



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 10/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku
w sprawie oceny leku Hizentra (immunoglobulinum humanum normale (SClg)) 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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją 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 „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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu najtańszego preparatu dożylnych immunoglobulin lub zastosowanie odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka. Stan pacjenta powinien być oceniany co miesiąc, z decyzją o kontynuacji i dawce Hizentry.

Rada proponuje zmianę tytułu programu na „Leczenie immunoglobulinami chorób 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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) w ramach obecnie realizowanego 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)”, z użyciem dożylnych immunoglobulin (IVIg). Program ten otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w 2014 roku. Zarejestrowane wskazanie leku Hizentra obejmuje: leczenie pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.

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

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna jest to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny, powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. CIDP jest zaliczana do chorób rzadkich (Orphanet 2018); występuje u 1 na 100 000 mieszkańców w różnym wieku (10% chorych stanowią dzieci). Objawy rozwijają się w okresie od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowładność kończyn, parestezje, zniesione odruchy głębokie, 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 z postępującym, zwalniającym zaostrzeniami lub nawrotowym. Rokowanie jest dobre, u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki. Leczenie w CIDP ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie –poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Zwykle stosuje się glikokortykosteroidy, immunoglobuliny oraz plazmaferezy. Inne leki stosowane w leczeniu CIDP to: cyklofosfamid, cyklosporyna, interferon alfa 2a oraz przeszczepienie komórek macierzystych. Podawanie immunoglobulin stanowi najkorzystniejszy sposób leczenia, ale – z uwagi na konieczność powtarzania wlewno – ograniczony wysokimi kosztami i praktycznie zarezerwowany dla przypadków opornych na inne leki.

Dowody naukowe

Mechanizm działania immunoglobulin w chorobach neurologicznych nie jest znany, ale mają one działanie immunomodulujące, m.in. przez wiązanie się z receptorem dla fragmentu Fc. .ale są one dość skuteczne i powszechnie zalecane. Nie odnaleziono publikacji porównującej bezpośrednio preparat immunoglobuliny dożylnej (IVIg) z podskórnym (SCIg). Przeprowadzono więc porównanie pośrednie, poprzez wspólny komparator (placebo; PLC), do którego wykorzystano randomizowane badania kliniczne PATH (Hizentra vs PLC) oraz ICE (IVIg vs PLC), obejmujące tylko osoby dorosłe. Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla dwóch punktów końcowych: ryzyka nawrotu choroby i wystąpienia zdarzeń niepożądanych, prowadzących do wykluczenia z badania. Były one podobne w obu sposobach podania immunoglobulin oraz

w przypadku obu dawek leku Hizentra. W badaniu PATH badano również jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym. Większość pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem raportowała brak zmian w zakresie jakości życia, w porównaniu do początku leczenia.

W przeglądzie systematycznym Racosta 2017, porównującym stosowanie SClg do IVlg, uwzględniono 8 badań klinicznych, z czego 4 dotyczyło pacjentów z CIDP. Wyniki przeglądu Racosta 2017 wskazują, że podtrzymujące leczenie SClg, w porównaniu do IVlg, charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną i lepszym profilem bezpieczeństwa, aczkolwiek podkreślono, że potrzebne są dodatkowe badania potwierdzające wyniki analizy bezpieczeństwa. Wg autorów przeglądu, immunoglobuliny podawane podskórnie mogą być alternatywą dla IVlg.

Są też badania jednoramienne, w których badano skuteczność stosowania SClg po wcześniejszym leczeniu IVlg. W dwóch z tych badań (Cocito 2017 oraz Cirillo 2018), jako SClg, podawano lek Hizentra. Wnioskodawca włączył również do analizy jedno badanie jednoramienne (Cocito 2014), w którym także oceniano skuteczność SClg po wcześniejszym leczeniu IVlg, ale jako SClg nie był stosowany wnioskowany lek. Wyniki tych badań wskazują na podobny efekt terapeutyczny SClg i IVlg w podtrzymującym leczeniu pacjentów z CIDP. Należy jednak brać pod uwagę, że SClg może nie być w całości wchłonięta do krwi i sprzyjać wytwarzaniu przeciwciał.

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

Immunoglobuliny dożylnie są zalecane w przedmiotowych wskazaniach przez wiele towarzystw i organizacji krajowych i międzynarodowych (Hizentra została zarejestrowana w tym wskazaniu w marcu 2018 r). Pozytywną rekomendację refundacyjną dla Hizentry wydał francuski HAS w 2019 r. Hizentra w fiolkach 5 ml, 10ml i 20 ml jest obecnie refundowana 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.

Problem ekonomiczny

Przewidywana liczba pacjentów otrzymujących Hizentrę w ocenianym programie będzie wynosić [redacted]. Objęcie refundacją leku Hizentra w leczeniu CIDP może się wiązać z [redacted] ze strony płatnika publicznego, [redacted]. Jednocześnie, obniżenie ceny preparatu IVlg oraz,

zakładana w programie, możliwość [redacted] mogą [redacted]. Z drugiej strony, łatwość podawania Hizentry w domu i otrzymywanie leku na 3 miesiące leczenia, może spowodować jej nadużywanie. Stosownie do propozycji jednego z polskich ekspertów, stan pacjenta powinien być oceniany co miesiąc. W związku z tymi zastrzeżeniami, cena preparatu Hizentra powinna być zrównana z najtańszym preparatem IVIg.

Główne argumenty decyzji

Produkt Hizentra jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z CIDP, jako leczenie podtrzymujące, po stabilizacji choroby za pomocą IVIg. Dożylna immunoglobulina są refundowane w ramach obecnie realizowanego programu lekowego B.67 „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)”. Porównanie pośrednie oraz badania obserwacyjne wskazują na podobną efektywność preparatów immunoglobulin dożylnych i podskórnych. Obecnie Hizentra refundowana jest w Polsce, jako leczenie substytucyjne, w niedoborach immunoglobulin.

Immunoglobuliny dożylna są zalecane w przedmiotowych wskazaniach przez wiele towarzystw i organizacji krajowych i międzynarodowych. HAS rekomenduje podtrzymujące leczenie Hizentą, która jest refundowana w 4 do 8 (w zależności od dawki) z 31 krajów UE i EFTA. Pozytywną opinię o przedmiotowym programie przedstawiło także dwoje polskich ekspertów w dziedzinie neurologii, powołanych przez AOTMiT. Jeden z nich uważa, że stan pacjenta powinien być oceniany co miesiąc.

Z uwagi na niepewności odnośnie do porównania efektywności Hizentra z IVIg, wynikające z porównania pośredniego oraz wątpliwości dotyczące analizy ekonomicznej, cena leku powinna być obniżona do poziomu najtańszego preparatu IVIg.

Po dodaniu do przedmiotowego programu SCiG, powinien on mieć tytuł: „Leczenie immunoglobulinami chorób 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)”.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.64.2019 „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)«”. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH.