypę.

Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów, którzy przyjmują normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy lub w rzadkich sytuacjach, kiedy zmienia się ten produkt na inny lub leczenie przerwano na dłużej niż osiem tygodni.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek (SCIg) z komparatorem (IVIg). W związku z powyższym, na podstawie odnalezionych badań RCT porównujących SCIg z PLC oraz IVIg z PLC, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (PLC). Należy pamiętać, że porównanie pośrednie samo w sobie charakteryzuje się ograniczeniami związanymi z przyjętą metodyką;
- porównanie pośrednie przeprowadzono tylko dla dwóch punktów końcowych (ryzyko nawrotu CIDP oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania). W przypadku pozostałych punktów końcowych (w tym m.in. jakość życia) porównanie nie było możliwe ze względu na różnice w sposobie przedstawienia wyników. Natomiast w badaniach włączonych do analizy nie oceniano przeżycia;

- wyniki badań jednoramiennych należy interpretować z ostrożnością ze względu na możliwe przeniesienie efektu leczenia z wcześniejszego stosowania IVIg;
- badania RCT PATH i ICE różnią się w odniesieniu do populacji oraz metodyki przeprowadzenia. Należy zauważyć, że w okresie pomiędzy rozpoczęciem obu badań opracowano międzynarodowe kryteria diagnostyczne CIDP (EFNS/PNS 2010), co może to powodować różnice w ocenie zaawansowania choroby u pacjentów włączonych do ww. badań;
- brak wysokiej jakości dowodów dotyczących skuteczności wnioskowanego leku w populacji pacjentów pediatrycznych, którzy także mogą być kwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego. Do badań RCT PATH i ICE włączano tylko pacjentów dorosłych. Pacjenci poniżej 18 r. ż. uczestniczyli w jednym badaniu jednoramiennym (Cocito 2014).

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące kwestie:

- w niektórych badaniach część pacjentów stosowała SCIg w roztworze 16%, a nie 20%. W badaniu Cocito 2014 nie podano informacji czy immunoglobuliną podawaną podskórnie był lek Hizentra.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

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 147 024 zł (3 x 49 008 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA), porównując SCIg (produkt leczniczy Hizentra) z IVIg refundowanymi w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”.

W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), która ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy, bezpłatnie dla pacjenta) jest tożsama z perspektywą NFZ.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SCIg (leku Hizentra) w miejsce IVIg [redacted]

W ramach oszacowania ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania produktu leczniczego Hizentra zrówna się z kosztem stosowania IVIg [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, [redacted]

Ograniczenia analizy

Biorąc pod uwagę dostępne dane wybór techniki analitycznej jako CMA należy uznać za zasadny.

Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowania ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania produktu leczniczego Hizentra zrówna się z kosztem stosowania IVIg [REDAKTOWANE]

W ramach oszacowań Agencji obliczono ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Hizentra wynikające z zapisów art. 13 ust. 3, tj. w odniesieniu do immunoglobuliny dożylniej o najniższej cenie przetargowej. Obliczona w ten sposób cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE].

Natomiast ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego Hizentra wynoszą:

- Hizentra, 1 fiol. po 50 ml – [REDAKTOWANE];
- Hizentra, 1 fiol. po 10 ml – [REDAKTOWANE];
- Hizentra, 1 fiol. po 20 ml – [REDAKTOWANE];
- Hizentra, 1 fiol. po 5 ml – [REDAKTOWANE].

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. 2019 poz. 784.)

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 związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynika, że 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Biorąc pod uwagę powyższy zapis ceny progowe powinny być obliczone względem preparatu IVIg o najniższej cenie [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]

W ramach oszacowań Agencji obliczono ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Hizentra wynikające z zapisów art. 13 ust. 3, tj. w odniesieniu do immunoglobuliny dożylniej o najniższej cenie przetargowej. Obliczona w ten sposób cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

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 „dzisiaj”). 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 włączeniu o refundacji immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SCIg) (Hizentra) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (z ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.



Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [REDACTED].

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Hizentra [REDACTED] z perspektywy NFZ wyniosą ok. [REDACTED] zł w pierwszym roku i ok. [REDACTED] zł w drugim roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów.

