



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Wniosek o objęcie refundacją leków:
Kiovig (immunoglobulina ludzka normalna),
Gammagard S/D (immunoglobulina ludzka
normalna), Subcuvia (immunoglobulina
ludzka normalna) we wskazaniu: leczenie
pierwotnych niedoborów odporności (PNO)
u pacjentów dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-3/2014

Data ukończenia: czerwiec 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Baxter Polska Sp. z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Baxter Polska Sp. z.o.o. 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: Baxter Polska Sp. z.o.o..

Wykaz skrótów

AE – zdarzenie niepożądane (Adverse Event)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARAG – agammaglobulinemia dziedziczna autosomalnie recesywnie (Autosomal Recessive Agammaglobulinemia)
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BAS – jednoramienne badanie kliniczne typu „przed-po” (Before-After Study)
bd – brak danych
BMI – wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CVID – pospolity zmienny niedobór odporności (Common Variable Immunodeficiency)
EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESID – Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (European Society for Immunodeficiencies)
FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
H2H – porównanie bezpośrednie (Head-to-Head)
HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (Health-Related Quality of Life)
HTA – ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
Ig – normalna immunoglobulina ludzka
IMIg – normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo (Intramuscular Immunoglobulin)
IQR – rozstęp międzykwartyłowy (Interquartile Range)
ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to Treat)
IVIg – normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (Intravenous Immunoglobulin)
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
M – średnia (Mean)
MD – średnia różnica (Mean Difference)
MHRA – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat)
n – liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy / liczba infuzji, podczas których wystąpił dany punkt końcowy
N – liczebność grupy / liczba infuzji
nd – nie dotyczy
NICE – Agencja HTA w Anglii i Walii (National Institute for Health and Clinical Excellence)
NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
nRTC – nierandomizowane badanie kliniczne (Non-Randomized Controlled Trial)
OI – okres interwencji
PAGID - Pan American Group for Immunodeficiency)
PK – punkt końcowy
PNO – pierwotne niedobory odporności
PNP – pierwotne niedobory przeciwciał
PP – analiza zgodna z protokołem (Per Protocol)
RCT – randomizowane badanie kliniczne (Randomized Controlled Trial)
RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej

interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SAE – ciężkie działanie niepożądane (Serious Adverse Event)

SBI – ciężka infekcja bakteryjna (Serious Bacterial Infection)

SCID – ciężki złożony niedobór odporności (Severe Combined Immunodeficiency Disease)

SCIg – normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (Subcutaneous Immunoglobulin)

SD – Odchylenie standardowe (Standard Deviation)

SE – błąd standardowy (Standard Error)

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

XLA – Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (X-Linked Agammaglobulinemia)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	21
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	22
3. Ocena analizy klinicznej	24
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	24
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	24
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	45
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	49
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	49
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	55
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	55
5. Ocena analizy wpływu na budżet	57
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	62
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	62
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	65
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	65
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	66
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	67
9.1. Rekomendacje kliniczne	67
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	67
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	68
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	68
11. Opinie ekspertów.....	71
12. Kluczowe informacje i wnioski	71
13. Źródła.....	77
14. Załączniki	78

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)	MZ-PLR-460-20662-25/KWA/14 28.04.2014
Termin ustawy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)	11.07.2014
Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:	
<input checked="" type="checkbox"/>	objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
<input type="checkbox"/>	podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol., a 10 ml, kod EAN: 5909990425143
 Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 25 ml, kod EAN: 5909990425150
 Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol., a 50 ml, kod EAN: 5909990425167
 Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 100 ml, kod EAN: 5909990425174
 Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol., a 200 ml, kod EAN: 5909990425181
 Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol., a 300 ml, kod EAN: 5909990782208
 Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216
 Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml, kod EAN: 5909990420490

Wnioskowane wskazanie: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych

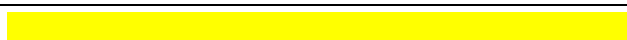
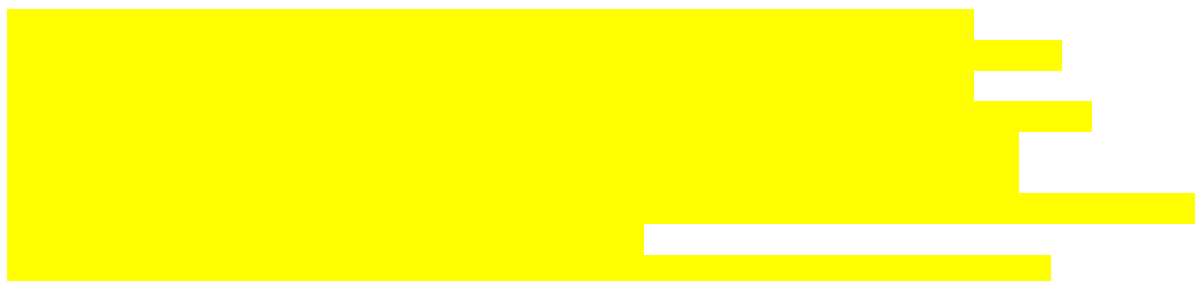
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Analizy załączone do wniosku:

- x analiza kliniczna
- x analiza ekonomiczna
- x analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- x analiza racjonalizacyjna
- x inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Baxter Polska Sp. z.o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Baxter Polska Sp. z.o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Flebogamma DIF – Instituto Grifols S.A.
2. Gammanorm – Octapharma (IP) Limited
3. Gamunex 10% – Pharma Innovations Sp. Z.o.o.
4. Hizentra – CSL Behring GmbH
5. Ig VENA – Kedrion S.p.A.
6. Intratect – Biotest Pharma GmbH
7. Octagam – Octapharma (IP) Limited
8. Pentaglobin – Biotest Pharma GmbH
9. Privigen – CSL Behring GmbH
10. Sandoglobulin P – Imed Poland Sp. z o.o.
11. Vivaglobin – CSL Behring GmbH

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Produkty lecznicze zawierające tę samą substancję czynną stanowią dla siebie technologie alternatywne.

1. Flebogamma DIF – Instituto Grifols S.A.
 2. Gammanorm – Octapharma (IP) Limited
 3. Gamunex 10% – Pharma Innovations Sp. Z.o.o.
 4. Hizentra – CSL Behring GmbH
 5. Ig VENA – Kedrion S.p.A.
 6. Intratect – Biotest Pharma GmbH
 7. Octagam – Octapharma (IP) Limited
 8. Pentaglobin – Biotest Pharma GmbH
 9. Privigen – CSL Behring GmbH
 10. Sandoglobulin P – Imed Poland Sp. z o.o.
 11. Vivaglobin – CSL Behring GmbH
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2014 r. miesiąca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20662-25/KWA/14 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol., a 10 ml, kod EAN: 5909990425143; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 25 ml, kod EAN: 5909990425150; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol., a 50 ml, kod EAN: 5909990425167; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 100 ml, kod EAN: 5909990425174; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol., a 200 ml, kod EAN: 5909990425181; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol., a 300 ml, kod EAN: 5909990782208; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216; Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml, kod EAN: 5909990420490 w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wniosek refundacyjny wraz z następującymi analizami:

Analiza problemu decyzyjnego immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności;

Analiza kliniczna immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności;

Analiza ekonomiczna immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności;

Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności;

Pismem z dnia 7 maja 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-3(2)/APe/2014 Prezes Agencji przekazał pytanie dotyczące zasadności dokonania pojedynczej opłaty za analizę weryfikacyjną oraz zasadności procedowania w ramach jednego wniosku refundacyjnego o objęcie refundacją leków Kiovig (immunoglobulina ludzka normalna), Gammagard (immunoglobulina ludzka normalna) i Subcuvia (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych. Pismem z dnia 16 maja 2014 r. znak: MZ-PLR-460-20590-8/KWA/14 Minister Zdrowia potwierdził zasadność procedowania w ramach jednego wniosku refundacyjnego i pojedynczej opłaty za wykonanie analizy weryfikacyjnej.

Pismem z dnia 16 maja 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-3(3)/APe/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla ocenianych leków względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 19 maja 2014 r. znak: MZ-PLR-460-20590-9/KWA/14 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla ocenianych preparatów, firmy Baxter Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 19 maja 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20590-9/KWA/14 (data wpływu do Agencji 20.05.2014) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla ocenianych preparatów przedłożone przez firmę Baxter Polska Sp. z o.o.

Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag złożonych przez Agencję.

Zwrócono się także o opinie do 4 ekspertów klinicznych. Odpowiedzi udzieliło 2 ekspertów klinicznych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowe technologie są po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji w zakresie wniosku refundacyjnego. W czerwcu 2012 roku Rada Przejrzystości wydała opinię o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających, jako substancję czynną immunoglobulinę ludzką normalną ze względu na drogę podawania (dożylnie, podskórnie, domięśniowo). Rada wydała pozytywną opinię.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
-------------------	--------------------------------

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: immunoglobulinum ze względu na drogę podania. Uzasadnienie: Obecny standardem leczenia substytucyjnego pierwotnych niedoborów odporności u dzieci są preparaty immunoglobulin podawane dożylnie, jak i podskórnie. Skutkuje to koniecznością utworzenia odrębnych grup limitowych immunoglobulin ze względu na drogę podania, w tym w szczególności, podawanych podskórnie, co jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Stosowanie terapii podskórnymi preparatami immunoglobulin otworzyło nowe możliwości terapeutyczne, u niektórych pacjentów stanowi jedyną możliwą drogę podania tego preparatu, wpłynęło na poprawę jakości ich życia. Skuteczność przy podawaniu preparatów immunoglobulin drogą dożylną i podskórną jest porównywalna, podawana jest taka sama dawka miesięczna. Niektóre dane podają, iż to przy drodze podawania podskórnej obserwowano mniejszą liczbę zakażeń i mniejsze zużycie antybiotyków. Ponieważ przy podawaniu podskórnym vs droga dożylna immunoglobulin obserwowano mniejszą liczbę powikłań i większe bezpieczeństwo dla pacjentów, lekarze prowadzący leczenie w ramach programów lekowych powinni mieć możliwość indywidualnego doboru leczenia, w tym drogi podania leku, z możliwością jego refundacji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Stanowiska i Opinie Rady oraz Rekomendacje Prezesa Agencji łączące się merytorycznie z niniejszym wnioskiem zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
interferon γ -1b	
Stanowisko RP nr 87/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon γ-1b) we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, pierwotne niedobory odporności oraz przewlekła choroba ziarniniakowa	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: pierwotne niedobory odporności . Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa. Uzasadnienie: W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imukin w gruźlicy prosówkowej o wielomiejscowej lokalizacji. Nie odnaleziono również żadnych publikacji a tym bardziej rekomendacji dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w jakiegokolwiek postaci gruźlicy. Również ekspert wyraził negatywną opinię, co stosowania produktu leczniczego Imukin w podanym wskazaniu. Pierwotne niedobory odporności związane są z uwarunkowanym genetycznie defektem układu immunologicznego, opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych, najczęściej o charakterze mieszanym. W publikacji przygotowanej przez Cochrane Collaboration z roku 2007 analizowano kliniczne i laboratoryjne efekty różnych leków immunostymulacyjnych, w tym 1 syntetyczny Interferon, stwierdzając ich istotny wpływ na zmniejszenie częstości infekcji. Jednak tylko we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa w badaniach randomizowanych oraz publikacjach wykazano, że terapia interferonem γ wykazywała skuteczność w redukcji częstości występowania ciężkich infekcji u pacjentów. Część z tych publikacji ma charakter historyczny – (1991, 1995) a część jak publikacja Martire 2008 nie wykazała istotności statystycznej długoterminowej profilaktyki z użyciem interferonu- γ w zmniejszeniu całkowitej ilości infekcji na pacjenta na rok w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak udokumentowany wpływ preparatu leczniczego Imukin na zmniejszenie częstości wystąpienia infekcji, przy skromności dostępnych opcji terapeutycznych, czyni go istotnym czynnikiem uzupełnienia terapii w tym wskazaniu. Również produkt leczniczy Imukin posiada rejestrację właśnie w tym wskazaniu.
Rekomendacja nr 78/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniu: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji, wrodzony niedobór odporności; przewlekła choroba ziarniniakowa, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniach: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz wrodzony niedobór odporności . Równocześnie Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Imukin (interferon gamma - 1b), ampułka a 2x10 do potęgi 6 IU (100mcg) w 0,5ml, we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: gruźlica prosówkowa o wielomiejscowej lokalizacji oraz pierwotne niedobory odporności. Równocześnie przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości Prezes Agencji uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Imukin we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imukin w gruźlicy prosówkowej o wielomiejscowej lokalizacji. Nie odnaleziono również żadnych publikacji a tym bardziej rekomendacji dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w jakiegokolwiek postaci gruźlicy. Również ekspert kliniczny wyraził negatywną opinię, co stosowania produktu leczniczego Imukin we wnioskowanym wskazaniu. Pierwotne niedobory odporności związane są z uwarunkowanym genetycznie defektem układu immunologicznego, opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych, najczęściej o charakterze mieszanym. W publikacji przygotowanej przez Cochrane Collaboration z roku 2007 analizowano kliniczne i laboratoryjne efekty różnych leków immunostymulacyjnych, w tym 1 syntetyczny interferon, stwierdzając ich istotny wpływ na zmniejszenie

Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod	częstości infekcji. Jednak tylko we wskazaniu przewlekła choroba ziarniniakowa, w badaniach randomizowanych oraz publikacjach wykazano, że terapia interferonem γ wykazywała skuteczność w redukcji częstości występowania ciężkich infekcji u pacjentów. Udokumentowany wpływ preparatu leczniczego Imukin na zmniejszenie częstości wystąpienia infekcji, przy skromności dostępnych opcji terapeutycznych, czyni go istotnym czynnikiem uzupełnienia terapii w tym wskazaniu. Produkt leczniczy Imukin został zarejestrowany do stosowania właśnie w tym wskazaniu.
Thymus peptide	
Stanowisko RP nr 75/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus we wskazaniu Zespół Di George'a	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus we wskazaniu Zespół Di George'a. Uzasadnienie: Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność Thym Uvocal Plus we wskazaniu: Zespół Di George'a. Produkt Thym-Uvocal Plus jest zalecany do stosowania w specyficznej stymulacji układu odpornościowego, np. w pierwotnym niedoborze odporności, chorobie reumatycznej, jako wspomagający w leczeniu nowotworów i stanów przedrakowych, co nie znajduje potwierdzenia w badaniach klinicznych.
Rekomendacja nr 64/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu Thym-Uvocal Plus we wskazaniu: zespół Di George'a, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide), kapsułki a 240 mg, e wskazaniu: zespół Di George'a, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus we wskazaniu Zespół Di George'a. Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność Thym Uvocal Plus we wskazaniu: Zespół Di George'a. Produkt Thym-Uvocal Plus jest zalecany do stosowania w specyficznej stymulacji układu odpornościowego, np. w pierwotnym niedoborze odporności, chorobie reumatycznej, jako wspomagający w leczeniu nowotworów i stanów przedrakowych, co nie znajduje potwierdzenia w badaniach klinicznych.
amoksycyklina	
Opinia RP nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, fluconazolom, sulfamethoxazolom + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, fluconazolom, sulfamethoxazolom+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego”. Natomiast Rada uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających: aciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex u biorców przeszczepów, profilaktyka zakażeń Herpes simplex u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego; itraconazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; fluconazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szpiku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab; sulfamethoxazolom+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń Pneumocystis jiroveci po przeszczepie szpiku lub u pacjentów z udokumentowanym niedoborem odpowiedzi komórkowej np. /CD4 poniżej 200 komórek/ml. Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu, „ Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności ”. Uzasadnienie: Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza CHPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie.
filgrastym, lenograstim	
Opinia RP nr 300/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, zawierających substancje czynne: 1) Filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia,

Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: filgrastym, pegfilgrastym, lenograstim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<p>anemia aplastyczna, niedobory odporności z neutropenią (agranulocytozą) - Zespół WHIM, zespół hyper IgM, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS), 2) Lenograstimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, <u>neutropenia wrodzona</u>, neutropenia nabyta u pacjenta poniżej 18 roku życia, anemia aplastyczna; 3) Pegfilgrastimum we wskazaniach: profilaktyka pierwotna i wtórna neutropenii w czasie chemioterapii o ryzyku neutropenicznej gorączki powyżej 20% oraz w uzasadnionych przypadkach u chorych z niższym ryzykiem, w szczególności u chorych poddawanych chemioterapii o założeniu radykalnym.</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotowe technologie mają udokumentowaną skuteczność w omawianych wskazaniach, w stopniu stanowiącym podstawę rekomendacji ich stosowania, wydanych przez wiele zaleceń międzynarodowych oraz polskich ekspertów. Rada uważa, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów daje możliwość wyboru terapii. Wszystkie preparaty czynników pobudzających rozwój kolonii granulocytów powinny być dostępne ze względu na ich znaczenie w zwalczaniu działań niepożądanych chemioterapii cytotoksycznej oraz jednocześnie różnice w zakresie poszczególnych parametrów klinicznych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Spowodowane są one wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy (Eales 2003).

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zgodnie z przedstawionym opisem programu lekowego, wskazanie obejmuje grupę chorób opisanych następującymi kodami ICD-10:

- D80 (niedobory odporności z przewagą defektu odporności humoralnej) w tym:
 - o D80.0 (dziedziczna hipogammaglobulinemia)
 - o D80.1 (nierodzinna hipogammaglobulinemia)
 - o D80.3 (wybiórczy niedobór podklas immunoglobulin G (IgG))
 - o D80.4 (wybiórczy niedobór immunoglobulin M (IgM))
 - o D80.5 (niedobór odporności ze zwiększonym stężeniem immunoglobulin M [IgM])
 - o D80.6 (niedobór przeciwciał ze stężeniem immunoglobulin zbliżonym do normy lub z hyperimmunoglobulinemią)
 - o D80.8 (inne niedobory odporności z przewagą defektów przeciwciał)
 - o D80.9 (niedobór odporności z przeważającym defektem przeciwciał, nieokreślony)
- D81.9 (złożone niedobory odporności, nieokreślone)
- D82 (niedobór odporności skojarzony z innymi poważnymi wadami) w tym:
 - o D82.0 (zespół Wiskotta-Aldricha)
 - o D82.1 (zespół Di George'a)
 - o D82.3 (niedobór odporności towarzyszący dziedzicznej wadliwej odpowiedzi na zakażenie wirusem Epsteina-Barr)
 - o D82.9 (niedobór odporności skojarzony z poważnymi wadami, nieokreślony)
- D83 (pospolity zmienny niedobór odporności) w tym:
 - o D83.0 (pospolity zmienny niedobór odporności z przewagą zaburzeń funkcji lub liczebności komórek B)
 - o D83.1 (pospolity zmienny niedobór odporności z przewagą zaburzeń dotyczących immunoregulacyjnych komórek T)
 - o D83.8 (inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe)
 - o D83.9 (pospolity zmienny niedobór odporności, nieokreślony)
- D89.9 (zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów, nieokreślone).

Wśród PNO najliczniejszą grupę stanowią schorzenia wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin, klasyfikowane najczęściej, jako:

- zaburzenia związane z upośledzeniem funkcjonowania limfocytów B, określane w literaturze również, jako pierwotne niedobory przeciwciał,
- zaburzenia mieszane, związane z upośledzeniem funkcjonowania obu rodzajów limfocytów, które można podzielić na zaburzenia:
 - o typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
 - o typu (T-B-) – niedobór obu rodzajów limfocytów (McCusker 2011).

Epidemiologia

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. 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 (Szczeklik 2011).

Aktualna klasyfikacja schorzeń z grupy PNO w zależności od wywołującego je defektu genetycznego została opracowana w 2011 r. przez komitet ekspertów ds. PNO Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych IUIS. Uwzględnia ona ponad 170 schorzeń pogrupowanych w 8 kategoriach w zależności od dominującego mechanizmu patogenezы:

- zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał,
- mieszane niedobory odporności,
- wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi,
- zaburzenia układu dopełniacza,
- inne dobrze zdefiniowane niedobory odporności,
- choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej,
- zaburzenia związane z odpowiedzią autozapalną,
- zaburzenia odporności nieswoistej (Gahtmann 2011).

Ze względu na obszerność opracowania wnioskodawca ograniczył się do przedstawienia jednostek chorobowych, których udział w ogólnej puli PNO był wyższy od 1%.

Tabela 3. Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 (Gahtmann 2011).

Jednostka chorobowa	% PNO
Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał	Ogółem 55,20%
Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	21,01%
Selektywny niedobór IgA	10,39%
Izolowany niedobór podklas IgG	6,47%
Agammaglobulinemie	5,93%
Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt	3,75%
Zespół zaburzeń przełączenia klas (CSR/HIGM syndromes)	2,17%
Mieszane zaburzenia odporności / zaburzenia z przewagą zaburzeń funkcji limfocytów T	Ogółem 7,78%
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T-B-	2,31%
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T-B+	2,25%
Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi	Ogółem 8,48%
Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)	4,12%
Ciężka wrodzona neutropenia	1,77%
Zaburzenia układu dopełniacza	Ogółem 4,64%
Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (C1inh)	3,53%
Inne dobrze zdefiniowane zaburzenia odporności	Ogółem 15,60%
Zespół DiGeorge'a	4,45%
Zespół ataksja-teleangiektazja	4,27%
Zespół Wiskotta i Aldricha (WAS)	2,90%
Zespół Hiper-IgE	1,73%
Zespół Njmegen (NBS1)	1,08%
Choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej	Ogółem 3,74%
Autoimmunologiczny zespół limfoproliferatywny (ALPS)	1,07%
Rodzinny zespół limfohistiocytozy z erytrofagocytozą (FHLH)	1,16%
Zaburzenia odpowiedzi autozapalnej	Ogółem 1,95%
Zaburzenia odporności nieswoistej	Ogółem 0,78%
Inne nieklasyfikowane zaburzenia	Ogółem 1,82%

Etiologia i patogenezа

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze znane (Szczeklik 2011).

