



AOTM-BP-434-3(1)/GOS/2013

Warszawa, dnia 11 października 2013 r.

Pan

Igor Radziewicz-Winnicki

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Dotyczy: Opinii Prezesa AOTM w sprawie zmian w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”

W nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 7 czerwca 2013 r., znak: MZ-PLA-460-18821-1/DJ/13 dotyczącego przygotowania analizy i wydania opinii Prezesa Agencji odnośnie zmian w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D 80, W TYM: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, 80.8, D 80.9; D 81 W CAŁOŚCI; D 82, W TYM: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, W TYM: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89)* oraz w ślad za przekazaną w dn. 27.09.2013 r. pismem znak AOTM-OT-434-2(21)/KSE/2013 analizą w przedmiotowej sprawie (Raport Nr: AOTM- OT-434-2/2013), przekazuję co następuje.

Mając na względzie informacje zawarte w raporcie AOTM-OT-434-2/2013 w sprawie zasadności dokonania zmiany w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”, w mojej opinii proponowane zmiany są uzasadnione i znajdują oparcie w odnalezionych rekomendacjach klinicznych raz opiniach ekspertów.

Niedobory odporności to rzadko występujące, poważne stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1 / 10 000 urodzeń. W Polsce ok. 50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% - zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% - zaburzenia fagocytozy, 3% - niedobory dopełniacza; pozostałe (m. in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie. Wiodącą cechą pierwotnych niedoborów odporności jest obniżone stężenie przeciwciał w surowicy krwi oraz



podatność na nawracające zakażenia. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażeń oraz ciężkości ich przebiegu wymaga przewlekłego leczenia substytucyjnego preparatami immunoglobulin, trwającego z reguły całe życie. Substytucyjne leczenie preparatami immunoglobulin stanowi złoty standard postępowania w przypadku pierwotnych niedoborów odporności, szczególnie w zaburzeniach produkcji przeciwciał. Preparaty gammaglobulin mogą być podawane drogą dożylną (IVIG) lub podskórną (SCIG).

Główne, proponowane zmiany w programie dotyczą:

- schematu dawkowania dla kontynuacji na „leczenia wlewami w dawce do 0,6 g/kg m. c. w odstępach 3 do 5 tygodni. Modyfikacja dawki odpowiednio do udokumentowanego, osiągniętego ochronnego poziomu IgG w surowicy i stanu klinicznego pacjenta. Ewentualne dodatkowe przetoczenia przy ciężkich infekcjach. W szczególnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 0,8 g/kg m. c.)”;
- doprecyzowania kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu dla wymaganych uprawnień lekarza kwalifikującego do terapii oraz aktualizacji rozpoznawania pierwotnych zaburzeń odporności - według definicji WHO (World Health Organization na podstawie klasyfikacji IUIS: *Frontiers in Immunology*, 2011; 2: 54);

Podczas prac analitycznych odnaleziono łącznie 8 pozytywnych (z lat 1999-2013), rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatów immunoglobulin w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności w tym dzieci i dorosłych.

Wytyczne wskazują iż pierwotne niedobory odporności należy podejrzewać, jeżeli występują nawracające zakażenia, bądź są one nadzwyczaj odporne na zastosowane leczenie, bądź też choroby wieku dziecięcego mają ciężki przebieg (nawet zagrażający życiu), jak również stwierdzono małą liczbę erytrocytów, bądź jest ona stale wysoka.

W cytowanych zaleceniach jako aktualny złoty standard leczenia substytucyjnego niedoborów odporności (w szczególności pierwotnych niedoborów odporności) wymienia się zarówno immunoglobuliny podawane dożylnie jak i immunoglobuliny podawane podskórnie.

Obecnie stosowany schemat dawkowania immunoglobulin został opracowany na podstawie wyników badań klinicznych, badających wpływ podawania immunoglobulin na zapobieganie występowania infekcjom, nie uwzględnia on natomiast profilaktyki długoterminowych konsekwencji nawracających zakażeń np. płuc. Dlatego też rekomenduje się stałą kontrolę chorych w kierunku komplikacji bądź nawrotów zakażeń płuc, układu pokarmowego, czy centralnego układu nerwowego.

Wytyczne te zalecają zwykle podawanie dawki inicjującej rzędu 400-600 mg/kg (IVIG, dla chorych z hipogammaglobulinemią). Dawka jest uzależniona od ciężkości hipogammaglobulinemii oraz zakażeń. Jednakże zaleca się aby kolejne infuzje IVIG były podawane co 3-4 tyg. (w celu utrzymania właściwego poziomu IgG w surowicy krwi, co zapobiega ciężkim infekcjom – jest to

zgodne z farmakokinetyką immunoglobulin, zgodnie z którą okres półtrwania IgG wynosi ok. 22 dni). Wykazano, że stężenie IgG stabilizuje się u większości chorych po 6 infuzjach (dlatego też dopuszcza się wówczas ponowne określenie przerw pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami w celu osiągnięcia najlepszej klinicznej odpowiedzi).

Ponadto zaleca się, aby monitorowanie odpowiedzi było dopasowywane indywidualnie do chorego oraz podają, iż przyjmuje się zasadę, zgodnie z którą efekty leczenia monitoruje się co każde 3-6 mies. (w zależności od obserwowanej klinicznej odpowiedzi).

W każdym z odnalezionych dokumentów podkreślono, że w zależności od typu pierwotnych niedoborów odporności dawkowanie może być modyfikowane w celu osiągnięcia jak najlepszej kontroli choroby (np. u chorych ze stężeniem IgG w surowicy <100mg/dl zaleca się stosowanie dawki do 800mg/kg).

W przypadku immunoglobulin w podaniu podskórnym są preferowane u dzieci oraz niektórych dorosłych pacjentów (u których podanie dożylne mogłoby stanowić problem). Ponadto droga podskórna (SCIG) charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem IVIG (najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w przypadku podania podskórnego są: obrzęk oraz rumień w miejscu podania, które mijają u większości chorych po 12 godz. od wstrzyknięcia). Podaje się je cotygodniowo, co umożliwi lepszą kontrolę PIDD niżeli ma to miejsce w przypadku IVIG. Ponadto dzięki możliwości samodzielnego podania podskórnego zwiększa się jakość życia chorych. Wytyczne podkreślają, iż SCIG – podawane samodzielnie przez chorego jest tańsze niżeli dożylne podanie immunoglobulin (wykonywane w szpitalu) dlatego też wiąże się z mniejszymi kosztami dla systemu ubezpieczeń społecznych.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych terapią immunoglobulinami podawanymi drogą dożylną charakteryzuje się łagodnym nasileniem. Wykazano, iż 44% chorych otrzymujących immunoglobuliny dożylne doświadcza zdarzeń niepożądanych w czasie infuzji, przy czym u 30% z nich zdarzenia obserwowane w czasie pierwszego podania nie pojawiają się więcej bądź występują w mniejszym nasileniu w trakcie kolejnych wstrzyknięć. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie stosowania IVIG zalicza się m.in: dreszcze, gorączkę, uczucie zimna, ból pleców, ból głowy oraz nudności.

Eksperti kliniczni, którzy przekazali swoje opinie w kwestii zmian w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (...)” również wypowiedzieli się pozytywnie dla wprowadzenia proponowanych przez Ministerstwo Zdrowia zmian.

Mając na uwadze powyższe, w mojej opinii proponowane zmiany są zasadne.