Dane NFZ wskazują, że populacja pacjentów chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SClg może być wyższa niż to wynika z założeń wnioskodawcy. Jako punkt wyjścia wnioskodawca przyjął rzeczywistą liczbę chorych leczonych w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w 2014 roku określoną w aneksie do analizy AOTMiT 2014, czyli 200 osób. Wg danych NFZ w latach 2016-2018 do programu B.67 było zakwalifikowanych 3 465-4 637 pacjentów rocznie, w tym 313-367 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G61.8 (inne polineuropatie zapalne) i 2 165-3 098 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G62.8 (inne określone polineuropatie). Według analiz wnioskodawcy CIDP klasyfikowane jest zarówno pod jednym jak i drugim kodem. Spośród pacjentów z powyższymi rozpoznaniem w kolejnych latach odpowiednio 484, 611 i 616 osób otrzymało immunoglobuliny ludzkie, co sugeruje, że punkt wyjścia do oszacowania populacji powinien być postawiony jeszcze wyżej niż w wariantcie wnioskodawcy uwzględniającym maksymalne oszacowanie rzeczywistej liczby chorych leczonych w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w 2014 roku określoną w aneksie do analizy AOTMiT 2014, czyli 400 osób. Jednocześnie warto pamiętać, że

Wyniki scenariusza maksymalnego populacji oszacowanego przez wnioskodawcę wskazują na w pierwszym i w drugim roku analizy. Przyjęcie w modelu średniej liczby chorych na CIDP w Polsce leczonych w PL 570 pacjentów (średnia z przytoczonych powyżej danych NFZ) skutkuje w wysokości w pierwszym i w drugim roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazujące na podobny efekt zdrowotny stosowania SClg w miejsce IVIg, koszty tych terapii powinny być podobne. W ocenie Prezesa przeprowadzona analiza w swoich założeniach faworyzuje SClg,

Z tego względu zasadne jest finansowanie technologii pod warunkiem obniżenia ceny produktu Hizentra do poziomu najtańszego preparatu dożylnych immunoglobulin lub

zastosowanie odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego na zrównanie kosztów terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych sugeruje się uwzględnienie w zapisach programu lekowego uwag dotyczących:

- propozycji wprowadzenia schematu monitorowania, który zakładałby rzadsze wizyty kontrolne oraz rzadsze wykonywanie badań diagnostycznych;
- ustalenia zasad prowadzenia opieki nad pacjentami uczestniczącymi w programie w warunkach ambulatoryjnych – domowych. Wg eksperta proponowany program lekowy powinien docelowo ograniczyć wizyty pacjentów w poradni neurologicznej (do 1-2 rocznie) i wyeliminować hospitalizacje pacjentów na oddziałach szpitalnych;
- stworzenia mobilnego systemu akwizycji danych odnośnie przebiegu choroby i stworzenia ogólnopolskiego, nadzorowanego przez eksperta rejestru chorych leczonych w programie.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, w tym także rekomendacje polskie:

- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology AAAAI 2017 (USA);
- American Society for Apheresis ASA 2016 (USA);
- American Academy of Neurology AAN 2012 (USA);
- European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society EFNS/PNS 2010 (Europa);
- Stępień 2011 Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Polska).

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają immunoglobulin w podaniu podskórnym (SCIg) jako opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Jedynie w wytycznych grupy polskich ekspertów zaznaczano, że "pewne nadzieje budzi możliwość podskórnego stosowania immunoglobulin w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN)", czyli wskazaniu innym niż oceniane, a autorzy wytycznych AAAAI 2017 wspominają o SCIg jako alternatywy dla IVIg w chorobach autoimmunologicznych, zapalnych oraz nerwowo-mięśniowych. Przy czym należy

podkreślić, że odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji leku Hizentra w analizowanym wskazaniu.

Jako pierwszą linię leczenia pacjentów z CIDP zaleca się stosowanie przede wszystkim immunoglobulin w podaniu dożylnym (IVIg), kortykosteroidy lub terapię plazmaferezą. Odnalezione wytyczne wskazują na podobną skuteczność tych terapii, jednakże leczenie IVIg związane jest z wyższą jakością życia (AAAAI 2019). Dodatkowo w wytycznych EFNS/PNS 2010 zwrócono uwagę na gorszą tolerancję terapii plazmaferezą. W przypadku braku skuteczności ww. terapii kolejną linią leczenia są leki immunosupresyjne i immunomodulacyjne (rytuksymab, cyklosporynę, interferon, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji Haute Autorité de Santé (HAS) z 2019 roku, dotyczącą leczenia stabilizacyjnego lekiem Hizentra pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP). Autorzy rekomendacji określili korzyść kliniczną ze stosowania tego leku w leczeniu CIDP jako wysoką. Jednak zaznaczyli, że nie wykazano przewagi klinicznej na immunoglobulinami podawanymi dożylnie (Clairyg, Octagam, Privigen, Tegeline) w tym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Hizentra:

- w fiolkach 5 ml, 10 ml i 20 ml jest obecnie refundowany w 8 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski,
- w fiolce 50 ml jest obecnie refundowany w 4 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.

W żadnym z krajów, które refundują ocenianą technologię nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.857.2019.14.RB, PLR.4600.858.2019.14.RB, PLR.4600.859.2019.14.RB, PLR.4600.860.2019.14.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380; Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657; Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541; Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)", 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 10/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Hizentra (immunoglobulinum humanum normale (SCIg)) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Hizentra (immunoglobulinum humanum normale (SCIg)) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: »Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)«. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.64.2019; data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.