Tabela 4. Podział pierwotnych niedoborów odporności (Szczeklik 2011)

Podział pierwotnych niedoborów odporności
Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniami syntezy przeciwciał)
Znany defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona)- agammaglobulinemia autosomalna recesywna- zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)- późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia- zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF) – immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies
Nieznanym defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- pospolity zmienny niedobór odporności (common variable immunodeficiency - CVID)- niedobór IgA (selective IgA deficiency – SIGAD) – defekt różnicowania – limfocytów B w komórki IgA+- niedobór podklas IgG (IgG subclass deficiency – IGGSD)- niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (specific antibody deficiency – SAD)- przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (transient hypogammaglobulinemia of infancy - THI)- hipogammaglobulinemia
Niedobory odporności komórkowej
Znany defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alpha lub beta IFN-gamma, defekt receptora gamma1 IL-12)- przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (chronic mucocutaneous candidiasis – CMCC)- niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznanym przyczynie
Nieznanym defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- samoistny niedobór limfocytów CD4 (idiopathic CD4 lymphocytopenia – ICD4L)- przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa o nieznanym przyczynie- niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznanym przyczynie- niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
Złożone niedobory odporności
Znany defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (severe combined immunodeficiency – SCID)- zespół Wiskotta i Aldricha- zespół ataksja-teleangiectazja- zespół DiGeorge'a (hipoplazja grasicy)- zespół hiper-IgM- zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (X-linked lymphoproliferative Disease – XLP)- zespół WHIM^a- zespół leniwych leukocytów- zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kappaB (NFkappaB)- niedobór kaspazy 8
Nieznanym defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- Ciężki złożony niedobór odporności o nieznanym przyczynie
Defekty komórek fagocytycznych
Znany defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- przewlekła choroba ziarniniakowa (chronic granulomatous Disease – CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)- zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)- zespół Grisellego- niedobór cząsteczek adhezyjnych (leukocyte adhesion deficiency – LAD)- niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)- zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia – zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)- neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein)
Nieznanym defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none">- zespół hiper-IgE (hiper-IgE syndrome – HIES)- niedobory składowych dopełniacza- zespół Shwachmana- zespół Bartha
^a warts (brodawki), hipogammaglobulinemia, infection (zakażenia), myelokathexis (choroba dziedziczna autosomalnie dominująco, z neutropenią i limfopenią oraz towarzyszącym obrazem bogatokomórkowym szpiku)

Klasyfikacja

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) Pierwotne (wrodzone) – przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego

- 2) Wtórne (nabyte) – spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą (Szczeklik 2011).

Obraz kliniczny

Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji. Charakterystyczne cechy tych zakażeń:

- 1) Ciężki i długotrwały przebieg
- 2) Oporność na antybiotykoterapię
- 3) Czynnikiem etiologicznym bywają drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie, np. *Mycobacterium avium*, *Cryptosporidium parvum*, CMV (wirus cytomegalii) czy *Candida albicans*. Często przebieg zakażenia wywołanego przez te drobnoustroje jest nietypowy, a rozpoznanie dodatkowo utrudniają fałszywe ujemne wyniki badań serologicznych.

Często występują reakcje alergiczne na antybiotyki i alergeny pokarmowe. Po alogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HCT) reakcje alergiczne występują prawdopodobnie wskutek zwiększonego stężenia IgE we krwi w czasie reakcji przeszczep przeciwko biorcy (graft-versus-host disease – GvHD) w związku z niedoborem limfocytów T lub cytokin niezbędnych do zahamowania syntezy IgE (Szczeklik 2011).

Podobnie u chorych na AIDS obserwuje się zwiększone stężenie IgE oraz IgE-zależną nadwrażliwość na leki i skłonność do reakcji alergicznych związanej z utratą funkcji limfocytów T.

Tabela 5 Przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności (Szczeklik 2013)

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
niedobory odporności humoralnej	
CVID, hipogammaglobulinemia	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, wywołane bakteriami otoczkowymi
niedobory odporności komórkowej	
zaburzenia osi IL-12/IFN- γ	zakażenia prątkami nietypowymi (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium intracellulare</i>) i wywołane przez pałeczki <i>Salmonella</i>
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (CMCC)	kandydoza skórno-słuzówkowa z endokrynopatią z autoimmunizacji
defekty złożone	
SCID	upośledzenie wzrostu u dzieci, biegunka, zakażenia oportunistyczne, zaczerwienienie skóry
zespół Wiskotta i Aldricha	skaza krwotoczna małopłytkowa (krwawienia i podbiegnięcia krwawe), wyprysk na skórze, nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
zespół ataksja-teleangiektazja	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, ataksja mózdkowa, teleangiektazje w obrębie skóry i oczu, występowanie różnych nowotworów
zespół DiGeorge'a	napady hipokalcemii spowodowane niedoczynnością przytarczyc, wady serca (najczęściej tetralogia Fallota, transpozycja aorty - odejście z prawej komory), wady rozwojowe twarzoczaszki, nawracające zakażenia
niedobór liganda CD40	nawracające, ciężkie zakażenia bakteriami ropotwórczymi (także oportunistyczne)
defekty komórek fagocytujących	
przewlekła choroba ziarniniakowa	zakażenia o etiologii bakteryjnej i grzybiczej przebiegające z tworzeniem ropni i ziarniaków
zespół Chediaka i Higashiego	albinizm, łatwe siniaczenie się, neuropatia obwodowa, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy też węzłów chłonnych, nawracające zakażenia bakteryjne i grzybicze (z tego powodu większość chorych umiera we wczesnym dzieciństwie)
niedobór cząsteczek adhezyjnych	nawracające, ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze, opóźnione oddzielenie się pępowiny, upośledzone gojenie ran
zespół hiper-IgE	przewlekłe zakażenia skóry, nawracające ciężkie zakażenia płuc, łamliwość kości, upośledzenie rozwoju zębów mlecznych
zespół leniwych leukocytów	upośledzenie chemotaksji i neutropenia objawiające się nawracającymi, ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi
niedobory składników dopełniacza	
niedobór składowych wczesnej fazy aktywacji drogi klasycznej	choroby z autoimmunizacji i zakażenia bakteryjne
niedobór składowych późnej fazy aktywacji drogi klasycznej	zakażenia <i>Neisseria</i>
niedobór składowej C3 i składowych regulatorowych	nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
CVID - pospolity zmienny niedobór odporności, SCID - ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X	

Diagnostyka

Niedobór odporności należy podejrzewać u każdej osoby, u której dochodzi do nawracających lub ciężkich zakażeń wirusowych i/lub bakteryjnych albo zakażeń patogenami oportunistycznymi. W takim przypadku wykonuje się badania oceniające poszczególne składowe odpowiedzi immunologicznej; najpierw badania przesiewowe, a następnie bardziej specjalistyczne (Szczeklik 2011).

Ocena odpowiedzi humoralnej

Badania przesiewowe

- 1) Elektroforeza białek – ocena gammaglobulin
- 2) Stężenie immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) w surowicy.
- 3) Miano przeciwciał swoistych

Badania zaawansowane (wykonywane w celu określenia typu zaburzenia czynności limfocytów B)

- 1) Badanie syntezy swoistych przeciwciał w odpowiedzi na szczepionkę
- 2) Określenie liczby limfocytów B metodą cytometrii przepływowej
- 3) Synteza immunoglobulin in vitro w odpowiedzi na mitogen
- 4) Synteza immunoglobulin in vitro w odpowiedzi na CD40 i cytokiny

Ocena odporności komórkowej

Badania przesiewowe

- 1) Morfologia krwi obwodowej z rozmazem – ocena odsetka limfocytów i pozostałych leukocytów
- 2) Określenie liczby (subpopulacji) limfocytów T i komórek NK metodą cytometrii przepływowej.
- 3) Testy skórne – badanie opóźnionej nadwrażliwości skórnej (próby odpowiedzi na podanie śródskórne antygeny; np. BCG, PPD).
- 4) Badanie radiologiczne grasicy

Badania zaawansowane (wykonywane w celu określenia typu zaburzenia czynności limfocytów T i/lub komórek NK).

- 1) Badania enzymatyczne (deaminaza adenozy [ADA], fosforylaza nukleozydów purynowych [PNP])
- 2) Badania zdolności cytotoksycznych komórek NK
- 3) Badanie odpowiedzi proliferacyjnej in vitro na stymulację mitogenem lub antygenem.
- 4) Badanie syntezy i wydzielania cytokin w odpowiedzi na stymulację mitogenem lub antygenem
- 5) Badanie ekspresji markerów powierzchniowych po stymulacji mitogenem
- 6) Badanie metodą FISH w kierunku delecji 22q11 i 10p11

Badania czynności komórek fagocytujących

Badania przesiewowe

- 1) Morfologia krwi obwodowej z rozmazem
- 2) Ocena morfologii neutrofilów w standardowym barwieniu

Badania zaawansowane

- 1) Test redukcji NBT
- 2) Chemiluminescencja (ocena procesów oksydacyjnych)
- 3) Ocena obecności cząsteczek adhezyjnych metodą cytometrii przepływowej
- 4) Badanie chemotaksji
- 5) Badanie fagocytozy metoda cytometrii przepływowej
- 6) Badania cytochemiczne – aktywność peroksydazy granulocytów, dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu
- 7) Badanie zdolności zabijania bakterii lub grzybów
- 8) Biopsja aspiracyjna szpiku – ocena ilościowa i morfologiczna linii mielopoetycznej

Ocena układu dopełniacza

Badania przesiewowe

- 1) Badanie całkowitej aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50)
- 2) Badanie aktywności hemolitycznej alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza (AH50)

Badania zaawansowane

- 1) Stężenie lub aktywność poszczególnych składowych dopełniacza
- 2) Aktywność chemotaktyczna produktów trawienia składowych dopełniacza (Szczeklik 2011).

Z inicjatywy The Jeffrey Model Foundation, międzynarodowa grupa ekspertów, immunologów klinicznych opracowała 10 ostrzegawczych objawów niedoborów odporności, które służą rozpoznaniu tej choroby. Na

potrzeby polskich pacjentów kryteria opisała Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności.

10 ostrzegawczych objawów pierwotnych niedoborów odporności:

- 1) osiem lub więcej zakażeń w ciągu roku
- 2) dwa lub więcej zakażenia zatok o ciężkim przebiegu
- 3) trwająca dwa miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy
- 4) dwa lub więcej zapalenia płuc w ciągu roku
- 5) zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka lub przyrostu masy ciała
- 6) powtarzające się, głębokie ropnie skórne lub narządowe
- 7) przewlekająca się grzybica jamy ustnej i skóry powyżej 1-go roku życia
- 8) konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych
- 9) dwa lub więcej zakażenia: zapalenia mózgu, kości, skóry, posocznica
- 10) wywiad rodzinny wskazujący na pierwotne niedoboru odporności (Objawy PNO 2012)

Od kilku lat Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (European Society for Immunodeficiencies – ESID) wprowadza nowe oraz uaktualnia istniejące standardy diagnostyczne pierwotnych niedoborów odporności.

Zamieszczone standardy Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności przyjęła za obowiązujące. Ze szczegółami standardów można zapoznać się na stronie internetowej ww. Grupy Roboczej. Roboczej (Diagnostyka PNO 2012)

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne obejmuje:

- 1) Unikanie sytuacji sprzyjających zakażeniu, takich jak: przebywanie w większych zbiorowiskach ludzi, brak osobnego łóżka do spania, picie wody o niepewnej czystości mikrobiologicznej (chlorowanie wody nie usuwa np. *Cryptosporidium*), zaniedbywanie higieny osobistej, m.in. mycia zębów, niewykonywanie szczepień profilaktycznych u członków rodziny (np. przeciwko grypie)
- 2) Usunięcie przyczyny wtórnego niedoboru odporności, jeśli to możliwe.
- 3) Leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin i.v. (intravenous immunoglobulins – IVIG) lub s.c. (subcutaneous immunoglobulins - SCIG)
- 4) Antybiotykoterapię profilaktyczną
- 5) Stosowanie czynników wzrostu G-CSF lub GM-CSF – w neutropeniach
- 6) Stosowanie interferonów a i g - w niedoborach odporności humoralnej (CVID, SIGAD, IGGSD), w niedoborach odporności komórkowej (zaburzenia osi IL-12/IFN-g) w defektach komórek fagocytujących (CGD)
- 7) alo-HCT – w niektórych niedoborach pierwotnych (Szczeplik 2011).

Uwaga analityka: Szczegółowe postępowanie dotyczące leczenia substytucyjnego znajduje się w rozdziale Rekomendacje kliniczne.

Wiodącą cechą PNO 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) (Pac 2011).

Substancją czynną w IVIG jest immunoglobulina klasy G. Celem terapii jest uzyskanie odpowiedniego surowiczego stężenia IgG, które zapewni leczonemu ochronę przed występowaniem zakażeń. Suplementację stosujemy w przypadkach agammaglobulinemii, pospolitego zmiennego niedoboru odporności, niedoboru IgG i deficycie podklas IgG, oraz w niektórych innych złożonych niedoborach odporności. Przetoczenia IVIG mogą być obciążone ryzykiem związanym z przetaczaniem białka, na które organizm ludzki może reagować nawet bardzo poważnymi reakcjami niepożądanymi, dlatego też wskazane jest zachowanie ostrożności, szczególnie przy pierwszorazowym ich podawaniu.

Nowoczesne IVIG cechują się wysokim stopniem oczyszczenia, a przy ich produkcji IVIG stosuje się bardzo rygorystyczne procedury zabezpieczające biorcę przed transmisją zakażeń jak i występowaniem reakcji niepożądanych (Lewandowicz-Uszyńska 2011).

Terapia podskórna zalecana jest szczególnie u chorych, którzy rozwijają objawy uboczne po podaniu preparatu dożylnego, mają zły dostęp do obwodowych naczyń żylnych lub chcą poprawić komfort życia, unikając częstych wizyt w szpitalu lub poradni. Liczne badania kliniczne udowodniły, że terapia podskórnymi preparatami gammaglobulin jest, co najmniej równie skuteczną i bezpieczną formę profilaktyki zakażeń u chorych z pierwotnymi niedoborami przeciwciał (Pac 2011).

1. IVIG (immunoglobuliny podawane dożylnie)

Pierwotne zastosowanie gammaglobulin w terapii było możliwe dzięki opracowaniu przez Cohn'a i wsp. metody pozyskiwania IgG z surowicy. W 1952 roku Bruton, jako pierwszy zastosował je z dobrym efektem klinicznym w leczeniu agammaglobulinemii. W związku z niskim stopniem oczyszczenia preparatów immunoglobulin początkowo stosowano je tylko w iniekcjach domięśniowych, co było bardzo uciążliwe dla biorców. Wprowadzenie oczyszczonego preparatu IgG było przełomowym osiągnięciem w leczeniu PNO przebiegających z deficytem przeciwciał (Lewandowicz-Uszyńska 2011).

Korzystne właściwości leczenia substytucyjnego preparatami immunoglobulin wynikają między innymi z ich specyficznych właściwości: hamowania namnażania bakterii, neutralizacji toksyn, udział w procesie fagocytozy, w reakcjach zależnych od układu ADCC, regulacji metabolizmu kompleksów immunologicznych, hamowaniu powstawania autoprzeciwciał poprzez wpływ na limfocyty B oraz w hamowaniu reakcji antyidiotypowych.

Współczesnym preparatom zawierającym immunoglobuliny G przeznaczonym do terapii dożylniej stawia się wysokie wymagania między innymi muszą pochodzić od wielu zdrowych dawców, u których w badaniach przesiewowych nie wykazano cech wskazujących na zakażenie wirusowe i bakteryjne. Kolejną istotną cechą nowoczesnych preparatów IVIG jest proporcjonalny do wartości zdrowych rozkład podklas IgG, których okres półtrwania warunkuje ich aktywność działania po podaniu dożylnym i utrzymuje się od około 21 dni 28 dni. Ta zależność wpływa na odstępy pomiędzy kolejnymi przetoczeniami IVIG. Z doświadczenia klinicznego wynika, że preparaty przeznaczone do stosowania u osób z pierwotnymi niedoborami odporności winny zawierać jak najczystsza frakcję IgG. W leczeniu PNO zaleca się stosowanie preparatów zawierających natywne cząsteczki immunoglobuliny G. W związku z tym zaleca się stosowanie preparatów trzeciej generacji cechujące się dużą zawartością IgG, nieuszkodzoną funkcjonalnie cząsteczką IgG. Preparaty wzbogacone w IgM (Pentaglobin) nie są wskazane do stosowania w leczeniu substytucyjnym ze względu na krótki okres półtrwania IgM, nie dłuższy niż cztery doby. W przeszłości stosowano także preparaty zawierające koncentrat IgA w przypadku niedoboru tej immunoglobuliny. Jednak w związku z wyraźną dysproporcją zachodzącą pomiędzy niebezpieczeństwem wystąpienia działań niepożądanych podczas ich stosowania a korzyściami z jego podania dla chorego zaniechano stosowania tego preparatu. Dużym postępem w terapii substytucyjnej jest fakt opracowania (obok 5% IVIG) preparatów zawierających 10% roztwór immunoglobulin. Bardziej stężone preparaty pozwalają w krótszym czasie podać należną dawkę, co ma istotne znaczenie przy stosowaniu u dorosłych lub kiedy istotnym jest podanie określonej dawki zawartej w małej objętości, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, czy układu krążenia. Niekiedy wiąże się to z większą ilością działań niepożądanych. Należy, szczególnie przy pierwszorazowym ich podawaniu, dokładnie przestrzegać stosownych (np. prędkości wlewów) procedur terapeutycznych (Lewandowicz-Uszyńska 2011).

Pożądane cechy nowoczesnego preparatu immunoglobulin do podawania dożylnego:

- 1) wysokie powinowactwo do antygenów warunkujące ich szerokie spektrum biologicznego działania (zapewnia to: pozyskiwanie osocza, od co najmniej 1000 dawców),
- 2) ponad 90% zawartość nieuszkodzonej cząsteczki IgG (wykazującą prawidłowe właściwości opsonizacyjne i zdolność wiązania białek dopełniacza),
- 3) proporcjonalny do wartości osoby zdrowej rozkład podklas IgG w osoczu,
- 4) odpowiednią zawartością swoistych przeciwciał,
- 5) preparat wysoko oczyszczony (brak: PKA, proteaz, konserwantów, wirusów, bakterii),
- 6) śladowe stężenia IgA (co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych),
- 7) brak agregatów składających się z przeciwciał i dopełniacza (co zmniejsza częstość występowania reakcji anafilaktycznych),
- 8) dobrą tolerancją preparatu i małą ilością objawów ubocznych,
- 9) prostym, funkcjonalnym sposobem podania,
- 10) dostępnością preparatu, zapewniającą ciągłość prowadzonej terapii (Lewandowicz-Uszyńska 2011).

1. SCIG (immunoglobuliny podawane podskórnym)

Preparaty domięśniowe (IMIG) zostały zastąpione coraz bezpieczniejszymi preparatami dożylnymi (IVIG) oraz podskórnymi (SCIG). Wlewy dożylnie pozwoliły na podawanie pacjentom większych jednorazowych dawek immunoglobulin, umożliwiające szybkie ich działanie. Chociaż dożylnie infuzje preparatów przeciwciał stanowią dominującą formę leczenia substytucyjnego, to jednak wiążą się z ograniczeniami u chorych z ciężkimi reakcjami ubocznymi oraz złym dostępem do naczyń żylnych. Z tego m.in. powodu w krajach skandynawskich i Anglii, infuzje dożylnie zostały zastąpione infuzjami preparatów do podawania podskórnego. Możliwość szybkiego osiągnięcia terapeutycznego stężenia IgG na drodze wlewu dożylnego, zmniejszenie częstości ciężkich zakażeń wpłynęły na wieloletnią dominację preparatów dożylnych w leczeniu chorych z pierwotnymi niedoborami odporności. Dopiero opisywane coraz częściej reakcje uboczne po przetoczeniach (sięgające nawet 30%) oraz konieczność implantacji portów lub cewników centralnych u

chorych ze złym dostępem do obwodowych naczyń żylnych spowodowały ponowne zainteresowanie preparatami do podawania podskórnego.

Obserwacje Gardulf i wsp. dotyczące leczenia 25 dorosłych 16% preparatem domięśniowych immunoglobulin podawanych drogą szybkiej infuzji podskórnej (17-20 ml/godz.) wykazały istotną redukcję zarówno łagodnych reakcji systemowych w stosunku do okresu leczenia preparatami dożylnymi (0,93% vs 46,3%) i domięśniowymi (0,93% vs 22,2%), jak i ciężkich reakcji. Wszyscy leczeni zgłaszali występowanie reakcji miejscowych w postaci obrzęku, zaczerwienia, bolesności, ale u 67% dolegliwości ustępowały przed upływem 24 godz. U żadnego z chorych nie obserwowano ciężkich systemowych powikłań, pomimo że część z nich demonstrowała takie podczas leczenia IVIG.

W kolejnych publikacjach grupy szwedzkiej opisywano tzw. ekspresowe infuzje SCIG (40 ml/godz.), nie obserwując istotnych różnic w częstości miejscowych odczynów w porównaniu z infuzją 20 ml/godz. (50% szybka infuzja vs 46% – ekspresowa) (Pac 2011).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościowo immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Pozyskiwana jest na drodze frakcjonowania osocza ludzkiego. W produkcie leczniczym znajdują się przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Rozkład podklas IgG jest proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim (ChPL Kiovig).

Mechanizm działania polega na substytucji pozwalającej na uzyskanie prawidłowego poziomu IgG. W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne, mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne (ChPL Kiovig).

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990425143 Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml1 fiol. a 25 ml, kod EAN: 5909990425150 Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990425167 Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml1 fiol. a 100 ml, kod EAN: 5909990425174 Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g1 fiol. a 200 ml, kod EAN: 5909990425181 Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g1 fiol. a 300 ml 5909990782208 Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216 Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml 10 ml, kod EAN: 5909990420490
Substancja czynna	Immunoglobulina ludzka normalna
Droga podania	Dożylnie lub podskórnie
Mechanizm działania	Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela powyżej) dopuszczone do obrotu są również następujące produkty lecznicze o unikalnych kodach EAN (na podstawie Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej):

- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml, kod EAN: 5909990797875;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml, kod EAN: 5909990797882;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, kod EAN: 5909990797868;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990797899;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990797851;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, kod EAN: 5909990836055;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml, kod EAN: 5909990836062;
- Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990836079;
- Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756218;

- Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756217;
- Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 10 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756215;
- Gamunex 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml; kod EAN: 5909990043842;
- Gamunex 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml; kod EAN: 5909990043859;
- Gamunex 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml; kod EAN: 5909990043866;
- Gamunex 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml; kod EAN: 5909990043873;
- Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990729883;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol., 5 ml, kod EAN: 5909990869541;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol., 10 ml, kod EAN: 5909990869572;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol., 20 ml, kod EAN: 5909990869657;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol., 50 ml, kod EAN: 5909991067380;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 10 fiol. 5 ml, kod EAN: 5909990869558;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 10 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990869589;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 10 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990869664;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 10 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909991067397;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 20 fiol. 5 ml, kod EAN: 5909990869565;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 20 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990869596;
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 20 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990869671;
- Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol., a 50 ml + zest. do infuzji, kod EAN: 5909990049851;
- Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol., a 20 ml, kod EAN: 5909990049868;
- Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol., a 100 ml + zest. do infuzji, kod EAN: 5909990049875;
- Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol., a 200 ml + zest. do infuzji, kod EAN: 5909990049882;
- Intratect, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990571741;
- Intratect, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909990571758;
- Intratect, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909990571765;
- Intratect, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 200 ml, kod EAN: 5909990571772;
- Intratect, roztwór do infuzji, 100 g/l, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909991071806;
- Intratect, roztwór do infuzji, 100 g/l, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909991071820;
- Intratect, roztwór do infuzji, 100 g/l, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909991071837;
- Intratect, roztwór do infuzji, 100 g/l, 1 fiol. 200 ml, kod EAN: 5909991071844;
- Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but., a 50 ml, kod EAN: 5909990762514;
- Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but., a 100 ml, kod EAN: 5909990762613;
- Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but., a 200 ml, kod EAN: 5909990762712;
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but., a 20 ml, kod EAN: 5909990763863;
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but., a 50 ml, kod EAN: 5909990763870;
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but., a 100 ml, kod EAN: 5909990763887;
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but., a 200 ml, kod EAN: 5909990763894;
- Pentaglobin, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990853274;
- Pentaglobin, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909990066735;
- Pentaglobin, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909990066742;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909990725786;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909990725793;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml, kod EAN: 5909990725809;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 5909990725823;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 400 ml, kod EAN: 5909991078676;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 3 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909990725830;
- Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 3 fiol. 200 ml, kod EAN: 5909990725847;
- Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 3 g, 1 but., a 6 g, kod EAN: 5909990354313;
- Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but., a 6 g, kod EAN: 5909990354412;
- Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 5909990420476;
- Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 20 fiol. 5 ml, kod EAN: 5909990420483;
- Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 20 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990420506;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 1 amp. 5 ml, kod EAN: 5909990571628;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990571642;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990746811;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, kod EAN: 5909990746804;

- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 10 amp. 5 ml, kod EAN: 5909990571635;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 10 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990571659;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 10 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990746835;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 10 fiol. 3 ml, kod EAN: 5909990746828;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 20 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990571666;
- Vivaglobin, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 160 mg/ml, 20 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990746842.

2.5.2. Status rejestracyjny

Przedstawiono status rejestracyjny każdego z leków oddzielnie w tabelach poniżej.

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu Kiovig

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dop. do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 19.01.2006 r.; 6.12. 2010 r. 2. 19.01.2006 r.; 6.12. 2010 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczanego przed kolejnym wlewem dożylnym) o wartości, co najmniej 5 do 6 g/l. Zrównoważenie poziomu przeciwciał wymaga od trzech do sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4-0,8 g/kg, po czym podaje się dawkę, co najmniej 0,2 g/kg, co trzy do czterech tygodni. Do osiągnięcia stężenia minimalnego, wynoszącego 5-6 g/l jest wymagana dawka rzędu 0,2-0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp pomiędzy dawkami po osiągnięciu stanu stacjonarnego wynosi 3-4 tygodnie. Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych produktu leczniczego w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania wyższego stężenia minimalnego.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): <ul style="list-style-type: none"> – Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał – Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami. – Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową. – Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). – Wrodzony AIDS i nawracające zakażenia. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): <ul style="list-style-type: none"> – Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień a bo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi. – Zespół Guillain-Barré. – Choroba Kawasaki. – Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. multifocal motor neuropathy — MMN).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu Gammagard S/D

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
1. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dop. do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 22.03.1988; 26.03.2008. 2. 22.03.1988; 26.03.2008.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Sposób dawkowania powinien być tak dobrany, aby udało się osiągnąć poziom IgG (mierzony przed kolejnym podaniem produktu), co najmniej 5,0 do 6,0 g/l. Do wyrównania poziomu potrzebny jest okres 3-6 miesięcy. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4-0,8 g/kg, po czym podaje się dawkę, co najmniej 0,2 g/kg, co trzy do czterech tygodni. Dawka wymagana do osiągnięcia poziomu IgG 5-6 g/l wynosi 0,2-0,8 g/kg m.c./miesiąc. Po osiągnięciu stanu stabilnego, przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego powinny wynosić od 3-4 tygodnie. Należy dokonywać oznaczania i oceny poziomu immunoglobuliny w zależności od częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń może być konieczne

	zwiększenie dawki w celu uzyskania wyższego poziomu immunoglobuliny.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących stanach:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał – Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami. – Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie zareagowali na profilaktyczne uodparnianie przeciw pneumokokom. – Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). – Wrodzone AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi – Wcześnieiki z małą masą urodzeniową. <p>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia a bo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi. – Zespół Guillain-Barré. – Choroba Kawasaki. <p>Allogeniczny przeszczep szpiku</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Gammagard S/D jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną reakcją anafilaktyczną lub ciężką nadwrażliwością na Gammagard S/D zawierający < 3 m krogramy IgA na ml w 5% roztworze.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Tabela 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu Subcuvia

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
1. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dop. do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	<p>1. 02.11.2005; 23.12.2008</p> <p>2. 11.01.2012 zatwierdzono zmiany w dokumencie, jednakże nie wyszczególniono, czego one dotyczyły.</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych (ChPL wymienia następujące: wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia; pospolity zmienny niedobór odporności; ciężki złożony niedobór odporności; niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki produktu leczniczego dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.</p> <p>Dawka powinna być dostosowana tak, aby utrzymać poziom krążących IgG w granicach, co najmniej 4,0 do 6,0 g/l.</p> <p>Schemat dawkowania produktu leczniczego podawanego drogą podskórną powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG (mierzonego przed następną infuzją). Pacjent może wymagać dawki nasycającej, wynoszącej, co najmniej 0,2 – 0,5 g/kg mc w ciągu tygodnia (0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu jednego dnia). Po osiągnięciu stałego poziomu IgG podaje się w jednakowych odstępach dawki podtrzymujące, aż do osiągnięcia skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg mc.</p> <p>Należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami.</p> <p>Podawanie drogą podskórną jest metodą z wyboru przy podawaniu leku Subcuvia.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Terapia substytucyjna w szpiczaku mnogim lub przewlekłej białaczce limfatycznej z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu</p> <p>Produktu leczniczego Subcuvia nie wolno podawać donaczyniowo.</p> <p>Produktu leczniczego Subcuvia nie wolno podawać domięśniowo w przypadkach ciężkiej małopłytkowości oraz innych zaburzeń hemostazy</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 11. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)
Cel programu	W uzgodniony programie lekowym nie sprecyzowano celu programu. W programie lekowym zaproponowanym przez wnioskodawcę zidentyfikowane następujące cele: <ol style="list-style-type: none"> 1. Profilaktyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. 2. Przeciwdziałanie rozwojowi przewlekłych powikłań. 3. Poprawa jakości życia pacjentów poprzez umożliwienie im terapii w warunkach domowych za pomocą preparatów immunoglobulin podawanych podskórnie (SCIg) oraz zorganizowanie bezpłatnego dla pacjentów systemu dostaw domowych preparatów SCIg.
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności wymagającego (zgodnie z obowiązującymi kryteriami) terapii substytucyjnej z wykorzystaniem preparatów immunoglobulin (Ig), potwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej; 2. Wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności; 3. Stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6) <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu włączani są również pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni przetoczeniami immunoglobulin w ramach JGP, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej z wykorzystaniem Ig spełniali kryteria włączenia do programu.</p> <p>Jeżeli nie można ocenić, czy w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej pacjenci spełniali kryteria włączenia do programu, to leczenie można kontynuować w ramach programu lekowego, pod warunkiem, że przeprowadzone badania lub ocena kliniczna pozwolą na potwierdzenie, że chory spełnia kryteria włączenia do programu</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wystąpienie powikłań stanowiących bezwzględne przeciwwskazanie do substytucyjnego leczenia Ig, stwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej potwierdzone przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności lub 2. Negatywna weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej potwierdzona przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności 3. Brak zgody pacjenta lub jego opiekuna prawnego na kontynuację udziału w programie lekowym
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie, sposób podania i wybór preparatu powinny być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od odpowiedzi na terapię, w aspekcie osiągnięcia odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz zadowalającego stanu klinicznego.</p> <p>IVIg (podanie dożylnie) – dawka początkowa od 0,4 do 0,8 g/kg m.c. co 2-4 tygodnie, a następnie, co najmniej 0,2 g/kg m.c. co 3-6 tygodni</p> <p>SCIg (podanie podskórne) – dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu pierwszego tygodnia, a następnie dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak by osiągnąć skumulowaną dawkę miesięczną rzędu, co najmniej 0,2 g/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie powinno prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w wysokości, co najmniej 5,0 g/l (mierzonego w surowicy przed kolejnym podaniem – w przypadku IVIg lub podczas wizyt kontrolnych – w przypadku SCIg).</p> <p>Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych wg następującego schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent odbywa 6 wizyt w odstępach jednotygodniowych; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG 2. Wizyta pierwsza i druga: SCIg podaje personel medyczny 3. Wizyty trzecia i czwarta: SCIg podaje personel medyczny we współpracy z pacjentem lub opiekunami prawnymi pacjenta 4. Wizyty piąta i szósta: SCIg administruje samodzielnie pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta pod nadzorem personelu medycznego 5. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania pompy strzykawkowej, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia 6. Pacjent otrzymuje preparaty SCIg (wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury) w ośrodku prowadzącym terapię PNO danego pacjenta 7. Preparat do podawania podskórnego może być wydany dla celów terapii domowej na okres substytucji nieprzekraczający 3 miesięcy
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poziom IgG (ew. podklas IgG, w zależności od wskazań klinicznych) w surowicy krwi, mierzony przed kolejnym podaniem IVIg lub wizytą kontrolną lub wydaniem kolejnej dawki preparatu (w przypadku SCIg), co 1-6 miesięcy oraz po przerwie w terapii substytucyjnej 2. Liczebność subpopulacji limfocytów w żyłnej krwi obwodowej – w zależności od wskazań klinicznych

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Morfologia krwi z rozmazem, co 3-6 miesięcy 4. Poziom glukozy we krwi, co 3-6 miesięcy, 5. Ocena funkcji wątroby: poziom AIAT, AspAT, ALP oraz GGTP, co 3-6 miesięcy, 6. Ocena funkcji nerek: ogólne badanie moczu, poziom kreatyniny, GFR, co 3-6 miesięcy 7. Poziom CRP, co 3-6 miesięcy 8. Poziom LDH, co 3-6 miesięcy, 9. Masa na każdej wizycie, 10. Ciśnienie krwi na każdej wizycie, 11. USG, RTG, TK lub MRI: klatki piersiowej, zatok obocznych nosa lub czołowych, jamy brzusznej (rodzaj badania i częstość wykonania zależą od wskazań klinicznych) 12. Badania wirusologiczne: HBs-antygen oraz diagnostyka HCV lub HIV metodą PCR, co 12 miesięcy lub wcześniej, w zależności od wskazań klinicznych lub w momencie wyłączenia z programu 13. Badanie wirusologiczne EBV metodą PCR w zależności od wskazania klinicznego
Kryteria zakończenia udziału w programie	W programie lekowym nie sprecyzowano kryteriów zakończenia udziału w programie, jednakże terapia immunoglobulinami ma charakter ciągły, tzn. aż do zgonu pacjenta. Z Programu Lekowego będą wyłączeni pacjenci, którzy spełnili kryteria wyłączenia z Programu Lekowego, opisane powyżej.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu

Autor rok, przedmiot	Rekomendowane interwencje
AWMF 2012, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	Na podstawie analizy wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> - Terapia substytucyjna Ig jest zalecana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje - IVIg i SCIg są uważane za równoważne pod względem skuteczności - IMLg nie są zalecane - Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig są uznawane za równoważne - Stosowanie SCIg w warunkach domowych i podanie IVIg pod nadzorem lekarza są uznawane za równoważne - Minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić: IVIg: 4 g/l, SCIg: 7 g/l - Schemat dawkowania powinien zostać indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta - Konieczne jest regularne monitorowanie leczenia
CBS 2010, Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products, przegląd systematyczny i konsensus ekspertów, rekomendacje zostały przygotowane na podstawie dowodów najwyższej jakości	Immunoglobuliny powinny być podawane pacjentom z pierwotnymi niedoborami odporności w celu ograniczenia częstości występowania infekcji (I,A) Podawanie immunoglobulin redukuje częstość hospitalizacji, uszkodzenia narządów (I, A) poprawia przeżycie oraz jakość życia (III, A) Nie jest możliwe wykazanie wyższej skuteczności jednego z preparatów immunoglobulin nad innymi (I-II, I) Skuteczność kliniczna IVIg i SCIg w zakresie redukcji częstości występowania infekcji jest porównywalna (I-II, B) Preferencje pacjenta powinny być brane pod uwagę w przypadku decyzji o drodze podawania immunoglobulin (III, A) Nie zaleca się stosowania IMLg w terapii zastępczej pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (I, D) Dawka początkowa IVIg wynosi 400 do 600 mg/kg, co 4 tygodnie, dawka SCIg wynosi 100 do 150 mg/kg, co 1 tydzień (III, B)
UK-PIN 2009, UK Primary Immunodeficiency Network, na podstawie systematycznego przeglądu literatury	Pacjenci z udowodnionym pierwotnym niedoborem odporności powinni otrzymywać terapię zastępczą opartą o immunoglobuliny, wydłuża ona oczekiwane przeżycie i prowadzi do redukcji częstości występowania infekcji bakteryjnych (I+, A) Powinno się oferować pacjentom wybór drogi podawania immunoglobulin (dożylnie, podskórnie) oraz lokalizacji prowadzenia terapii (szpital, dom) (II++, B)

Autor rok, przedmiot	Rekomendowane interwencje									
<p>APIIEG 2009, Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group, konsensus ekspertów</p>	<p>Podskórne infuzje immunoglobulin (SCiG) stanowią alternatywę leczenia dla podań dożylnych (IVIg) w terapii zastępczej</p> <p>Dawkowanie SCiG powinno być indywidualnie dobrane do pacjenta w dawkach podzielonych, co 3-7 dni w 1-2 infuzjach. Stan stabilny może być osiągnięty po 6 miesiącach infuzji podawanych raz w tygodniu lub 1 tygodniu infuzji podawanych 5x w tygodniu</p> <p>Podskórne infuzje są zazwyczaj prowadzone w warunkach domowych za pomocą pompy elektrycznej. W miejscu podania obserwuje się zaczerwienienie i opuchliznę, jednakże reakcje te występują rzadziej i ustępują szybciej po wykonaniu, co najmniej 10 infuzji.</p> <p>Jeśli możliwa jest terapia zastępcza IVIg lub SCiG, powinna być rozważona możliwość wykonywania infuzji w warunkach domowych, z uwagi na podwyższenie jakości życia pacjenta, preferowane jest SCiG.</p> <table border="1" data-bbox="411 454 1437 884"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Zalety</th> <th>Wady</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IVIg</td> <td>- rzadsze infuzje (co 3-4 tygodnie) - szybki wzrost IgG w osoczu</td> <td>- wykonywane zazwyczaj w warunkach szpitalnych - dostęp dożylny; - ryzyka wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>SCiG</td> <td>- możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych; - rzadko występujące zdarzenia niepożądane o charakterze układowym (możliwość stosowania u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po stosowaniu IVIg) - poprawa jakości życia pacjenta; - niższe koszty terapii w porównaniu z leczeniem szpitalnym</td> <td>- większa częstotliwość infuzji zależna od indywidualnych uwarunkowań pacjenta; - działania niepożądane o charakterze lokalnym w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchlizna, stan zapalny, świąd) - konieczność stosowania pompy do infuzji.</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Zalety	Wady	IVIg	- rzadsze infuzje (co 3-4 tygodnie) - szybki wzrost IgG w osoczu	- wykonywane zazwyczaj w warunkach szpitalnych - dostęp dożylny; - ryzyka wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych	SCiG	- możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych; - rzadko występujące zdarzenia niepożądane o charakterze układowym (możliwość stosowania u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po stosowaniu IVIg) - poprawa jakości życia pacjenta; - niższe koszty terapii w porównaniu z leczeniem szpitalnym	- większa częstotliwość infuzji zależna od indywidualnych uwarunkowań pacjenta; - działania niepożądane o charakterze lokalnym w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchlizna, stan zapalny, świąd) - konieczność stosowania pompy do infuzji.
Terapia	Zalety	Wady								
IVIg	- rzadsze infuzje (co 3-4 tygodnie) - szybki wzrost IgG w osoczu	- wykonywane zazwyczaj w warunkach szpitalnych - dostęp dożylny; - ryzyka wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych								
SCiG	- możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych; - rzadko występujące zdarzenia niepożądane o charakterze układowym (możliwość stosowania u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po stosowaniu IVIg) - poprawa jakości życia pacjenta; - niższe koszty terapii w porównaniu z leczeniem szpitalnym	- większa częstotliwość infuzji zależna od indywidualnych uwarunkowań pacjenta; - działania niepożądane o charakterze lokalnym w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchlizna, stan zapalny, świąd) - konieczność stosowania pompy do infuzji.								
<p>Bonilla 2005, Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności Konsensus ekspertów AAAAI (American Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) i JCAAI (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) w oparciu o dostępne dowody naukowe (PubMed)</p>	<p>Ogólne wskazania dla terapii pierwotnych niedoborów odporności:</p> <p>Wskazane są 4 główne typy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa - dożylna terapia substytucyjna immunoglobulinami (IVIg) - podskórna terapia substytucyjna immunoglobulinami (SCiG) - profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa dla każdego patogenu, na którego jest wrażliwy nosiciel i terapia profilaktyczna jest dostępna oraz szczepienia, jeśli odpowiednio. <p>Generalny algorytm postępowania w terapii pierwotnych niedoborów odporności</p>									

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „pierwotne niedobory odporności” w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie / Technologia medyczna, która może zostać zastąpiona	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Najszybciej za technologia medyczna	Technologia medyczna zalecana do stosowania
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Siedlar, Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej [zadeklarowano]</p>	<p>Brak jest alternatywnej terapii, odnośnie leczenia substytucyjnego preparatami immunoglobulin w określonych pierwotnych niedoborach odporności u osób dorosłych, którą można by porównać pod względem efektywności klinicznej z terapią substytucyjną. Niezastosowanie</p>	<p>Koszt preparatów immunoglobulinowych do podawania dożylnego lub podskórnego jest porównywalny. Jednakże, rozważając globalne koszty, jakie ponosi system ochrony zdrowia</p>	<p>Najszybciej formą terapii u dorosłych z określonymi pierwotnymi niedoborami odporności jest regularna</p>	<p>Technologią rekomendowaną w leczeniu określonych pierwotnych niedoborów odporności u dorosłych jest regularna substytucja</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie / Technologia medyczna, która może zostać zastąpiona	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Najszybciej za technologią medyczną	Technologia medyczna zalecana do stosowania
konflikt interesów]	substytucji immunoglobulin w powyższych wskazaniach jest równoznaczne z zaniechaniem najskuteczniejszego leczenia wspomnianych pacjentów. Należy zaznaczyć, iż wiele firm obecnych na rynku polskim oferuje preparaty immunoglobulinowe do podawania dożylnego lub podskórnego. Są one biorównoważne z preparatami wymienionymi na początku formularza.	finansujący leczenie dorosłych chorych z określonymi pierwotnymi niedoborami odporności, najtańszą opcją (nie zawsze możliwą do wdrożenia u wszystkich pacjentów) jest podskórna forma substytucji.	substytucja dożylnymi lub (jeśli istnieje taka możliwość i wskazania kliniczne) podskórnymi preparatami immunoglobulinowymi	preparatami immunoglobulinowymi w formie (dożylnego lub podskórnego) indywidualnie dobranej dla konkretnego pacjenta.
Dr n.med. Krzysztof Suchnicki, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej [brak konfliktu interesów]	Leczenie substytucyjne immunoglobulinami. Leczenie i profilaktyka p. bakteryjna, p. wirusowa i p. grzybicza	Nie istnieje tanie leczenie, najtańsze są antybiotyki, jednak długofalowo ich stosowanie wiąże się z wystąpieniem powikłań.	Immunoglobuliny + profilaktyka (wybór bardzo ograniczony)	Substytucja immunoglobulin – konieczne udostępnienie produktów różnych producentów.

W przedmiotowym wskazaniu w ramach terapii substytucyjnej stosowane są preparaty immunoglobuliny ludzkiej, finansowane w przypadku dzieci w ramach programu lekowego (B.17 – załączony) oraz w przypadku dorosłych w lecznictwie szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Poniżej przedstawiono wyciąg z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 dotyczący sposobu refundacji immunoglobuliny ludzkiej w programie lekowym B.17 (refundowane są wszystkie wymienione preparaty). Obecnie preparaty immunoglobuliny ludzkiej finansowane są w ramach dwóch grup limitowych: 1066.0, Immunoglobulinum humanum oraz 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum.

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka, Zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna za 1 mg	Cena detaliczna	Limit finansowania
Immunoglobulinum humanum	FLEBOGAMMA DIF, r-r do inf., 50 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml, 5909990797875	1066.0	1944,00	0,20	2041,20	1701,00
	FLEBOGAMMA DIF, r-r do inf., 50 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml, 5909990797882		4017,60	0,21	4218,48	3402,00
	Flebogamma DIF, r-r do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990797868		945,00	0,20	992,25	850,50
	Flebogamma DIF, r-r do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990797899		472,50	0,20	496,13	425,25
	Flebogamma DIF, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990836055		1890,00	0,20	1984,50	1701,00
	Flebogamma DIF, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml, 5909990836062		3780,00	0,20	3969,00	3402,00
	Flebogamma DIF, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990836079		945,00	0,20	992,25	850,50
	Hizentra, r-r do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990869541	1066.1	227,88	0,24	239,27	239,27
	Hizentra, r-r do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990869572		455,76	0,24	478,55	478,55
	Hizentra, r-r do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. a 20 ml, 5909990869657		911,52	0,02	957,10	957,10
	Kiovig, r-r do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143	1066.0	205,20	0,22	215,46	170,10
	Kiovig, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150		513,00	0,22	538,65	425,25
	Kiovig, r-r do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167		1026,00	0,22	1077,30	850,50
	Kiovig, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990425174		2052,00	0,22	2154,60	1701,00
	Kiovig, r-r do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181		4104,00	0,22	4309,20	3402,00
	Kiovig, r-r do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208		6156,00	0,22	6463,80	5103,00
	Privigen, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990725786		1053,00	0,22	1105,65	850,50
	Privigen, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml,		2106,00	0,22	2211,30	1701,00

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka, Zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna za 1 mg	Cena detaliczna	Limit finansowania
	5909990725793					
	Privigen, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml, 5909990725809		4212,00	0,22	4422,60	3402,00
	Privigen, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990725823		526,50	0,22	552,83	425,25
Immunoglobulinum humanum normale	Gammagard S/D, r-r do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990729883	1066.1	432,00	0,27	453,60	397,61
	Subcuvia, r-r do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml, 5909990420490		367,20	0,24	385,56	385,56
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216	1066.0	1150,20	0,24	1207,71	850,50
	Ig VENA, r-r do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 50 ml + zest. do inf., 5909990049851		499,50	0,21	524,48	425,25
	Ig VENA, r-r do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 20 ml, 5909990049868		199,80	0,21	209,79	170,10
	Ig VENA, r-r do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 100 ml + zest. do inf., 5909990049875		999,00	0,21	1048,95	850,50
	Ig VENA, r-r do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. a 200 ml + zest. do inf., 5909990049882		1998,00	0,21	2097,90	1701,00
	Octagam, r-r do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but. a 50 ml, 5909990762514		615,60	0,26	646,38	425,25
	Octagam, r-r do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but. a 100 ml, 5909990762613		1231,20	0,26	1292,76	850,50
	Octagam, r-r do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but. a 200 ml, 5909990762712		2462,40	0,26	2585,52	1701,00
	Octagam 10%, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 20 ml, 5909990763863		492,48	0,26	517,10	340,20
	Octagam 10%, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 50 ml, 5909990763870		1231,20	0,26	1292,76	850,50
	Octagam 10%, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 100 ml, 5909990763887		2462,40	0,26	2585,52	1701,00
	Octagam 10%, r-r do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 200 ml, 5909990763894		4924,80	0,26	5171,04	3402,00
	Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, 5909990354412		972,00	0,17	1020,60	1020,60

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przedstawiony program lekowy obejmuje substytucję immunoglobulin u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności w postaci podania podskórnego oraz dożylnego. Podanie dożylne jest obecnie finansowane w ramach leczenia szpitalnego. W związku z powyższym w odniesieniu do podania dożylnego wnioski nie stanowią wprowadzenia nowej formy leczenia a jedynie zmianę sposobu finansowania świadczenia o udowodnionej skuteczności. Podanie podskórne w warunkach domowych nie jest obecnie finansowane w Polsce u dorosłych, w związku z tym część wniosku dotycząca takiego podania immunoglobulin odnosi się do wprowadzenia nowej formy terapii pacjentów. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opinią Krajowego Konsultanta w dziedzinie immunologii klinicznej stosowanie preparatów ludzkiej immunoglobuliny jest jedyną formą wieloletniej, skutecznej terapii pierwotnych niedoborów odporności.

Zarówno IVIg jak i SCIG dostępne są w warunkach polskich i podlegają pełnej refundacji, przy czym w zależności od wieku chorego, obowiązują różne zasady finansowania. Pacjenci pediatryczni otrzymują terapię w ramach programu lekowego, co daje możliwość leczenia zarówno w szpitalu, jak również w warunkach domowych preparatami podskórnymi. U dorosłych terapia finansowana jest wyłącznie w warunkach szpitalnych.

Wnioskodawca za technologie wzajemnie dla siebie alternatywne wybrał immunoglobuliny w podaniu dożylnym oraz immunoglobuliny w podaniu podskórnym, uzasadniając powyższy wybór brakiem alternatywnych sposobów postępowania w przypadku pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności.

Wnioskodawca odnosi się do aktualnych rekomendacji leczenia pierwotnych niedoborów odporności: wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie dożylnego oraz podskórnej drogi podania,

natomiast preparaty IMIg nie są aktualnie zalecane. Wybór pomiędzy IVIg a SCIg uzależniony powinien być od decyzji lekarza. Dodatkowo, w przypadku wyboru podskórnej drogi podania, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnym oraz zaleceniami wytycznych, istnieje możliwość zastosowania terapii w warunkach domowych, mogącej przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów. Terapia za pomocą IVIg jest prowadzona wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego, tj. w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych.

Zdaniem Agencji wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest poprawny i zgodny z wyborem Analityka. W związku z powyższymi w niniejszej analizie weryfikacyjnej szczególny nacisk położono na ocenę skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej podania podskórnego immunoglobulin w warunkach domowych, w związku z tym, iż stanowi ono nową formę leczenia pacjentów dorosłych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania immunoglobulin w iniekcji dożylniej lub podskórnej w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności, w porównaniu z dowolnym komparatorem. W wyniku kontrolnego wyszukiwania Agencji zidentyfikowano wyłącznie przeglądy systematyczne wskazane przez wnioskodawcę.

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną immunoglobulin w pierwotnych niedoborach odporności

Badanie, Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Lingman-Famme 2013 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> nie podano. Jeden z autorów zgłosił konflikt interesów: A. Fasth jest członkiem Rady Doradczej Baxter International, a wcześniej był członkiem Rady Doradczej CSL Behring Nordic Region</p> <p>Cel: porównanie skuteczności podania dożylnego i podskórnego immunoglobulin</p> <p>Synteza wyników: przedstawiono jakościową analizę wyników, ze względu na wysoką heterogeniczność włączonych badań odstąpiono od wykonania metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wyszukiwanie wykonano dwukrotnie w lipcu i grudniu 2012 roku</p>	<p>Populacja: Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pacjentów z pierwotnymi i/lub wtórnymi niedoborami odporności, bez względu na wiek. Analizę przeprowadzono oddzielnie dla pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności.</p> <p>Interwencja/ komparator: immunoglobuliny podawane dożylnie lub podskórnie</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: liczba poważnych infekcji bakteryjnych, takich jak: zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych, zapalenie kości i szpiku, posocznica, zapalenie otrzewnej (wg kryteriów FDA); drugorzędowe: roczna liczba infekcji, czas trwania gorączki w dniach, czas trwania antybiotykoterapii w dniach, odchylenia od normalnego poziomu IgG, jakość życia, bezpieczeństwo, analiza ekonomiczna.</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączono badania randomizowane oraz obserwacyjne. Jakość dowodów oceniano przy użyciu skali GRADE.</p>	<p>Włączone badania: do przeglądu włączono 20 badań oceniających skuteczność kliniczną, z których 19 dotyczyło pierwotnych niedoborów odporności. Ponadto do przeglądu włączono 5 analiz ekonomicznych opartych o analizę minimalizacji kosztów.</p> <p>Kluczowe wyniki: Liczba poważnych infekcji bakteryjnych (SBI): punkt końcowy analizowano w 3 badaniach, nie odnotowano żadnej SBI. W dwóch badaniach oceniono podskórną drogę podawania Ig, jako skuteczną, z uwagi, iż odsetek występujących SBI był niższy od norm przyjętych przez FDA (1 SBI/rok). W 5 badaniach oceniano roczną liczbę infekcji, w żadnym z nich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami (dożylna vs. podskórna). Badania wykazywały się wysoką heterogenicznością w zakresie definicji infekcji (bakteryjne, jakiegokolwiek, itp.) Żadne z badań nie pozwoliło na ocenę różnic w skuteczności terapii w odniesieniu do czasu trwania gorączki oraz czasu trwania antybiotykoterapii w dniach. W 11 badaniach oceniano poziom IgG. Podanie podskórne wiązało się z wyższym poziomem IgG w porównaniu z podaniem dożylnym. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano w pięciu włączonych do przeglądu badaniach, nie odnotowano w nich jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń niepożądanych o charakterze lokalnym występowało u pacjentów stosujących SCIg, miały one umiarkowaną ciężkość. Cztery badania porównywały jakość życia pacjentów, którzy zmienili drogę podawania immunoglobulin z dożylną na podskórną. We wszystkich badaniach odnotowano wzrost jakości życia pacjentów mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36. Do przeglądu włączono również 5 analiz minimalizacji kosztów. Cztery z nich wykazały, iż zastąpienie szpitalnego podania IVIg przez domowe podanie SCIg wiąże się ze zmniejszeniem kosztów terapii.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: autorzy podkreślają wysoką heterogeniczność włączonych badań oraz niską jakość dowodów. Podanie podskórne immunoglobulin uznaje się za skuteczne i bezpieczne oraz co najmniej nie gorsze do podania dożylnego. Sprecyzowania wymaga fakt, w jaki sposób powinna być ustalana dawka immunoglobulin w podaniu podskórnym przy zmianie drogi podania z dożylną na podskórną.</p>
<p>Abolhassani 2012 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> grant uniwersytecki, Teheran Univeristy</p> <p>Cel: porównanie skuteczności domowej terapii immunoglobulinami w podaniu podskórnym z terapią dożylną</p>	<p>Populacja: Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pacjentów z pierwotnymi i/lub wtórnymi niedoborami odporności.</p> <p>Interwencja/ komparator: immunoglobuliny podawane dożylnie lub podskórnie</p> <p>Punkty końcowe: Uwzględniano następujące kategorie punktów</p>	<p>Włączone badania: do analizy włączono 47 badań (10 badań randomizowanych, 17 badań kohortowych prospektywnych, 20 badań kohortowych retrospektywnych)</p> <p>Kluczowe wyniki: Metaanaliza wykazała iż poziom stężenia immunoglobulin w osoczu pacjentów był porównywalny dla obu dróg podania (dożylnie vs. podskórnie) (OR=1,00, zakres 0,84-1,15, p<0,01) 9 publikacji włączono do analizy częstości występowania poważnych infekcji: OR wyniosło 0,59 (95% CI 0,36-0,97, p=0,04), wykazując istotną statystycznie przewagę SCIg. Średnia długość trwania infekcji w dniach (2 włączone badania) wyniosła 78 dni w przypadku IVIg i 58 dni w przypadku SCIg, różnica nie była istotna</p>

Badanie, Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>prowadzona w warunkach szpitalnych u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności</p> <p>Synteza wyników: synteza jakościowa i ilościowa wyników, przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje opublikowane do stycznia 2012</p>	<p>końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom immunoglobulin oraz farmakokinetyka - działania niepożądane oraz premedykacja - skuteczność, odsetek infekcji i hospitalizacji; - jakość życia, satysfakcja z leczenia - opuszczone dni w pracy/szkole, koszt <p>Metodyka: włączano badania randomizowane oraz kohortowe prospektywne oraz retrospektywne</p>	<p>statystycznie.</p> <p>Hospitalizacja była konieczna u 24 (z 51) pacjentów w ramieniu IVIg. Łącznie odnotowano 43 hospitalizacje w 12-miesięcznym okresie obserwacji (współczynnik hospitalizacji = 0,84/pacjent/rok). W ramieniu SCIG hospitalizowano 15 (z 47) pacjentów. Łącznie odnotowano 56 hospitalizacji (współczynnik hospitalizacji = 1,19/pacjent/rok). OR=1,41, 95% CI: 1,25 – 1,70). Interpretacja wyników budzi zastrzeżenia, gdyż dawka IgG była niższa o 23,8% w ramieniu SCIG</p> <p>Stosowanie SCIG wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów OR=0,09 (95%CI: 0,07-0,11, p<0,001).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Na podstawie dokonanej analizy opublikowanych badań klinicznych i raportów zmiana drogi podawania immunoglobulin z dożylną na podskórną może przynosić korzyści pacjentom. Terapia podskórna powinna być rozważana u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności ze względów medycznych, praktycznych oraz ekonomicznych.</p>
<p>Ho 2008 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne Kanadyjskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Cel: Ocena efektywności i kosztów stosowania SCIG względem IVIg</p> <p>Synteza wyników: synteza jakościowa i ilościowa wyników, przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie podano, nie później niż do stycznia 2008</p>	<p>Populacja: pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności</p> <p>Interwencja/ komparator: immunoglobuliny podawane dożylnie lub podskórnie</p> <p>Punkty końcowe: liczba pacjentów u których wystąpiła infekcja; stopień ciężkości przebytych infekcji</p> <p>Metodyka: włączano badania randomizowane oraz kohortowe prospektywne oraz retrospektywne</p>	<p>Włączone badania: do analizy klinicznej włączono 9 publikacji (1 badanie RCT, 6 badań prospektywnych, 1 badanie retrospektywne i 1 serię przypadków)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>W trzech badaniach porównywano częstość występowania infekcji. We włączonym do przeglądu badaniu RCT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stopniu ciężkości występujących zdarzeń niepożądanych pomiędzy podaniem dożylnym a podskórnym.</p> <p>W jednym z badań raportowano 34 infekcje układu oddechowego w ciągu 12 miesięcy terapii IVIg, w tym 10 poważnych infekcji. W ramieniu SCIG raportowano wystąpienie 17 infekcji w ciągu 12 miesięcy obserwacji, w tym 2 poważne.</p> <p>W trzech badaniach porównywano długość trwania infekcji. W jednym z badań nie zaobserwowano różnic w długości trwania infekcji pomiędzy ramionami badania (podanie dożylnie vs. podskórne)</p> <p>W dwóch pozostałych badaniach raportowano krótsze hospitalizacje pacjentów otrzymujących SCIG lub krótszą antybiotykoterapię pacjentów. Trzy badania raportowały wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących IVIg podczas gdy w jednym nie zaobserwowano różnic.</p> <p>W jednym z badań wykazano wyższą satysfakcję pacjentów z leczenia w grupie pacjentów, którym podawano SCIG.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Ograniczone dane kliniczne sprawiają, iż SCIG nie może być rozważane jako alternatywa dla IVIg, zalecane jest jedynie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do IVIg, lub w przypadku pacjentów preferujących leczenie domowe.</p>

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, z których 2 uznać można za przeglądy niezależne, tj. finansowane ze środków publicznych (Abolhassani 2012, Ho 2008). W żadnym z przeglądów, również w przeglądzie Lingman-Famme 2013 (jeden z autorów zgłosił konflikt interesów: A. Fasth jest członkiem Rady Doradczej Baxter International, a wcześniej był członkiem Rady Doradczej CSL Behring Nordic Region) nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń obniżających wiarygodność przeglądu; przegląd Abolhassani 2012 odnosi się łącznie do badań u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. Wnioski dwóch przeglądów (Abolhassani 2012 i Lingman-Famme 2013) są ze sobą spójne: podanie podskórne immunoglobulin uznaje się za skuteczne i bezpieczne oraz co najmniej nie gorsze do podania dożylnego i powinno być ono rozważane ze względów klinicznych oraz ekonomicznych. Przegląd Ho 2008 wskazuje, iż SCIG nie może być rozważane jako alternatywa dla IVIg, zalecane jest jedynie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do IVIg, lub w przypadku pacjentów preferujących leczenie domowe ze względu na ograniczone dane kliniczne. Należy jednak zauważyć iż ten przegląd jest najstarszym z odnalezionych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy),

- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Strategię wyszukiwania oparto na dwóch obszarach znaczeniowych:

- interwencja
- jednostka chorobowa,

Nie definiowano w strategii wyszukiwania punktów końcowych, objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Wprowadzono ograniczenie językowe włączanych publikacji do publikacji w języku: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia a także kryteria selekcji stanowią odpowiednio czułą strategię wyszukiwania w opinii Agencji.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 2 czerwca 2014 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi
Populacja	Pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig)		Brak uwag
Interwencja, Komparatory	Do analizy klinicznej włączone zostaną następujące porównania: – immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) pod nadzorem personelu medycznego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SCIg) pod nadzorem personelu medycznego – IVIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg w warunkach domowych, – SCIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg w warunkach domowych.		Brak uwag
Punkty końcowe	– infekcje, – poziom Ig we krwi pacjenta (analizowany, w miarę dostępności danych, łącznie z dawką Ig), – jakość życia, – satysfakcja z leczenia, – hospitalizacje, – nieobecność w szkole/pracy, – zdarzenia niepożądane.		Brak uwag
Typ badań	– randomizowane badania kliniczne, – nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, – nierandomizowane badania kliniczne typu „przed-po”, w których przedstawiono dane dla porównania okresów różniących się rodzajem drogi podania Ig i/lub miejscem podania (dom/szpital) Ig.		Brak uwag
Inne kryteria	– Badania uwzględniające populację mieszaną, tj. pacjentów zarówno z pierwotnymi jak i wtórnymi niedoborami odporności, pod warunkiem, że odsetek pacjentów z PNO wynosił $\geq 90\%$, – badania, w których ramię badane lub kontrolne uwzględniało populację mieszaną pod względem typu stosowanej interwencji, pod warunkiem, że odsetek pacjentów otrzymujących interwencję będącą przedmiotem zainteresowania wynosił $\geq 90\%$, – badania, w których analiza wyników objęła ≥ 10 pacjentów, – badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, – badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz wiarygodne raporty z badań klinicznych.	– badania dotyczące podania preparatów Ig łącznie z rekombinowaną hialuronidazą ludzką, – badania, w których więcej niż 10% populacji stosowało IVIg w warunkach domowych, – opisy pojedynczych przypadków (również opisy kl ku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego), – badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie, finansowanie, metodyka, interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania z randomizacją		
Desai 2009; <u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics Inc. Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnym u pacjentów z PNO. IVIg/SCIg: 12 pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci z PNO. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	– liczba ciężkich infekcji bakteryjnych (I-rzędowy PK), – poziom IgG, – satysfakcja pacjenta, – profil bezpieczeństwa
Chapel 2000; <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Hyland Immuno, Biomed Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnym u pacjentów z PNO. IVIg: 27 pacjentów/ SCIg: 30 pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) PNO wg kryteriów WHO; 2) wiek >13 lat; 3) pacjenci wcześniej nieleczeni, u których substytucyjna terapia Ig jest wskazana; 4) pacjenci przyjmujący wcześniej profilaktycznie Ig. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) istotna trombocytopenia (płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l); 2) wysoki poziom przeciwciał anti-IgA (miano > 1:8192); 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych po podaniu produktów krwiopochodnych (włączając Ig) w ciągu ostatnich 2 lat.	– liczba infekcji i ich ciężkość w ciągu 2 okresów leczenia, – czas trwania infekcji, – nieobecność w szkole/pracy, – satysfakcja z leczenia, – profil bezpieczeństwa, – utrata pacjentów z badania.
Badania bez randomizacji		
Bezrodnik 2013; <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring Prospektywne obserwacyjne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCIg: 15 pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Leczenie za pomocą IVIg przez co najmniej 12 miesięcy w okresie poprzedzającym rekrutację do badania; 2) stabilny poziom IgG ≥ 500 mg/dl. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Chroniczne infekcje, włączając wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz zakażenie wirusem HIV-1.	– poziom immunoglobulin w surowicy, – ciężkie infekcje bakteryjne, – AE, – ogólny stan zdrowia.
Empson 2012; <u>Źródło finansowania:</u> CSL Limited, Australia Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCIg: 35 pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci (powyżej 3. roku życia) z XLA, CVID i hipogamaglobulinemią, otrzymujący terapię zastępczą Ig w dawce 0,2-0,6 g/kg/mies przez ostatnie 6 mies.; 2) Pacjenci, u których poziom (IgG) przed badaniem wynosił ≥5 g/l. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Czas od diagnozy choroby poniżej 6 mies.; 2) Nadwrażliwość lub poważne efekty niepożądane w trakcie poprzedzającej terapii z zastosowaniem immunoglobulin 3) Terapia immunosupresyjna (niskie dawki steroidów, przyjmowane wziewnie lub doustnie np. prednizon, zostały dopuszczone).	– ciężkie infekcje bakteryjne, – infekcje ogółem, – nieobecności w pracy i szkole, – jakość życia, – zdarzenia niepożądane, – parametry farmakokinetyczne, – hospitalizacje.
Wasserman 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics Center for Science and Education Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramiennie, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę preparatu Gammagard (SCIg) u pacjentów z PNO. IVIg/SCIg: 49 pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Dorośli oraz pacjenci pediatryczni (≥ 2 lat); 2) diagnoza PNO wg kryteriów WHO; 3) terapia SCIg lub IVIg przez ≥ 3 mies. W dawce 300–1000 mg/kg/mies.; 4) poziom IgG > 4,5 g/l w ostatnim udokumentowanym pomiarze przed włączeniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	– farmakokinetyka, – częstość infekcji, – profil bezpieczeństwa, – poziom IgG, – nieobecność w szkole/pracy.
Jolles 2011; <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring AG Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramiennie fazy III, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę preparatu Hizentra (SCIg). 59% pacjentów przed włączeniem do badania stosowało terapię IVIg; w analizie klinicznej przedstawiono wyn ki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCIg: 46 pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek 2-65 lat lub 16-65 w UK; 2) CVID lub XLA wg kryteriów PAGID i ESID lub autosomalna recesywna agammaglobulinemia; 3) IVIg podawana co 3-4 tyg. lub SCIg raz na tydzień przez ≥ 6 mies. w miesięcznej dawce 0,2-0,8 g/kg; 4) IgG ≥ 5 g/l w co najmniej 3 pomiarach; 5) rentgen lub tomografia komputerowa klatki piersiowej uzyskany w ciągu 1 roku; 6) ujemny wynik testu ciążowego; 7) stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Brak wcześniejszej terapii substytucyjnej Ig; 2) ciężka infekcja bakteryjna podczas skriningu; 3) nowotwory ukł. limfoidalnego; 4) alergie lub ciężkie reakcje po podaniu Ig i innych produktów krwiopochodnych, związane z wysokim stężeniem przeciwciał anti-IgA; 5) hiperprolinemia; 6) hipalbuminemia; 7) enteropatia z utratą białek; 8) istotny białkomocz; 9) leczenie steroidami (w dobowej dawce ≥ 15 mg/kg w przeliczeniu na prednizon) lub innymi immunosupresantami układowymi; 10) inne czynniki wpływające na ocenę leku lub przebieg badania; 11) ciąża, karmienie piersią lub planowanie	– farmakokinetyka, – poziom IgG, – infekcje, – nieobecność w szkole/pracy, – hospitalizacje, – satysfakcja z leczenia (TSQM), – profil bezpieczeństwa.

Badanie, finansowanie, metodyka, interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT01199705, badanie zakończone w 2011 roku; <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring Prospektywne badanie jednoramienne fazy III, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę SCIg (IgPro20) względem IVIg. IVIg/SCIg: 25 pacjentów</p>	<p>zajścia w ciążę w trakcie badania</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Zdiagnozowane PNO: hipo- lub agammaglobulinemia wymagające terapii substytucyjnej IgG; 2) co najmniej 3 dawki IVIg podawanej co 3–4 tyg. w stabilnej dawce; 3) świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Nowo zdiagnozowana PNO; 2) ciężka infekcja bakteryjna w trakcie skringingu; 3) nowotwór złośliwy komórek limfatycznych obecnie lub w wywiadzie (białaczka limfocytowa, chłoniak niezłazniczy, niedobór odporności z grasiczakiem); 4) reakcje alergiczne lub inne poważne reakcje po podaniu Ig lub innych produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 mies.; 5) ciąża lub karmienie piersią; 6) pozytywny wyn k testu na HIV-1, HIV-2, WZW-C lub WZW-B; 7) udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 3 mies.; 8) oddawanie krwi w ciągu ostatniego mies. (200 ml), 3 mies. (400 ml) lub chęć oddania krwi w trakcie trwania badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – poziom IgG (pierwszorządowy PK), – infekcje, – nieobecność w szkole/pracy, – czas antybiotykoterapii, – profil bezpieczeństwa.
<p>Berger 2010; <u>Źródło finansowania:</u> b.d. Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCIg: 51 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci, którzy otrzymywali terapię IVIg przynajmniej przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 2) dostępne wyn ki przynajmniej 2 badań poziomu IgG w wieku 3-66 lat.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Ostre infekcje w czasie bezpośrednio poprzedzającym rozpoczęcie badania; 2) leczenie preparatami krwiopochodnymi innymi niż immunoglobuliny (IV) w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; 3) neutropenia lub inny istotny klinicznie deficyt układu immunologicznego; 4) deficyt IgA z przeciwciałami anti-IgA; 5) anafilaksja lub inne ciężkie reakcje alergiczne na immunoglobuliny oraz wtórne niedobory odporności.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – jakość życia, – infekcje, – poziom IgG, – działania niepożądane
<p>Thépot 2010; <u>Źródło finansowania:</u> b.d. Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SCIg w obniżonej dawce względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCIg: 65 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Zdiagnozowana pierwotna hipogammaglobulinemia; 2) stabilna terapia IVIg przez ≥ 1 rok.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 10 pacjentów zostało wyłączonych z badania ze względu na problemy językowe, wiek, niski IQ, problemy logistyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> – dawka Ig i poziom IgG, – profil bezpieczeństwa, – hospitalizacje.
<p>Wasserman 2010; <u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics Center for Science and Education Prospektywne, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano przydatność współczynnika konwersji dawki dla przejścia z terapii IVIg na SCIg u pacjentów z PNO. IVIg/SCIg: 32 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Potwierdzona diagnoza PNO trwająca od co najmniej 6 mies.; 2) wiek 13–75 lat; 3) terapia IgG obecnie lub w wywiadzie; 4) poziom IgG ≥ 5 mg/ml w ciągu ostatnich 3 mies. podczas terapii Ig.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Obecność schorzeń mogących powodować wtórne niedobory odporności; 2) stosowanie immunosupresantów, leków immunomodulujących lub kortykosteroidów (> 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika przez > 30 dni); 3) zaburzenia krzepnięcia krwi w wywiadzie lub choroba skóry z powstawaniem pęcherzy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – farmakokinetyka, – poziom IgG, – infekcje, – profil bezpieczeństwa.
<p>Shapiro 2010; <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring Retrospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano dwie formy podania SCIg: za pomocą pompy oraz w szybkim wstrzyknięciu. 43% pacjentów zostało przełączonych z terapii IVIg na SCIg i w analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej grupy. IVIg/SCIg: 173 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Diagnoza PNO; 2) co najmniej 1 dawka SCIg w okresie styczeń 2006–listopad 2011; 3) pacjenci niestosujący wcześniej terapii substytucyjnej Ig lub przełączeni z terapii IVIg na SCIg.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – poziom IgG, – dawka, – profil bezpieczeństwa
<p>IDF 2008; <u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics Inc. Retrospektywne badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SCIg. IVIg: 716 pacjentów/ SCIg: 239 pacjentów</p>	<p>Pacjenci z PNO zostali losowo wybrani z bazy danych IDF. Osoby wybrane do badania zostały poproszone o wypełnienie i odesłanie kwestionariusza. Wyniki opracowano na podstawie 1030 wypełnionych ankiet</p>	<ul style="list-style-type: none"> – skuteczność leczenia, – tolerancja leku, – działania niepożądane
<p>Fasth 2007; <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCIg: 12 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) dzieci w wieku 1-18 lat; 2) zdiagnozowane PI; 3) wcześniejsze leczenie z zastosowaniem IVIg; 4) stabilny poziom IgG >5 g/l.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Krwawienia wymagające leczenia; 2) drgawki; 3) postępująca choroba z przewidywaną długością życia <24 miesięcy; 4) nadwrażliwość na badany lek lub jakiegokolwiek składnik leku; 5) brak umiejętności samodzielnego wykonywania infuzji SCIg.</p>	<p>Parametry fizjologiczne, badania hematologiczne i biochemiczne, zdarzenia niepożądane, ocena jakości życia, infekcje ogółem i ciężkie, poziom IgG, preferencje pacjenta.</p>

Badanie, finansowanie, metodyka, interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kittner 2006; <u>Źródło finansowania</u>: Baxter, German Research Council (GR1617/3 oraz SFB620 projekt C2)</p> <p>Retrospektywne badanie kwestionariuszowe, w którym oceniano nastawienie pacjentów w stosunku do terapii SCiG w domu.</p> <p>Do badania włączano 1) pacjentów aktualnie stosujących SCiG, którzy uprzednio otrzymywali IVIg oraz 2) pacjentów aktualnie stosujących IVIg i potencjalnie zdolnych do podjęcia terapii SCiG w warunkach domowych.</p> <p>W analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu zarówno SCiG, jak i IVIg. Grupa druga została wykluczona z analizy, ponieważ obejmowała pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu IVIg i wyrażających jedynie swoje hipotetyczne odczucia w odniesieniu do terapii SCiG. IVIg/SCiG: 33 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: 1) Pacjenci regularnie odwiedzający przychodnię w Hanowerze lub Freiburgu; 2) pacjenci otrzymujący terapię SCiG w domu lub potencjalnie zdolni do takiej terapii; 3) w przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących SCiG, warunkiem włączenia do badania było stosowanie uprzednio terapii IVIg</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - częstość infekcji, - nastawienie pacjentów do SCiG, - profil bezpieczeństwa.
<p>Ochs 2006; <u>Źródło finansowania</u>: ZLB Behring</p> <p>Prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję terapii SCiG względem okresu wyjściowego podczas którego pacjenci stosowali IVIg. IVIg/SCiG: 65 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: 1) Diagnoza PNP; 2) terapia IVIg przez ≥ 4 mies.; 3) wiek ≥ 2 lat; 4) masa ciała ≥ 10 kg.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: 1) Wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV; 2) zaburzenia krzepnięcia krwi; 3) przyjmowanie leków immunosupresyjnych; 4) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 5) ciąża, karmienie piersią lub brak antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym</p>	<ul style="list-style-type: none"> - infekcje, - nieobecność w szkole/pracy, - hospitalizacje - profil bezpieczeństwa, - jakość życia, - satysfakcja z leczenia, - preferencje pacjenta.
<p>Pac 2005; <u>Źródło finansowania</u>: niekomercyjne</p> <p>Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność SCiG względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. IVIg/SCiG: 15 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: 1) Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem odporności</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - poziom Ig, - parametry biochemiczne i hematologiczne, - infekcje, - profil bezpieczeństwa
<p>Gardulf 2004; <u>Źródło finansowania</u>: ZLB Behring GmbH</p> <p>Prospektywne, wielośrodkowe badanie jednoramienne, w którym oceniano jakość życia oraz satysfakcję z leczenia podczas terapii SCiG w domu, względem okresu wyjściowego podczas którego pacjenci stosowali IVIg w szpitalu.</p> <p>W badaniu 79% pacjentów przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg w szpitalu, w analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg: 15 pacjentów/ SCiG: 32 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: 1) Diagnoza PNP wg kryteriów IUIS 1999; 2) wiek 2–75 lat; 3) terapia IVIg lub SCiG przez ≥ 6 mies.; 4) stabilny poziom IgG (≥ 5 g/l) przed włączeniem do badania; 5) brak innych poważnych przewlekłych chorób; 6) chęć oraz zdolność do wypełnienia kwestionariusza.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: 1) Reakcje anafilaktyczne po podaniu IgG w przeszłości; 2) wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jakość życia, - satysfakcja z leczenia, - preferencje pacjenta, - poziom IgG, - infekcje, - nieobecność w szkole/pracy, - profil bezpieczeństwa.
<p>Gaspar 1998; <u>Źródło finansowania</u>: b.d.</p> <p>Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCiG względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali SCiG (ramię A) lub IVIg (ramię B). Wyniki uzyskane dla grupy A nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie wchodziły w zakres analizy. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. IVIg/SCiG: 26 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: b.d.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - satysfakcja z leczenia, - poziom immunoglobulin
<p>Gardulf 1991; <u>Źródło finansowania</u>: niekomercyjne</p> <p>Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo leczenia SCiG w domu względem okresu, podczas którego pacjenci stosowali SCiG w szpitalu. 21 (84%) pacjentów otrzymywało wcześniej terapię IMLg, a spośród nich 9 dodatkowo również IVIg (36% populacji ogólnej). IVIg/SCiG: 25 pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: 1) Hipogammaglobulinemia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa, - jakość życia, - poziom przeciwciał, - funkcje wątroby (AST, ALT bilirubina), - hospitalizacja.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 prospektywne badania pierwotne badań z randomizacją oraz 13 badań prospektywnych bez randomizacji i 3 badania retrospektywne bez randomizacji porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobulin w podaniu dożylnym vs w podaniu podskórnym.

Tabela 18. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Punkt końcowy								
	Ciężkie infekcje	Infekcje ogółem	Poziom IgG	Hospitalizacje	Nieobecność w szkole lub pracy	Kontrola objawów choroby	Preferencje pacjentów	Satysfakcja z terapii	Jakość życia
Desai 2009	+	+	+				+		
Chapel 2000	+	+	+		+		+		
Bezrodnik 2013	+	+	+	+			+		
Empson 2012	+		+				+	+	+
Wasserman 2011	+	+	+						
Jolles 2011			+					+	
NCT01199705	+	+	+	+	+				
Berger 2010			+						+
Thépot 2010			+	+			+		
Wasserman 2010	+	+	+						
Shapiro 2010			+						
IDF 2008						+		+	
Fasth 2007		+	+	+	+		+		+
Kittner 2006		+							
Ochs 2006			+				+	+	+
Pac 2005		+	+						
Gardulf 2004			+				+	+	+
Gaspar 1998		+			+		+	+	
Gardulf 1991								+	

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono badania, do których włączono wyłącznie populację poniżej 18 roku życia.

Randomizowane badania kliniczne

W badaniu Chapel 2000 uczestniczyło 30 pacjentów w wieku powyżej 18 lat (średnia wieku – 44 lata). W badaniu Desai 2009 dopuszczono udział pacjentów pediatrycznych, przy czym nie podano informacji o odsetku tej grupy wiekowej w całej populacji liczącej 12 osób, których średnia wieku wynosiła 29 lat. Do obydwu badań włączano chorych aktualnie otrzymujących Ig. W pracy Chapel 2000 możliwe było także włączenie osób uprzednio nieleczonych Ig, które w okresie wstępnym, poprzedzającym właściwą fazę badania, rozpoczęły terapię Ig (IVIg) i kontynuowały ją przez 4 miesiące.

W obydwu badaniach stosowano ekwiwalentne miesięczne dawki IVIg i SCIg (1:1). W badaniu Chapel 2000 było to 400 mg/kg (ośrodki brytyjskie) lub 600 mg/kg (ośrodek szwedzki), a liczba infuzji w miesiącu wynosiła od 1 do 2 dla IVIg i od 2 do 4 dla SCIg. W pracy Desai 2009 wielkość stosowanej dawki Ig była analogiczna jak przed badaniem u wszystkich pacjentów, natomiast częstość wlewów w grupie IVIg nie uległa zmianie (w stosunku do okresu sprzed badania), natomiast w grupie SCIg wynosiła raz lub 2 razy na tydzień. Nie jest jasne, w jakich warunkach odbywała się terapia w badaniu Chapel 2000 (prawdopodobnie część pacjentów otrzymywała terapię w warunkach domowych), natomiast w pracy Desai 2009 podanie IVIg miało miejsce pod nadzorem personelu medycznego, a podanie SCIg w domu. Okres stosowania danej interwencji wynosił 12 miesięcy w badaniu Chapel 2000 i 6 miesięcy w pracy Desai 2006.

Nierandomizowane badania kliniczne (nRCT)

Porównanie SCIg vs IVIg

Wnioskodawca włączył do analizy również 16 nierandomizowanych badań klinicznych dla porównania IVIg vs SCIg w populacji pacjentów z PNO. Spośród nich tylko jedno (IDF 2008) porównywało dwie niezależne grupy pacjentów. Pozostałe prace miały charakter badań jednoramiennych typu „przed-po” i uwzględniały chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SCIg (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Kittner 2006, NCT01199705, Ochs 2006, Pac 2005, Shapiro 2010, Thépot 2010, Wasserman 2010, Wasserman 2011).

Populację badaną w większości prac stanowili zarówno dorośli, jak i dzieci. Odsetek dorosłych wahał się od 52% do 86%, przy czym należy podkreślić, że w poszczególnych badaniach w różny sposób definiowano „próg dorosłości”. Przykładowo w pracach Gardulf 2004 i Wasserman 2011 jako dorosłych kwalifikowano uczestników w wieku 12 lat lub więcej. Tylko w jednej pracy uczestniczyli wyłącznie pacjenci poniżej 16 r.ż. (Gaspar 1998), a w dwóch wyłącznie osoby poniżej 17 lat (Bezrodnik 2013 i Fasth 2007). Średnia wieku w badaniach wahała się w zakresie od 10 do 44 lat.

W związku z tym, iż wnioskowany program lekowy odnosi się wyłącznie do populacji pacjentów dorosłych, czyli powyżej 18 roku życia, zdecydowano o nieprzedstawianiu szczegółowych wyników badań do których włączano wyłącznie pacjentów poniżej 18 roku życia. Z uwagi na to iż większość publikacji obejmowała populację mieszaną, tj. obejmującą zarówno pacjentów dorosłych jak i pacjentów pediatrycznych zdecydowano o przedstawieniu wyników badań obejmujących populację mieszaną.

Populacja badana w większości przypadków liczyła od kilkunastu do kilkudziesięciu uczestników. Tylko jedno badanie (IDF 2008) obejmowało, dużą populację liczącą 955 pacjentów. W przeważającej liczbie prac kryterium włączenia stanowiło aktualne stosowanie IVIg, a pacjenci rozpoczynający udział w badaniu otrzymywali stabilne dawki Ig przez co najmniej kilka miesięcy. W 4 pracach włączano chorych stosujących uprzednio różne drogi podania Ig, lecz przeprowadzono analizę dla podgrupy IVIg (Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Shapiro 2010). W 8 badaniach konwersja z IVIg na SCIg odbyła się w dawkach ekwiwalentnych, tj. 1:1 (Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Jolles 2011, NCT01199705, Pac 2005, Shapiro 2010), natomiast w 4 pracach stosunek dawek wynosił 1:1,37 (Berger 2010, Ochs 2006, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat standardu postępowania. Rozpiętość stosowanych dawek we wszystkich przypadkach mieściła się w zakresie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Częstość infuzji w przeliczeniu na miesiąc wynosiła od 1 do 2 dla IVIg oraz od 2 do 8 dla SCIg. W 10 badaniach SCIg podawano w warunkach domowych (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, IDF 2008, Kittner 2006, Ochs 2006, Pac 2005, Thépot 2010). W dwóch pracach możliwe było stosowanie SCIg zarówno w domu, jak i pod nadzorem personelu medycznego (Gaspar 1998, Jolles 2011), natomiast w pozostałych pracach nie podano informacji na ten temat. W odniesieniu do IVIg rzadko raportowano informacje na temat warunków prowadzenia terapii, a jeśli je wskazywano – był to szpital lub ambulatorium. Tylko w jednym badaniu (IDF 2008) określono, że 7% pacjentów stosowało IVIg samodzielnie w domu.

Obserwacja w większości badań miała charakter prospektywny. W pięciu pracach w zakres badania wchodziła zarówno faza stosowania IVIg, jak i SCIg (pro: NCT01199705, Ochs 2006, Pac 2005, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W 8 badaniach pacjentów obserwowano prospektywnie w fazie SCIg i uzyskane dane porównywano z pozyskanymi retrospektywnie danymi z okresu, kiedy stosowali IVIg (pro/retro: Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Thépot 2010). Trzy prace miały charakter wyłącznie retrospektywny (IDF 2008, Kittner 2006, Shapiro 2010). Okres interwencji był zróżnicowany. W przypadku SCIg w większości badań wynosił co najmniej 6 miesięcy. W odniesieniu do IVIg, w przypadku badań, w których fazę IVIg oceniano prospektywnie, wynosił on od 3 tygodni do 12 miesięcy, jednak – jak wspomniano uprzednio, w przeważającej liczbie badań – większość pacjentów miała wieloletnie doświadczenie w stosowaniu IVIg.

Porównanie SCIg-dom vs SCIg-szpital

Odnaleziono jedno badanie kliniczne typu „przed-po” porównujące SCIg podawane w warunkach domowych względem terapii SCIg prowadzonej pod nadzorem personelu medycznego (Gardulf 1991).

Praca ta uwzględniła 25 chorych z PNO w wieku co najmniej 18 lat (średnia wieku – 43 lata), którzy przez 6 miesięcy stosowali SCIg w szpitalu, a następnie kontynuowali terapię tym samym rodzajem preparatu w domu przez okres 12 miesięcy. Średnia miesięczna dawka SCIg wynosiła 400 mg/kg i podawana była w 4 dawkach podzielonych. Obserwacja miała charakter prospektywny, zarówno w odniesieniu do okresu stosowania SCIg w szpitalu, jak i w domu. Spośród wszystkich chorych włączonych do badania, 21 (84%) pacjentów otrzymywało uprzednio IMIg, a wśród nich 9 chorych przyjmowało również IVIg.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne

Wnioskodawca włączył do analizy 2 randomizowane badania kliniczne dla porównania IVIg vs SCIg w populacji pacjentów z PNO, z których jedno było zaprojektowane jako praca wielośrodkowa (Chapel 2000), natomiast drugie było badaniem pilotażowym i zostało przeprowadzone w pojedynczym ośrodku klinicznych w USA (Desai 2009). Obie prace przeprowadzone zostały w schemacie skrzyżowanym (cross-over).

W żadnym z badań nie podano informacji o sposobie wygenerowania kodu randomizacji ani o ukryciu kodu alokacji. Obie prace przeprowadzono metodą otwartej próby w schemacie skrzyżowanym (cross-over). Zastosowanie schematu cross-over, w którym pacjenci najpierw przyjmują IVIg a następnie SCIg jest zasadne i zgodne ze schematami leczenia zalecanymi w wytycznych terapii PNO.

Utrata z badania wynosiła 27% w pracy Chapel 2000 (prawidłowy opis przyczyn utraty) i 8% w badaniu Desai 2009 (niepełny opis przyczyn utraty). Oba badania realizowane były bez zaślepienia, które jest trudne do utrzymania ze względu na różną drogę podania leków. Wiarygodność badań oceniona została przez

wnioskodawcę na 2/5 pkt (Chapel 2000) i 1/5 pkt (Desai 2009) w skali Jadad i jest zgodna z oceną Agencji. Badanie Desai 2009 zostało opublikowane w postaci listu do wydawcy.

W badaniu Chapel 2000 testowano hipotezę o równoważności dwóch dróg podania Ig (equivalence). W pracy Desai 2009 nie podano informacji na ten temat. W badaniu Chapel 2000 analiza wyników została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących pacjentów, którzy rozpoczęli obie fazy badania (przed i po skrzyżowaniu), natomiast w pracy Desai 2009 wszystkich chorych, którzy pozostali w badaniu.

Badanie Chapel 2000 sponsorowały firmy Baxter Hyland Immuno i Biomed, a badanie Desai 2009 firma Talecris Biotherapeutics, Inc.

Nierandomizowane badania kliniczne (nRCT)

Porównanie SCIg vs IVIg

Wnioskodawca włączył do analizy 16 nierandomizowanych badań klinicznych dla porównania IVIg vs SCIg w populacji pacjentów z PNO. Spośród nich tylko jedno (IDF 2008) porównywało dwie niezależne grupy pacjentów. Pozostałe prace miały charakter badań jednoramiennych typu „przed-po” i uwzględniały chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SCIg (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Kittner 2006, NCT01199705, Ochs 2006, Pac 2005, Shapiro 2010, Thépot 2010, Wasserman 2010, Wasserman 2011).

Wiarygodność większości badań oceniono na 5/8 pkt (6 prac) lub 6/8 pkt (5 prac) w skali NICE. Najczęstszym ograniczeniem był brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów, brak analizy w warstwach oraz jednoośrodkowy charakter badania.

Jedenaście z odnalezionych badań było sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny. W jednej publikacji (Pac 2005) wsparcie finansowe pochodziło ze środków niekomercyjnych (grant europejski: EUROPOLICY-PID SP23-CT-2005-006411 oraz granty krajowe: 2P05E 111 26 i PBZ-KBN-119/P05/04).

Porównanie SCIg-dom vs SCIg-szpital

Odnaleziono jedno badanie kliniczne typu „przed-po” porównujące SCIg podawane w warunkach domowych względem terapii SCIg prowadzonej pod nadzorem personelu medycznego (Gardulf 1991).

Wiarygodność badania Gardulf 1991 oceniono na 5/8 pkt w skali NICE. Wśród przyczyn obniżenia wiarygodności znalazły się: jednoośrodkowy charakter badania, brak precyzyjnego określenia kryteriów włączenia i wykluczenia oraz niejasna definicja ocenianych punktów końcowych. Praca Gardulf 1991 była finansowana ze środków niekomercyjnych (Centre of Health Care Sciences, Karolinska Institute; Swedish Society of Medicine; Huddinge Hospital; Swedish Research Council).

Wnioskodawca jako ograniczenia analizy klinicznej wskazał:

1. Niska jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania SCIg vs IVIg.
2. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji danych, ze względu na różnorodność badań pod względem metodyki (*cross-over* RCT, nRCT, BAS – jednoramienne badania kliniczne typu „przed-po”).
3. Niepełne raportowanie danych w części badań (brak SD, CI etc.) oraz brak analizy statystycznej.

Dawkowanie leków drogą podskórną w porównywanych badaniach uzależnione było od dawki podawanej dożylnie i wynosiło 1:1 lub 1:1,37. ChPL nie odnosi się do dawkowania SCIg względem IVIg, w obu przypadkach dawkę immunoglobulin dobiera się indywidualnie.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na specyfikę odnalezionych badań (w przypadku badań RCT – badania skrzyżowane nieraportujące danych przed skrzyżowaniem, w przypadku badań nRCT – w przewadze badania typu „przed-po”) wnioskodawca nie przeprowadził własnej analizy statystycznej, lecz ograniczył się do zaprezentowania wyników analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów odnalezionych badań klinicznych. Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową danych.

Postępowanie takie jest zgodne z opinią Agencji, heterogeniczność włączonych badań nie pozwala na przeprowadzenie analizy ilościowej danych.

Komentarz oceniającego:

W analizie klinicznej zidentyfikowano następujące błędy:

- nieprawidłowa ekstrakcja danych badania Fasth 2007, Tabela 18, str. 51 AKL

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza kliniczna wskazuje, iż zarówno dożylnie (IVIg), jak i podskórnie (SCIg) podanie immunoglobulin jest skuteczne w zakresie kontroli PNO. Obydwie drogi podania zapewniają osiągnięcie rekomendowanego stanu, w którym średnia roczna częstość infekcji ciężkich jest mniejsza niż 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz rekomendowanego przez wytyczne praktyki klinicznej poziomu Ig mierzonego przed podaniem kolejnej dawki. Zastosowanie SCiG umożliwia, po odpowiednim przeszkoleniu chorego lub opiekuna, prowadzenie terapii w warunkach domowych, z czym wiążą się: poprawa jakości życia chorych, wzrost ich satysfakcji ze stosowanego leczenia oraz redukcja nieobecności w szkole lub w pracy.

Z uwagi na specyfikę badań prowadzonych w PNO, wnioskodawca do niniejszej analizy włączył zarówno próby kliniczne uwzględniające wyłącznie pacjentów dorosłych, jak i takie, w których dopuszczono udział populacji mieszanej pod względem wieku (większość badań) lub ograniczono się do chorych pediatrycznych. Wyniki analizy wskazują, że profil skuteczności i bezpieczeństwa Ig jest spójny niezależnie od wieku chorych.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu. W badaniu Chapel 2000 testowano hipotezę o równoważności dwóch dróg podania Ig (equivalence). W pracy Desai 2009 nie podano informacji na temat testowanej hipotezy.

Oprócz przedstawionych poniżej wyników badań analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała wyniki badań, do których włączono wyłącznie populację pediatryczną, tj. poniżej 18 roku życia. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **pogrubioną**.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy		Badanie	n/N (%)	
			IVIg	SCiG
Liczba infekcji poważnych (major)		Chapel 2000 (12 mies.)	2/26	1/26
Liczba ciężkich infekcji bakteryjnych (Serious Bacterial Infection, SBI)		Wasserman 2010	0/32 (5 tyg.)	0/32 (24 tyg.)
Odsetek pacjentów hospitalizowanych		Thépot 2010 (12 mies.)	24/65 (36,9%)	15/60 (25,0%)
Stopień kontroli objawów choroby	Pełna kontrola	IDF 2008 (nie podano czasu obserwacji)	93/716 (13%)	29/239 (12%)
	Dobra kontrola		322/716 (45%)	117/239 (49%)
	Odpowiednia kontrola		229/716 (32%)	69/239 (29%)
	Nieodpowiednia kontrola		50/716 (7%)	19/239 (8%)
	Zła kontrola		3/716 (0,4%)	1/239 (0,4%)
Preferencje pacjentów (wyniki odnoszą się do odsetka pacjentów preferujących daną terapię, definiowaną nagłówkiem tabeli)		Chapel 2000 (12 mies.)	16/30 (53,3%)	10/30 (33,3%)
		Desai 2009 (6 mies.)	-	10/11 (90,9%)
		Empson 2012 (12 tyg.)	3/24 (12,5%)	20/24 (83,3%)
		Gardulf 2004 (dorośli)	1/22 (4,5%); ≥6 mies.	16/22 (72,7%); 10 mies.
		Ochs 2006 (12 mies.)	-	17/21 (81,0%)
		Thépot 2010 (12 mies.)	5/65 (7,7%)	-
Satysfakcja z terapii dla porównania SCiG vs IVIg	Pacjenci bardzo zadowoleni	IDF 2008 (nie podano czasu obserwacji)	559/716 (78,0%)	186/239 (78,0%)
	Pacjenci trochę zadowoleni		107/716 (15,0%)	33/239 (14,0%)
	Żadna z opinii		22/716 (3,0%)	7/239 (3,0%)
	Pacjenci trochę niezadowoleni		14/716 (2,0%)	5/239 (2,0%)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni		7/716 (1,0%)	5/239 (2,0%)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		MD (SD) [95% CI] / % (SD); p
		IVIg	SCiG	
Częstość SBI na pacjenta / rok	Empson 2012	0 (≥42 dni)	0 (12 mies.)	0
	NCT01199705	0 (9-12 tyg.)	0 (12 tyg.)	0
Częstość ostrych SBI na pacjenta / rok	Wasserman 2011	0 (3 mies.)	0,067 (13 mies.)	-
Roczny współczynnik infekcji	Chapel 2000; 12 mies.	4,12 (2,20-5,50)	3,82 (2,20-6,30)	-0,3, NS
Częstość infekcji na pacjenta / rok	Desai 2009; 6 mies.	3,27 (2,99)	4,72 (3,22)	1,45; (0,038 / 0,025) ¹
	NCT01199705	5,75 (9-12 tyg.)	3,14 (12 tyg.)	-2,61

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		MD (SD) [95% CI] / % (SD); p	
		IVIg	SCIg		
	Pac 2005	3,1 (12 mies.)	1,6 (14 mies.)	-1,5	
	Wasserman 2010	2,0 (5 tyg.)	4,1 (24 tyg.)	2,1	
	Wasserman 2011	4,1 (3 mies.)	2,9 (13 mies.)	-1,2	
Poziom IgG mierzony przed podaniem kolejnej dawki IG	Chapel 2000; 6 mies.	(7,8-8,4) / (5,8-9,8) ²	(8,0-9,1) / (6,8-12,0) ²	-	
	Desai 2009; 3 mies.	10,79 (2,21) / 1,7% (5,3) ³	11,60 (1,64) / 14,2% (11,2) ³	0,81 / 12,5%; ≤0,004³	
	Berger 2010	8,770 (260,8) (>12 mies)	10,876 (3,311) (12 mies.)	26,3% (29,3); <0,0001 ⁴	
	Empson 2012	8,27 [7,81; 8,76] ⁵ (≥42 dni)	8,94 [8,46; 9,44] (24 tyg.)	0,67 / 8,1%; 0,0063	
	Gardulf 2004 (dorośli)	8,6 (2,2) (6 mies.)	8,9 (2,1) (27 tyg.)	0,30 / 3,5%; <0,001	
	Jolles 2011	6,78 (1,329) (≥6 mies.)	7,94 (1,398) (7 mies.)	1,16 / 17,1%	
	NCT01199705 (12 tyg.)	-	-	1,11	
	Ochs 2006	7,86 (3-4 tyg.)	10,40 (52 tyg.)	39%	
	Pac 2005	5,33 (3,48-7,44) ⁶ (12 mies.)	6,7 (3,58-8,97) ⁶ (14 mies.)	1,37 / 25,7%	
	Shapiro 2010 (BMI <30 kg/m ²) (35 mies.)	9,034 (3,215)	11,279 (2,708)	2,245 / 24,9%	
	Shapiro 2010 (BMI ≥30 kg/m ²) (35 mies.)	8,822 (2,576)	10,695 (2,772)	1,873 / 21,2%	
	Thépot 2010 (12 mies.)	8,37 (4,2-17,7) ⁶	8,82 (3,5-17,8) ⁶	0,45 / 5,4%; 0,3	
	Wasserman 2010	9,6 (2,1) (5 tyg.)	11,4 (2,3) (24 tyg.)	18,8%	
	Wasserman 2011	10,50 (3 mies.)	12,02 (13 mies.)	-	
	NCT 01199705	0 (0-1) 9-12 tyg.	0 (0-3) 12 tyg.	-	
Częstość hospitalizacji	Thépot 2010 (12 mies.)	0,84	1,19	0,35	
Liczba dni nieobecności w szkole/pracy z powodu infekcji	Chapel 2000 (12 mies.)	12 (0-5,5)	12 (0-7,8)	0	
Liczba dni nieobecności w szkole/pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji	NCT01199705	0 (0-8); 9-12 tyg.	0 (0-8); 12 tyg.	-	
Satysfakcja z terapii: LQI	Treatment interference with daily life activities (I)	Gardulf 2004	72,9 (19,8); ≥6 mies	90,7 (13,6); 10 mies.	17,8 (23,3); <0,0001
		Empson 2012	-	-	20% poprawa; 0,002
		Ochs 2006	59,0 (3,4); ≥4 mies.	91,0 (3,9); 12 mies.	32; ≤0,0001
	Therapy related problems (II)	Gardulf 2004	74,5 (17,4); ≥6 mies.	80,4 (21,8); 10 mies.	6,0 (24,4)
		Ochs 2006	66,0 (3,4); ≥4 mies.	84,0 (3,9); 12 mies.	18; ≤0,0001
	Therapy setting (III)	Gardulf 2004	72,9 (24,0); ≥6 mies.	95,9 (8,2); 10 mies.	22,9 (23,9); <0,0001
		Empson 2012	-	-	29% poprawa; <0,001
Ochs 2006		64,0 (3,1); ≥4 mies.	95,0 (3,9); 12 mies.	31; ≤0,0001	
Treatment costs (IV)	Gardulf 2004	55,3 (24,4); ≥6 mies.	79,5 (20,8); 10 mies.	24,1 (32,3); <0,0001	
Total score	Gardulf 2004 (dorośli)	82,2 (15,0); ≥6 mies	92; 6 mies.	9,8	
Satysfakcja z terapii: TSQM	Convenience	Jolles 2011	55,6; ≥6 mies ⁵	83,3; 10 mies. ⁵	33,3 [22,2; 38,9]; IS
Satysfakcja z terapii: 1-7 pkt	Satysfakcja z drogi podania	Ochs 2006	5,7 (0,3); ≥4 mies.	6,1 (0,3); 12 mies.	0,4; ≤0,05
	Satysfakcja z miejsca terapii	Ochs 2006	5,0 (0,2); ≥4 mies.	7,0 (0,2); 12 mies.	2,0; ≤0,0001
Jakość życia: SF-36	Social function	Berger 2010 (dorośli)	74,0 (27,14) >12 mies	76,9 (26,62) 12 mies.	1,5 (24,82) 0,776
		Gardulf 2004 (dorośli)	77,7 ≥6 mies.	83,2; 10 mies.	5,5; 0,01
		Ochs 2006	83 (3,6); ≥4 mies	85 (4,0) 12 mies.	2; NS

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		MD (SD) [95% CI] / % (SD); p	
		IVIg	SCIg		
Mental health	Berger 2010 (dorośli)	73,5 (17,71) >12 mies.	80,2 (12,77) 12 mies.	5,2 (15,38); 0,104	
	Gardulf 2004 (dorośli)	87,5 ≥6 mies.	94,3 10 mies.	6,8; 0,05	
	Ochs 2006	79 (3,1) ≥4 mies.	81 (3,3) 12 mies.	2; NS	
	Vitality	Berger 2010 (dorośli)	51,0 (21,56) >12 mies.	58,4 (15,90) 12 mies.	7,3 (19,66); 0,078
		Gardulf 2004 (dorośli)	62,8 ≥6 mies.	70,2 10 mies.	7,4; 0,04
		Ochs 2006	56 (3,5) ≥4 mies.	69 (3,8) 12 mies.	13; ≤0,05
	Physical function	Berger 2010 (dorośli)	73,7 (27,11) >12 mies.	74,8 (29,00) 12 mies.	3,8 (11,02); 0,134
		Ochs 2006	87 (3,6); ≥4 mies.	94 (3,9); 12 mies.	7; NS
	Role-physical	Berger 2010 (dorośli)	65,1 (29,11) >12 mies.	69,5 (31,29) 12 mies.	3,0 (24,75); 0,550
		Ochs 2006	79 (3,9); ≥4 mies.	93 (4,3); 12 mies.	14; ≤0,05
	Role-emotional	Berger 2010 (dorośli)	86,5 (22,12) >12 mies.	82,1 (25,02) 12 mies.	-5,7 (18,75); 0,199
		Ochs 2006	90 (3,3); ≥4 mies.	93 (3,6); 12 mies.	3; NS
	Bodily pain	Berger 2010 (dorośli)	61,4 (28,01) >12 mies.	70,6 (23,35) 12 mies.	9,2 (27,57); 0,110
		Ochs 2006	80 (3,6) ≥4 mies.	86 (3,9); 12 mies.	6; NS
General health	Berger 2010 (dorośli)	43,7 (25,90) >12 mies.	52,0 (24,22) 12 mies.	7,3 (17,36); 0,047	
	Ochs 2006	52 (4,3) ≥4 mies.	62 (4,7) 12 mies.	10; ≤0,05	
Health transition	Ochs 2006	2,5 (0,2) ≥4 mies.	2,1 (0,2) 12 mies.	-0,4; ≤0,05	
Mental summary	Berger 2010 (dorośli)	49,7 (9,36) >12 mies.	51,1 (9,47) 12 mies.	0,4 (9,23); 0,250	
Physical summary	Berger 2010 (dorośli)	41,5 (12,95) >12 mies.	44,2 (12,45) 12 mies.	3,2 (9,49); 0,110	
Jakość życia: SF-36v2	Mental component	Empson 2012	48,7 (zakres: 27,7-62,4) ≥42 dni	51,1 (34,2-61,9) 13 tyg.	2,4
	Physical component	Empson 2012	44,0 (zakres: 23,8-61,1) ≥42 dni	46,9 (25,3-67,5) 36 tyg.	2,9
Jakość życia: SF-36 and CHQ-PF50 Composites	Mental composite	Berger 2010	50,2 (8,92) >12 mies.	51,0 (9,27) 12 mies.	0,2 (8,9)
	Physical Composite	Berger 2010	42,4 (12,3) >12 mies.	45,3 (11,9) 12 mies.	3,2 (8,98); 0,072

¹ Pierwsza wartość to wynik testu t-studenta dla par obserwacji; druga wartość z testu Wilcoxon dla par obserwacji

² Zakres median pomiarów uzyskanych u pojedynczych pacjentów/ (IQR).

³ Wartości po ukośniku prezentują zmianę (lub różnicę zmian) procentową względem wartości początkowych

⁴ Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie SD zareportowanego przez autorów publikacji

⁵ Mediana oraz tam gdzie podano (zakres).

⁶ Średnia i zakres.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		Różnica
		SCIg - szpital	SCIg - dom	
Satysfakcja z terapii: VAS	Jak oceniasz leczenie SCIg?	86 (50-99); 6 mies.	84 (28-100); 12 mies.	-2
	Jak bardzo jesteś zdeterminowany, by kontynuować terapię?	91 (60-100); 6 mies.	94 (75-100); 12 mies.	3
	Jak oceniasz leczenie w domu?	-	94 (65-100); 12 mies.	-
	Jak bardzo jesteś zdeterminowany, by kontynuować terapię w domu?	-	96 (85-100); 12 mies.	-

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Podczas stosowania normalnej ludzkiej immunoglobuliny do podawania dożylnego sporadycznie mogą wystąpić takie objawy niepożądane jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców. Rzadko normalne

ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu produktu.

Dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 4 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

W pracy Desai 2009 odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SCIg i IVIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (nie podano wartości liczbowych). Reakcje miejscowe o charakterze łagodnym oraz umiarkowanym wystąpiły podczas odpowiednio 66,3% oraz 3,0% podań SCIg; tylko 2 podania (0,3%) wiązały się z wystąpieniem zdarzeń o charakterze poważnym, wymagających konsultacji medycznej. W badaniu Chapel 2000 zdarzenia niepożądane miały w większości charakter łagodny i wystąpiły podczas 5,0% infuzji IVIg i 10,4% infuzji SCIg (NS). Niemniej w ramieniu SCIg zdarzenia o charakterze ogólnoustrojowym dotyczyły tylko 3,3% infuzji. Pozostałe AE miały charakter miejscowy i wynikały z wystąpienia bólu lub zaczerwienienia w miejscu podania leku. Nie odnotowano reakcji ciężkich, wymagających zaprzestania infuzji.

W badaniach nierandomizowanych zdarzenia niepożądane raportowane były w zróżnicowany sposób utrudniający ich analizę. W większości przypadków występowały częściej w ramieniu SCIg niż IVIg i podobnie jak w badaniu Chapel 2000 miały przeważająco charakter łagodny i miejscowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i w żadnym przypadku nie zostały uznane za powiązane ze stosowaną terapią.

Tabela 22. Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg.

Sposób raportowania	Badanie	n/N (%); okres obserwacji		p
		IVIg	SCIg	
Odsetek infuzji	Chapel 2000	34/684 (5,0%); 12 mies.	127/1222 (10,4%); 12 mies.	NS
	NCT 01199705	49/75 (65,3%); 9-12 tyg.	267/584 (45,7%); 24 tyg.	-
	NCT 01199705 (TR)	2/75 (2,7%); 9-12 tyg.	173/584 (29,6%); 24 tyg.	-
	Wasserman 2011	52/207 (25,1%); 12 tyg.	184/2294 (8,0%); 13 mies.	-
	Wasserman 2010	16/64 (25,0%); 5 tyg.	595/725 (82,1%); 24 tyg.	-
Odsetek pacjentów	Wasserman 2010	11/32 (34,4%); 5 tyg.	30/32 (93,8%); 24 tyg.	-
	Wasserman 2011 (bez SAE)	38/49 (77,6%); 12 tyg.	44/47 (93,6%); 13 mies.	-
	NCT 01199705 (bez SAE)	20/25 (80,0%); 9-12 tyg.	24/25 (96,0%); 24 tyg.	-
W odniesieniu do 603 miejsc podania SCIg (infusion sites)	Desai 2009	-; 6 mies.	-; 6 mies.	NS

Tabela 23. Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg

Sposób raportowania	Badanie	n/N (%); okres obserwacji		p
		IVIg	SCIg	
Odsetek pacjentów	NCT 01199705	1/25 (4%) 9-12 tyg.	1/25 (4%) 24 tyg.	-
	Wasserman 2010	0/32 (0%) 5 tyg.	1/32 (3,1%) 24 tyg.	-
	Wasserman 2011	2/49 (4,1%) 3 mies.	2/47 (4,3%) 13 mies.	-
	Wasserman 2011 (TR)	0/49 (0%) 3 mies.	0/47 (0%) 13 mies.	-
Odsetek infuzji	NCT 01199705 (TE)	0/75 (0%) 9-12 tyg.	1/584 (0,2%) 24 tyg.	-
	NCT 01199705 (TE-TR)	0/75 (0%) 9-12 tyg.	0/584 (0%) 24 tyg.	-

Dane nt. rodzaju poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w jednym badaniu RCT (Chapel 2000), w jednym nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) oraz w 3 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. Zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym występowały często po podaniu SCIg i sporadycznie po podaniu IVIg. Najczęściej raportowano: rumień, opuchliznę, ból, świąd, wynaczynienie i zasinienie w miejscu podania. Jednocześnie w badaniach zaznaczano, że zdarzenia te miały charakter łagodny i przemijający. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanymi (>10% pacjentów w przynajmniej jednym z badań) były: biegunka, ból głowy, ból gardła, ból mięśni, ból w obrębie jamy brzusznej/nadbrzusza, gorączka/dreszcze, lęk, nudności, nieżyt żołądka/jelit, zmiana ciśnienia krwi (obniżenie/podwyższenie), wymioty i zmęczenie. W części badań (NCT01199705, Wasserman 2010 i Wasserman 2011) w ramach oceny bezpieczeństwa raportowano także infekcje i zakażenia pasożytnicze. Dane te nie pozwalają jednak na wiarygodne porównanie obu interwencji, ponieważ okresy podawania poszczególnych interwencji znacząco różniły się pomiędzy sobą.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca dokonał poszukania ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Ig ludzkiej, opublikowanych na stronach internetowych następujących urzędów i agencji regulatorowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Agencja wykonała przeszukanie kontrolne, w wyniku którego nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów i ostrzeżeń dotyczących immunoglobuliny ludzkiej.

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Na stronie FDA zamieszczono ogólne ostrzeżenie mówiące o tym, że w związku z zagrożeniem zakrzepicą, zalecana jest ostrożność w stosowaniu preparatów zawierających ludzką Ig (FDA 2013).

W wyniku stosowania preparatu Privigen (IVIg), obserwowano przypadki wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W związku z niebezpieczeństwem wystąpienia omawianych zaburzeń FDA wprowadziło wymóg podawania przez producentów informacji o zwiększonym ryzyku zakrzepicy i związanych z tym koniecznych ograniczeniach w stosowaniu tego typu preparatów w ulotkach wszystkich produktów zawierających immunoglobulinę ludzką (FDA 2012). Informacja o zagrożeniu wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym u pacjentów przyjmujących Privigen znajduje się także na stronie internetowej EMA (EMA 2013). Prozakrzepowe działanie odkryto także w przypadku preparatu Vivaglobin (SCIg). Na stronie MHRA zamieszczono informację o wycofaniu przez producenta partii leku, które posiadały wysoką aktywność prokoagulacyjną, oraz zalecenie stosowania odpowiedniej terapii alternatywnej u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy (MHRA 2013, MHRA 2013a).

Na stronie URPL odnaleziono komunikat skierowany do lekarzy, dotyczący ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vivaglobin (SCIg), w którym znajdują się następujące wskazówki:

- u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, preparat Vivaglobin należy stosować ostrożnie lub rozważyć wdrożenie innej terapii; pacjenci z grupy ryzyka powinni być leczeni preparatem Vivaglobin tylko w sytuacji, gdy jest to absolutnie konieczne,
- preparat nie powinien być podawany dożylnie; ponadto należy zwrócić szczególną uwagę, czy w trakcie podania podskórnego nie nastąpiło uszkodzenie naczyń, ponieważ w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego pacjentowi grozi wstrząs anafilaktyczny lub zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe,
- pacjenci powinni być poinformowani o powyższych zagrożeniach i konieczności konsultacji medycznej w przypadku wystąpienia pierwszych objawów towarzyszących zakrzepicy (URPL).

Komplikacje zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem podskórnych iniekcji preparatu Vivaglobin (udar, zatorowość płucna) omówione zostały także na stronie internetowej EMA. Agencja poinformowała o wynikach badań przeprowadzonych przez producenta leku, które wykazały, że przyczyną powstawania zakrzepów mogły być zanieczyszczenia, powstające w trakcie ekstrakcji substancji czynnej leku z krwi ludzkiej. Producent podjął niezbędne działania w celu zmodyfikowania procesu produkcyjnego i wyeliminowania zagrożenia zanieczyszczenia, w wyniku czego skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych (EMA 2013a).

Alert dotyczący przypadków zakrzepowo-zatorowych odnaleziono także na stronie MHRA. W dokumencie z 2010 roku znajduje się informacja o nakazie zaprzestania stosowania produktu leczniczego Octagam 5% i 10% (IVIg) z powodu wzrostu liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych odnotowanych u pacjentów na całym świecie, otrzymujących ten preparat. Odnotowano także, że terapia zwiększa ryzyko komplikacji takich jak: udar, zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucna. W dokumencie z 2011 r. zamieszczono informację, że produkcja i użytkowanie preparatu Octagam zostały wznowione po wdrożeniu ulepszonej procedury produkcyjnej, która pozwala wyeliminować nadmiar substancji sprzyjających powstawaniu zakrzepów (MHRA 2010, MHRA 2013b).

Informacja o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Octagam na terenie Unii Europejskiej została zamieszczona na stronie internetowej EMA. 23 maja 2011 roku Komisja Europejska podjęła decyzję o wycofaniu leku z obrotu w związku z dużą liczbą doniesień o poważnych komplikacjach zakrzepowo-zatorowych (udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna) w związku z przyjmowaniem

tego leku. W innym dokumencie natomiast EMA powołuje się na opinię wydaną przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych przez Ludzi), według której główną przyczyną zdarzeń zakrzepowozatorowych związanych ze stosowaniem preparatu Octagam była obecność w jego składzie enzymów stymulujących krzepliwość krwi (głównie czynnika XIa oraz w niewielkim stopniu kalikreiny). Po wprowadzeniu niezbędnych zmian w procesie produkcyjnym, 30 maja 2011 Komisja Europejska wycofała zakaz obrotu tym lekiem (EMA 2013b, EMA 2013c).

Hemoliza jest kolejnym powikłaniem obserwowanym w wyniku dożylnych infuzji preparatów zawierających Ig. Reakcje hemolityczne o łagodnym lub ciężkim przebiegu zostały odnotowane w przypadku preparatu leczniczego Privigen (IVIg). Na stronach FDA i EMA zamieszczone zostały informacje o przypadkach hemolizy w następstwie infuzji preparatu Privigen, prowadzące do poważnych zaburzeń czynności nerek. Według obu agencji ryzyko hemolizy wzrasta w przypadku zastosowania wysokiej dawki preparatu (≥ 2 g/kg) oraz u pacjentów z grupą krwi inną niż 0 lub w stanach zapalnych. W związku z tymi zagrożeniami FDA wydała zalecenie monitorowania stanu zdrowia pacjenta w trakcie leczenia pod kątem objawów hemolizy, zwłaszcza w przypadkach szczególnego ryzyka. Agencja ta rekomenduje również kontrolę hematokrytu i poziomu hemoglobiny przed i w trakcie infuzji oraz w okresie 36–96 godzin po infuzji (FDA 2012, EMA 2013).

Na stronie internetowej FDA zamieszczono komunikat o zwiększonej liczbie epizodów reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem preparatu Gammagard Liquid (w UE zarejestrowany pod nazwą Kiovig). Partie produktu wywołujące objawy alergii zostały wycofane z rynku (FDA 2010).

Tabela 24. Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających Ig ludzką zidentyfikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA

Lek	Źródło	Rok	Zdarzenia niepożądane
Privigen	FDA, EMA	2012, 2013	Ciężkie zaburzenia czynności nerek związane z hemolizą; wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.
Vivaglobin	MHRA, URPL, EMA	2011, 2012	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył (Według MHRA partia produktu mająca wysoka aktywność prokoagulacyjną została wycofana z obrotu. EMA informuje, że producent zmodyfikował proces produkcyjny, dzięki czemu skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych (udar, zatorowości płucnej)
Octagam	MHRA, EMA	2010, 2011	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna, zakrzepica żył (Producent zmodyfikował proces produkcyjny, dzięki czemu skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych i przywrócono lek do obrotu.)
Gammagard Liquid	FDA	2010	Reakcje alergiczne (Partie produktu, wywołując objawy alergii, zostały wycofane z rynku)

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Zarówno dożylnie, jak i podskórnie podanie Ig zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się także akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Aktualnie dostępne dowody naukowe dla porównania SCIg vs IVIg charakteryzują się ograniczeniami metodologicznymi i nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Niewątpliwą zaletą SCIg jest możliwość podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych, co wiąże się ze wzrostem ich satysfakcji z leczenia oraz poprawą jakości życia.

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, z których 2 uznać można za przeglądy niezależne, tj. finansowane ze środków publicznych (Abolhassani 2012, Ho 2008). W żadnym z przeglądów, również w przeglądzie Lingman-Famme 2013 (jeden z autorów zgłosił konflikt interesów: A. Fasth jest członkiem Rady Doradczej Baxter International, a wcześniej był członkiem Rady Doradczej CSL Behring Nordic Region) nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń obniżających wiarygodność przeglądu; przegląd Abolhassani 2012 odnosi się łącznie do badań u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. Wnioski dwóch przeglądów (Abolhassani 2012 i Lingman-Famme 2013) są ze sobą spójne: podanie podskórne immunoglobulin uznaje się za skuteczne i bezpieczne oraz co najmniej nie gorsze do podania dożylnego i powinno być ono rozważane ze względów klinicznych oraz ekonomicznych. Przegląd Ho 2008 wskazuje iż SCIg nie może być rozważane jako alternatywa dla IVIg, zalecane jest jedynie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do IVIg, lub w przypadku pacjentów preferujących leczenie domowe ze względu na ograniczone dane kliniczne. Należy jednak zauważyć iż ten przegląd jest najstarszym z odnalezionych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 prospektywne badania pierwotne badań z randomizacją, oraz 13 badań prospektywnych bez randomizacji i 3 badania retrospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobulin w podaniu dożylnym vs w podaniu podskórnym. Ze względu na specyfikę odnalezionych badań (w przypadku badań RCT – badania skrzyżowane nieraportujące danych sprzed skrzyżowania, w przypadku badań nRCT – przewaga badań typu „przed-po” (BAS)) wnioskodawca nie przeprowadził własnej analizy statystycznej, lecz ograniczył się do zaprezentowania wyników analizy

statystycznej przeprowadzonej przez autorów odnalezionych badań klinicznych. Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową danych. Postępowanie takie jest zgodne z opinią Agencji, że heterogeniczność włączonych badań nie pozwala na przeprowadzenie analizy ilościowej danych.

Dane nt. ciężkich infekcji bakteryjnych dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w 2 badaniach RCT oraz w 5 badaniach typu BAS. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SCIg, jak i IVIg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA oraz FDA cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. W odniesieniu do infekcji ogółem wyniki badań RCT były niejednoznaczne, natomiast w większości badań nierandomizowanych częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg.

Dane nt. poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki Ig dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w 2 badaniach RCT, w których stosowano ekwiwalentne dawki Ig (1:1) oraz w 13 badaniach typu BAS, w których stosunek dawek Ig wynosił 1:1 lub 1:1,37. W jednym badaniu RCT wykazano istotnie statystycznie większy wzrost IgG we krwi pacjentów w porównaniu z wartościami początkowymi w ramieniu SCIg niż w grupie IVIg (MD = 12,5%; $p < 0,05$). W drugim badaniu RCT poziom IgG był również wyższy w ramieniu SCIg niż IVIg, jednakże autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej. We wszystkich badaniach nierandomizowanych odnotowano wzrost poziomu IgG podczas terapii SCIg w porównaniu z wartościami z okresu, kiedy pacjenci otrzymywali IVIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których pacjentów przełączano w stosunku dawek 1:1,37. Wielkość zmiany była zróżnicowana i wynosiła od 3,5% do 37%.

Dane nt. satysfakcji z terapii i jakości życia raportowano w jednym badaniu nRCT z grupą kontrolną i 8 badaniach typu BAS. W badaniu nRCT 78% uczestników deklaroowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania. Z kolei w badaniach typu BAS odnotowano znamienne wzrost satysfakcji z terapii oraz jakości życia po zamianie terapii prowadzonej w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych na podanie domowe SCIg. W grupie dorosłych obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, witalności, ogólnego poczucia zdrowia oraz percepcji zdrowia. W przypadku dzieci poprawa dotyczyła ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, aktywności rodzinnych, emocjonalnego zaangażowania rodziców oraz ich zaangażowania w aspekcie czasu, jak również ograniczeń w zakresie funkcjonowania emocjonalnego.

W 4 badaniach typu BAS raportowano dane nt. hospitalizacji, które występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCIg. W 1 badaniu RCT oraz w 3 pracach typu BAS analizowano nieobecności w szkole lub w pracy. Nie odnotowano różnic pomiędzy IVIg a SCIg w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, natomiast nieobecności ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SCIg niż IVIg (1 BAS).

Stopień kontroli objawów choroby za co najmniej odpowiedni uznało 90% badanych niezależnie od drogi podania Ig (1 nRCT). Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 7 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Podczas stosowania normalnej ludzkiej immunoglobuliny do podawania dożylnego sporadycznie mogą wystąpić takie objawy niepożądane jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców. Rzadko normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu produktu.

Dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 4 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych (FDA, EMA, MHRA).

Na stronie URPL odnaleziono komunikat skierowany do lekarzy, dotyczący ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vivaglobin (SCIg), w którym znajdują się następujące wskazówki:

- u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, preparat Vivaglobin należy stosować ostrożnie lub rozważyć wdrożenie innej terapii; pacjenci z grupy ryzyka powinni być leczeni preparatem Vivaglobin tylko w sytuacji, gdy jest to absolutnie konieczne,

- preparat nie powinien być podawany dożylnie; ponadto należy zwrócić szczególną uwagę, czy w trakcie podania podskórnego nie nastąpiło uszkodzenie naczyń, ponieważ w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego pacjentowi grozi wstrząs anafilaktyczny lub zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe,
- pacjenci powinni być poinformowani o powyższych zagrożeniach i konieczności konsultacji medycznej w przypadku wystąpienia pierwszych objawów towarzyszących zakrzepicy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Ducruet 2013 <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Kanada	1. IVIg w szpitalu 2. SCIG w domu	Analiza minimalizacji kosztów. Ubezpieczenie społeczne i pacjent.	Koszty całkowite w pierwszym roku: 1. 6 055 CAD 2. 3 578 CAD
Martin 2012 <u>Źródła finansowania:</u> CSL Behring Inc., Canada	Kanada	1. SCIG w domu 2. IVIg w szpitalu	Analiza minimalizacji kosztów. Perspektywa płatn ka publicznego.	Koszty inkrementalne (3 lata): 1. vs 2. -5 736 CAD
Beaute 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Francuskie ministerstwo zdrowia, stowarzyszenie pacjentów z PID, producenci Ig	Francja	1. SCIG w domu 2. IVIg w domu 3. IVIg w szpitalu	Analiza minimalizacji kosztów. Ubezpieczenie społeczne i pacjent.	Koszty całkowite (1 rok): 1. 25 275 euro 2. 19 807 euro 3. 26 880 euro
Membe 2008b <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Kanada	1. IVIg w domu 2. SCIG w domu 3. IVIg w szpitalu	Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa Perspektywa płatn ka publicznego	Koszty całkowite (1 rok): 1. 19 433 CAD 2. 20 065 CAD 3. 21 273 CAD QALY: 1. 0,659 2. 0,675 3. 0,648 ICER: 2. vs 1.: 39 500 CAD 3. vs 1.: zdominowany
Membe 2008a <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Kanada	1. SCIG w domu 2. IVIg w domu 3. IVIg w szpitalu	Analiza minimalizacji kosztów.	Koszty całkowite (dorośli, 1 rok): 1. 21 033 CAD 2. 20 302 CAD 3. 23 038 CAD
Hogy 2005 <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Niemcy	1. SCIG w domu 2. IVIg ambulat.	Analiza minimalizacji kosztów. Perspektywa płatn ka publicznego.	Koszty całkowite (dorośli, 1 rok): 1. 14 893 euro 2. 31 027 euro
Gardulf 1995 <u>Źródła finansowania:</u> Szwedzkie instytucje badawcze/universytety	Szwecja	1. IMIg w szpitalu 2. IVIg w szpitalu 3. SCIG w szpitalu 4. IMIg w domu 5. SCIG w domu	Porównanie kosztów różnych schematów terapeutycznych. Perspektywa płatn ka publicznego.	Średni koszt roczny: 1. 3 204 \$ 2. 14 124 \$ 3. 4 656 \$ 4. 13 224 \$ 5. 3 096 \$

Do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych włączono 7 publikacji odnoszących się do analizowanych technologii medycznych. W przypadku 5 analiz przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W pozostałych dwóch przypadkach przeprowadzono porównanie kosztów różnych schematów terapeutycznych (Gardulf 1995) i analizę kosztów-użyteczności (Membe 2008b). W ramach wyszukiwania

zidentyfikowano również raport kanadyjskiej CADTH (Ho 2008), jednak w momencie przeprowadzania analizy (przez wnioskodawcę oraz Agencję) dostępny był tylko abstrakt (pełny tekst analizy jest poddany recenzji), dlatego zdecydowano się nie przedstawiać jego wyników.

Spośród analiz włączonych do niniejszego raportu, w każdym analizowanym przypadku podawane podskórne immunoglobulin w domu w stosunku do podawania dożylnego w szpitalu wiązało się z oszczędnościami dla płatnika. W dwóch przypadkach (Kanada, Francja) dożylne podawanie immunoglobulin w domu generowało niższe koszty od podskórnego podawania immunoglobulin w domu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) oraz podskórnego (produkt leczniczy Subcuvia) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności.

Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnego roku terapii.

Leczenie PNO za pomocą Ig jest terapią substytucyjną, prowadzoną dożywotnio. W analizie rozpatrzono wyłącznie koszty rocznej terapii, jako że dla każdego kolejnego roku leczenia będą one identyczne. Jedyna różnica występuje w pierwszym roku, kiedy to pacjent musi odbyć szkolenie dotyczące samodzielnego stosowania (w przypadku leczenia SCIg w warunkach domowych) oraz zostać zakwalifikowanym do leczenia. Wyniki analizy przedstawiono zatem osobno dla pierwszego roku terapii i dowolnego kolejnego roku leczenia.

Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego analizy (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania.

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych ani kosztów pośrednich związanych z leczeniem PNO. Zgodnie z wytycznymi AOTM wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej, perspektywa płatnika obejmuje bowiem jedynie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na opiekę zdrowotną, a perspektywa pacjentów zastosowana w tej analizie dotyczy kosztów leków i innych wyrobów medycznych ponoszonych w przypadku współpłacenia.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig,
- koszty monitorowania terapii Ig,
- koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków),

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ich efektywności oraz bezpieczeństwa w aspekcie częstości występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. W związku z tym wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.

Model

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych. Obliczenia wykonano w programie Microsoft Excel.

Tabela 26. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa		
Średnia masa ciała	72,98 kg	Główny Urząd Statystyczny
Roczna liczba podań SCIg	52	Proponowany i aktualny program lekowy Charakterystyka Produktów Leczniczych
Roczna liczba podań IVIg	13	
Dawka Ig na podanie we wlewie w gramach na kilogram masy ciała [g/kg]	0,552	Dawkowanie wyznaczone jako średnia ważona liczebnościami populacji z wszystkich włączonych do analizy klinicznej badań.
Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała [g/kg]	0,138	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt 1 grama Ig podawanego podskórnie w ramach leczenia szpitalnego	312,00	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin</i>
Koszt 1 grama Ig podawanego we wlewie w ramach leczenia szpitalnego	312,00	
Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia Ig (w ramach leczenia szpitalnego lub programu lekowego)	72,10	Niezależnie od drogi podania i formy finansowania preparatów, na podstawie wyceny świadczenia kompleksowego 1-go typu.
Roczny koszt monitorowania terapii Ig (w ramach leczenia szpitalnego lub programu lekowego)	336,48	Niezależnie od drogi podania i formy finansowania preparatów, na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego 2-go typu.
Jednorazowy koszt podania Ig we wlewie w ramach leczenia szpitalnego	260,00	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopodobnych w tym immunoglobulin</i>
Jednorazowy koszt podania Ig podskórnego w ramach leczenia szpitalnego	260,00	

Parametr	Wartość	Źródło
Jednorazowy koszt podania Ig we wlewie w ramach programu lekowego	468,00	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Hospitalizacja związana z wykonaniem programu oraz Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i>
Jednorazowy koszt podania Ig podskórnego w ramach programu lekowego	104,00	Na podstawie wyceny świadczenia <i>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> , w przypadku SCIg podawanego w warunkach domowych koszt naliczany wyłącznie dla pierwszych 6 podań leku
Jednorazowy koszt podania Ig podskórnego w ramach programu lekowego	0,00	Dotyczy wyłącznie SCIg podawanego w warunkach domowych, w przypadku podań leku od 7. włącznie
Całkowity koszt związany z nauką podawania SCIg w warunkach domowych	624,00	Przyjęto koszty odpowiadające wizycie ambulatoryjnej pacjenta w ramach programu lekowego dla pierwszych sześciu podań SCIg w warunkach domowych, natomiast zerowe koszty dla kolejnych podań SCIg.
Analiza wrażliwości		
Średnia masa ciała (scenariusz 1a)	58,38 kg	- 20% względem wartości podstawowej
Średnia masa ciała (scenariusz 1b)	87,57 kg	+ 20% względem wartości podstawowej
Średnia masa ciała (scenariusz 1c)	73,98 kg	+ 1 kg względem wartości podstawowej
Dawka Ig na podanie we wlewie w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2a)	0,400	Wartość minimalna z uwzględnionych badań
Dawka Ig na podanie we wlewie w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2b)	0,610	Wartość maksymalna z uwzględnionych badań
Dawka Ig na podanie we wlewie w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2c)	0,464	Na podstawie badania Ochs 2006
Dawka Ig na podanie we wlewie w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2d)	0,604	Na podstawie badania Thepot 2010
Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2a)	0,098	Wartość minimalna z uwzględnionych badań
Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2b)	0,160	Wartość maksymalna z uwzględnionych badań
Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2c)	0,158	Na podstawie badania Ochs 2006
Dawka Ig na podanie podskórne w gramach na kilogram masy ciała [g/kg] (scenariusz 2d)	0,108	Na podstawie badania Thepot 2010
Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia Ig (scenariusz 3a)	1 418,02	Rozliczenie kwalifikacji na podstawie wyceny świadczenia kompleksowego 3-go typu powiększonej o wykonanie rezonansu magnetycznego na podstawie maksymalnej wyceny tego świadczenia.
Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia Ig (w ramach leczenia szpitalnego lub programu lekowego) (scenariusz 3b)	0,00	Przy założeniu, że koszty kwalifikacji pacjentów zawarte są w ryczałtowej wycenie diagnostyki wykonywanej w ramach programu lekowego
Roczny koszt monitorowania terapii Ig (scenariusz 4a)	1 826,61	Wartość z na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego 3-go typu powiększonej o wykonanie jednego w ciągu roku badania rezonansu magnetycznego na podstawie maksymalnej wyceny tego świadczenia.
Roczny koszt monitorowania terapii Ig (w ramach leczenia szpitalnego lub programu lekowego) (scenariusz 4b)	468,00	Niezależnie od drogi podania i formy finansowania preparatów, na podstawie wyceny świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci</i>

Ograniczenia według wnioskodawcy

1. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.

2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. Z uwagi na wyniki analizy klinicznej, efekty zdrowotne i ewentualne działania niepożądane uznano za pomijalne w niniejszej analizie jako elementy nieróżnicujące.
 3. W analizie nie uwzględniono poprawy jakości życia pacjentów z PNO, stosujących preparaty SCIg w warunkach domowych.
 4. Stosowane dawki preparatów określono na podstawie badań klinicznych. Badania te zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od tego uwzględnionego w analizie.
 5. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najpewniej wpływu na wyniki analizy.
 6. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie związane z wydatkami płatnika na porównywane interwencje, podanie leków, edukację pacjentów rozpoczynających terapię domową SCIg, działania niepożądane, kwalifikację i monitorowanie terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie, nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.
 7. Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu dorosłych z PNO.
 8. Koszt przeprowadzenia badań diagnostycznych oszacowano przy założeniu dla wszystkich badań diagnostycznych zasad rozliczeń analogicznych, jak ma to miejsce w przypadku świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
 9. Koszt punktu NFZ oszacowano jako średnią wartość punktu z kontraktów zawartych na 2013 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach świadczeń w zakresie immunologii ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.
 10. Nie odnaleziono danych dotyczących badań wykonywanych w ramach diagnostyki w trakcie terapii Ig w ramach leczenia szpitalnego. W analizie przyjęto założenie, że takie same badania, jak uwzględnione w projekcie programu lekowego, wykonywane są również przed rozpoczęciem terapii finansowanej w ramach leczenia szpitalnego.
 11. Nie odnaleziono zaleceń dotyczących wykonywania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego u pacjentów z PNO, w związku z tym w analizie podstawowej przyjęto koszt kwalifikacji pacjenta uzyskany przy założeniu braku wykonywania u pacjenta tego badania.
- (Komentarz analityka: W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3a) uwzględniono koszty wykonania rezonansu magnetycznego na podstawie maksymalnej wyceny tego świadczenia)
12. W analizie nie uwzględniono wzrostu produktywności pacjentów dorosłych stosujących terapię Ig z zastosowaniem preparatów SCIg w warunkach domowych.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
decyzyjnego?		
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)
 ** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano odpowiednie zakresy zmienności. W analizie wrażliwości (deterministycznej jednokierunkowej) przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują względną stabilność wyników. Największą wrażliwość model wykazał w przypadku zmiany parametrów odnoszących się do masy ciała pacjentów, które wpływają na dawkowanie immunoglobulin.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniając zmiany parametrów odnoszących się do masy ciała pacjentów, dawkowania immunoglobulin, kosztów kwalifikacji, kosztów monitorowania [REDACTED]. Tabela 38 przedstawia wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.

Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (wartość domyślna)	Wartość w analizie wrażliwości
1a	Masa ciała pacjentów (72,98 kg)	58,38 kg
1b		87,57 kg
1c		Zmiana o 1 kg
2a	Dawkowanie (SCIg – 0,138 g/kg; IVIg – 0,552 g/kg)	SCIg – 0,098 g/kg IVIg – 0,400 g/kg
2b		SCIg – 0,160 g/kg IVIg – 0,610 g/kg
2c		SCIg – 0,158 g/kg IVIg – 0,464 g/kg
2d		SCIg – 0,108 g/kg IVIg – 0,604 g/kg
3a	Koszty kwalifikacji (72,10 zł)	1 418,02 zł
3b		0,00 zł
4a	Koszty monitorowania (336,48 zł)	1 826,61 zł
4b		468,00 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Komentarz analityka

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu. W związku z powyższym zdaniem Agencji zachodzą okoliczności art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji. Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji cena 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.

W przypadku finansowania leczenia w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów cena leku nie wpływa na wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z uwagi na charakter finansowania świadczenia. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin zostało wycenione na 6 pkt, co przy wartości 52 PLN za punkt daje 312 PLN, niezależnie od tego jaki rodzaj preparatu zostanie użyty. Ewentualna kalkulacja urzędowej ceny leku, przy której koszt stosowania wnioskowanego do objęcia refundacją leku nie byłby wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów uzyskania, nie zależy od ceny leku, a jedynie od wyceny punktowej, która jest taka sama dla wszystkich preparatów. Cenę progową przy takiej interpretacji przepisów została przedstawiona przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż w ramach leczenia szpitalnego dostępne są preparaty immunoglobuliny ludzkiej innych producentów niż wnioskodawca, m.in. takie, których cena za gram substancji jest niższa od proponowanej w ramach niniejszego wniosku.

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przygotowali obliczenia teoretycznej ceny progowej dla wnioskowanych preparatów (w 1 roku terapii) przy założeniu, że cena leku wpływa na koszty refundacji leczenia pacjentów (koszty leku rozliczane są na podstawie jego ceny a nie wyceny punktowej NFZ). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń: cenę progową za opakowanie oraz różnicę między obliczoną ceną progową i proponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto leku.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) oraz podskórnego (produkt leczniczy Subcuvia) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności.

Analizowana populacja objęła pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig, koszty monitorowania terapii Ig, koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków), [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin podawanych w formie dożylniej (produkty lecznicze: Kiovig i Gammagard S/D, IVIg) oraz podskórnej (produkt leczniczy Subcuvia, SCIg) u dorosłych z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii tego typu.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji dziecięcej z PNO oraz oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego dla populacji dziecięcej (pacjenci poniżej 18 r.ż.) i generalnej (dzieci i dorośli). Ze względu na fakt, iż wnioskowany program leczniczy dotyczy tylko dorosłych pacjentów, w niniejszej analizie nie przedstawiono tych oszacowań. Szczegółowe wyniki dla populacji dzieci oraz populacji dzieci i dorosłych łącznie przedstawione zostały w analizie wnioskodawcy.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności, którzy wymagają leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin. Według założeń wnioskodawcy oszacowanie liczebności populacji docelowej (populacji dorosłych z PNO w latach 2015–2016) przeprowadzono w trzech następujących krokach: oszacowanie liczebności pacjentów z PNO w Polsce, oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z PNO w Polsce, oszacowanie liczby pacjentów, u których stosowane będzie leczenie substytucyjne z wykorzystaniem Ig.

Liczbę pacjentów z PNO w Polsce w latach 2015–2016 określono na podstawie danych z polskiego rejestru pacjentów z PNO. W celu wyznaczenia liczby żyjących pacjentów z PNO w Polsce w kolejnych latach analizy skorzystano z danych zgromadzonych w tym zakresie w rejestrze Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID). Następnie również na podstawie danych z ESID oszacowano odsetek dorosłych wśród pacjentów z PNO w Polsce oraz liczbę dorosłych z PNO leczonych za pomocą Ig.

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W populacji docelowej przedmiotowe immunoglobuliny miałyby być finansowane w ramach programu lekowego. Z uwagi na fakt, iż leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego oraz w leczeniu szpitalnym są bezpłatne dla pacjentów, wydatki w obu perspektywach są jednakowe.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego przy założeniu, że leczenie substytucyjne z wykorzystaniem immunoglobulin w populacji docelowej analizy będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2015 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący (aktualny) - finansowanie immunoglobulin w populacji dorosłych odbywa się w ramach leczenia szpitalnego (nie obejmuje leczenia z zastosowaniem SCIg w warunkach domowych)
- scenariusz nowy (prognozowany) - dorośli z PNO leczeni będą w ramach zaproponowanego przez wnioskodawcę lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych”, który zakłada możliwość podania Ig zarówno w warunkach szpitalnych (IVIg), jak i domowych (SCIg).

W analizie wnioskodawcy oszacowano i porównano wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. finansowania immunoglobulin w populacji dorosłych w ramach leczenia szpitalnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku zmiany formy finansowania immunoglobulin w leczeniu PNO w tej populacji (scenariusz nowy). W szczególności w oszacowaniach uwzględniono objęcie refundacją w populacji z zastosowaniem SCIg w warunkach domowych.

Obecnie, Ig dla populacji dorosłych pacjentów dostępne są w leczeniu szpitalnym i finansowane są w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (kod produktu 5.53.01.0001401), którego wycenę reguluje Zarządzenie Prezesa NFZ; w przypadku dzieci - w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” i finansowane są w ramach grup limitowych: 1066.0 – Immunoglobulinum humanum oraz 1066.1 – Immunoglobulinum humanum subcutaneum.

Udziały w rynku poszczególnych Ig oparto o dane z komunikatów DGL opublikowanych na stronie NFZ dla okresu od stycznia do września 2013 roku na temat liczby zużytych opakowań poszczególnych Ig w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że u chorych we wnioskowanym wskazaniu odsetek pacjentów stosujących IVIg wynosi odpowiednio [redacted]. W scenariuszu prognozowanym udział w rynku poszczególnych schematów oszacowano na: [redacted] oraz [redacted].

Z uwagi na niepewność oszacowań, wynikającą w głównej mierze z uwzględnienia w populacji dorosłych z PNO wartości udziałów IVIg i SCIg oszacowanych na podstawie danych z programu lekowego dla dzieci, w analizie wrażliwości wnioskodawcy uwzględniono alternatywne wartości analizowanych parametrów w populacji dorosłych.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące źródła kosztów:

- koszty kwalifikacji
- koszty leków
- koszty podania
- koszty monitorowania

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. W związku z tym, pominięto koszty bezpośrednio niemedyczne oraz koszty pośrednie. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Koszty edukacji pacjentów zawarto kosztach podania leku.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizy wrażliwości zakładającą zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność pacjentów z PNO w Polsce
 - A1 – oszacowanie liczebności populacji docelowej przy braku uwzględnienia śmiertelności.
 - A2 - oszacowanie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem populacji docelowej o jednego pacjenta.
- wariant B: odsetek pacjentów leczonych za pomocą Ig,
 - B1 - prognoza dla roku 2016 na podstawie danych z rejestru ESID dla lat 2006-2013.
- wariant C: odsetek dorosłych z PNO leczonych za pomocą IVIg oraz SCIg,
 - C1 - pełne rozpowszechnienie SCIg w populacji dorosłych.
- wariant D: udział poszczególnych preparatów IVIg i SCIg w populacji dorosłych,
 - D1 - równe udziały preparatów w łącznym zużyciu Ig o tej samej formie podania (odpowiednio dla IVIg i SCIg) w populacji dorosłych.
- wariant E: dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta,

- E1 - wartość minimalna na podstawie danych z badań klinicznych,
- E2 - wartość maksymalna na podstawie danych z badań klinicznych,
- E3 - wartość na podstawie badania Ochs 2006,
- E4 - wartość na podstawie badania Thepot 2010
- wariant F: średnia masa ciała pacjentów z PNO,
 - F1 - oszacowanie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem średniej masy ciała pacjenta o 1 kg.
 - F2 - wartość minimalna,
 - F3 - wartość maksymalna.
- wariant G: koszty kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem Ig,
 - G1 - wartość wyznaczona przy założeniu, że koszty kwalifikacji pacjentów zawarte są w ryczałtowej wycenie diagnostyki wykonywanej w ramach programu,
 - G2 - rozliczenie kwalifikacji na podstawie wyceny świadczenia kompleksowego 3-go typu powiększonej o wykonanie rezonansu magnetycznego na podstawie maksymalnej wyceny tego świadczenia kosztochłonnego.
- wariant H: koszty monitorowania pacjentów leczonych Ig.
 - H1 - wartość z na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego 3-go typu powiększonej o wykonanie jednego w ciągu roku badania rezonansu magnetycznego na podstawie maksymalnej wyceny tego świadczenia kosztochłonnego.
 - H2 - wartość wyznaczona na podstawie wyceny świadczenia Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci.

[Redacted]

[Redacted]

Na podstawie rezultatów analizy wrażliwości wyznaczono parametry, które miały największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Powyższe parametry posłużyły następnie do określenia wariantów skrajnych analizy (wariant minimalny oraz maksymalny). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Wariant	Wartość	
Populacja		
Rok	2015	2016
Analiza podstawowa	■	■
Wariant A1	■	■
Wariant A2	■	
Wariant B1	■	■
Odsetek pacjentów stosujących SCIg		
Analiza podstawowa	■	■
Scenariusz prognozowany – wariant C1	■	■
Udział poszczególnych preparatów IVIg i SCIg w populacji dorosłych		
Analiza podstawowa	■	
Wariant D1	■	
Wielkości pojedynczej dawki Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta dla IVIg i SCIg [g/m.c/podanie]		
	■	■
Wariant E1	■	■
Wariant E2	■	■
Wariant E3	■	■
Wariant E4	■	■
Średnia masa ciała pacjentów z PNO		
	■	
Analiza podstawowa	■	

Wariant	Wartość
Wariant F1	
Wariant F2	
Wariant F3	
Koszty związane z leczeniem pacjentów - koszt jednorazowy	
Analiza podstawowa	
Wariant G1	
Wariant G2	
Koszt monitorowania terapii – koszt roczny	
Analiza podstawowa	
Wariant H1	
Wariant H2	
Koszt zestawu do podania SCIg	
Analiza podstawowa	
Wariant I1	

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił następujące ograniczenia podtrzymane przez AOTM:

- Liczbę pacjentów z PNO w Polsce oszacowano w analizie BIA na podstawie danych z polskiego rejestru PNO oraz danych dotyczących Polski z europejskiego rejestru ESID. Dane z obu źródeł są niekompletne i dotyczą skumulowanej liczby pacjentów, tzn. z uwzględnieniem pacjentów zarejestrowanych w poprzednich latach, którzy w kolejnych latach umarli. Wyniki oszacowań przeprowadzonych przy uwzględnieniu stałego prawdopodobieństwa zgonu oraz równomiernego włączania pacjentów do rejestru w kolejnych latach, mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczebności pacjentów z PNO w Polsce.
- Wartości odsetka dorosłych z PNO oraz odsetka pacjentów z PNO leczonych za pomocą Ig oszacowano w analizie BIA na podstawie danych z europejskiego rejestru ESID, w którym - obok danych dla Polski - dostępne były dane dotyczące innych państw europejskich. Uwzględnione w obliczeniach dane zagraniczne mogą odbiegać od wartości właściwych dla warunków polskich.
- Podawanie podskórne Ig odbywa się częściej niż podawanie Ig we wlewach dożylnych (SCIg podawane są raz w tygodniu, zaś IVIg raz w miesiącu). W związku z tym w analizie przyjęto, że podawanie SCIg w ramach leczenia szpitalnego byłoby nieuzasadnione ekonomicznie oraz organizacyjnie, a zatem nie jest praktykowane. W rzeczywistości u części pacjentów z PNO w ramach leczenia szpitalnego może być stosowana terapia za pomocą SCIg.
- Wartości odsetka pacjentów leczonych za pomocą SCIg oraz udziałów poszczególnych preparatów IVIg i SCIg w leczeniu PNO, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Ig w ramach programu lekowego w populacji docelowej analizy, oszacowano na podstawie danych dotyczących zużycia tych leków w ramach programu lekowego dla dzieci. Tym samym założono, że wartości tych parametrów w populacji dorosłych i dzieci z PNO są równe. W rzeczywistości założenie to nie musi być spełnione.
- W analizie BIA założono, że pacjenci, u których podjęto terapię substytucyjną z zastosowaniem Ig, leczeni są nieprzerwanie do końca życia. W rzeczywistości wiele spośród niedoborów odporności można wyleczyć lub zmniejszyć ich negatywne skutki oraz w konsekwencji przerwać leczenie substytucyjne.
- Wielkość dawki Ig u pacjentów w populacji docelowej analizy ustalana jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi, wyników badań diagnostycznych oraz stanu klinicznego pacjenta. W obliczeniach analizy BIA uwzględniono dane dotyczące średniej wielkości dawki Ig zastosowanej w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Rzeczywista wielkość dawki Ig stosowana w populacji docelowej analizy może być odmienna od uwzględnionej w analizie.
- Masa ciała u pacjentów z PNO oszacowana została w analizie BIA na podstawie danych o średniej masie ciała w populacji ogólnej w Polsce w wyróżnionych grupach wiekowych. Uzyskana wielkość obciążona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych wykorzystanych do uśrednienia. Ponadto w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z PNO nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęte założenie może nie być spełnione.

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z terapią za pomocą Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem Ig oraz kosztów niemedycznych.
- Dane dotyczące kosztów w analizie BIA przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są też ograniczeniami niniejszej analizy.



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności, którzy wymagają leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin. Pismem znak AOTM-RK-4351-3(13)/KG/2014 zwrócono się do NFZ z pytaniem o dane dotyczące populacji pacjentów oraz kosztów stosowania Ig. Oszacowania populacji docelowej wnioskodawcy są spójne z danymi nadesłanymi przez NFZ.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	2-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W obliczeniach analizy wnioskodawcy wykorzystano dane z komunikatów DGL raportowane dla okresu styczeń-wrzesień 2013 roku w zakresie zużycia Ig w PNO. Dane wskazują liczbę opakowań poszczególnych preparatów Ig wykorzystanych w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. Przyjęto założenie, iż te wartości w populacji dorosłych i dzieci z PNO są równe. Założenie to nie musi być spełnione.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	ND	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Liczba pacjentów z PNO w Polsce (dorośli i dzieci)*: Rok 1 (2015): [] Rok 2 (2016): []
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Liczba pacjentów z PNO (dorośli): Rok 1 (2015): [] Rok 2 (2016): [] (populacja oszacowana zgodnie z proponowanym programem lekowym)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Oceniana technologia u pacjentów dorosłych jest stosowana w obrębie świadczenia <i>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin</i> Liczba dorosłych pacjentów otrzymujących Ig w ramach leczenia szpitalnego [] Oszacowanie obejmuje wszystkich dorosłych pacjentów leczonych przetoczeniami Ig ze wskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktów leczniczych (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”), Wskazania te dotyczą, oprócz PNO, innych wskazań rejestracyjnych Ig.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Populacja dorosłych pacjentów z PNO wymagających terapii substytucyjnej za pomocą Ig (zgodnie z proponowanym programem lekowym): Rok 1 (2015): [] Rok 2 (2016): [] Oceniana technologia będzie nadal stosowana w obrębie świadczenia szpitalnego <i>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin</i> .
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Populacja dorosłych pacjentów z PNO wymagających terapii substytucyjnej za pomocą Ig (populacja docelowa, z proponowanym programem lekowym)^: Rok 1 (2015): [] Rok 2 (2016): []
*dane na podstawie polskiego rejestru pacjentów z PNO []	
^ oszacowanie na podstawie danych z europejskiego rejestru ESID	

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (koszty (zł) zaokrąglono do mln)

Koszty	2015	2016
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Dorośli - łącznie	[]	[]
Koszty kwalifikacji	[]	[]
Koszty substancji	[]	[]
IVIg	[]	[]
Gammagard S/D	[]	[]

Koszty	2015	2016
Kiovig		
Flebogamma DIF		
Ig VENA		
Octagam		
Octagam 10%		
Privigen		
Sandoglobulin P		
SClg		
Koszty podania		
Koszty monitorowania		
Koszty zestawu do podania SClg		



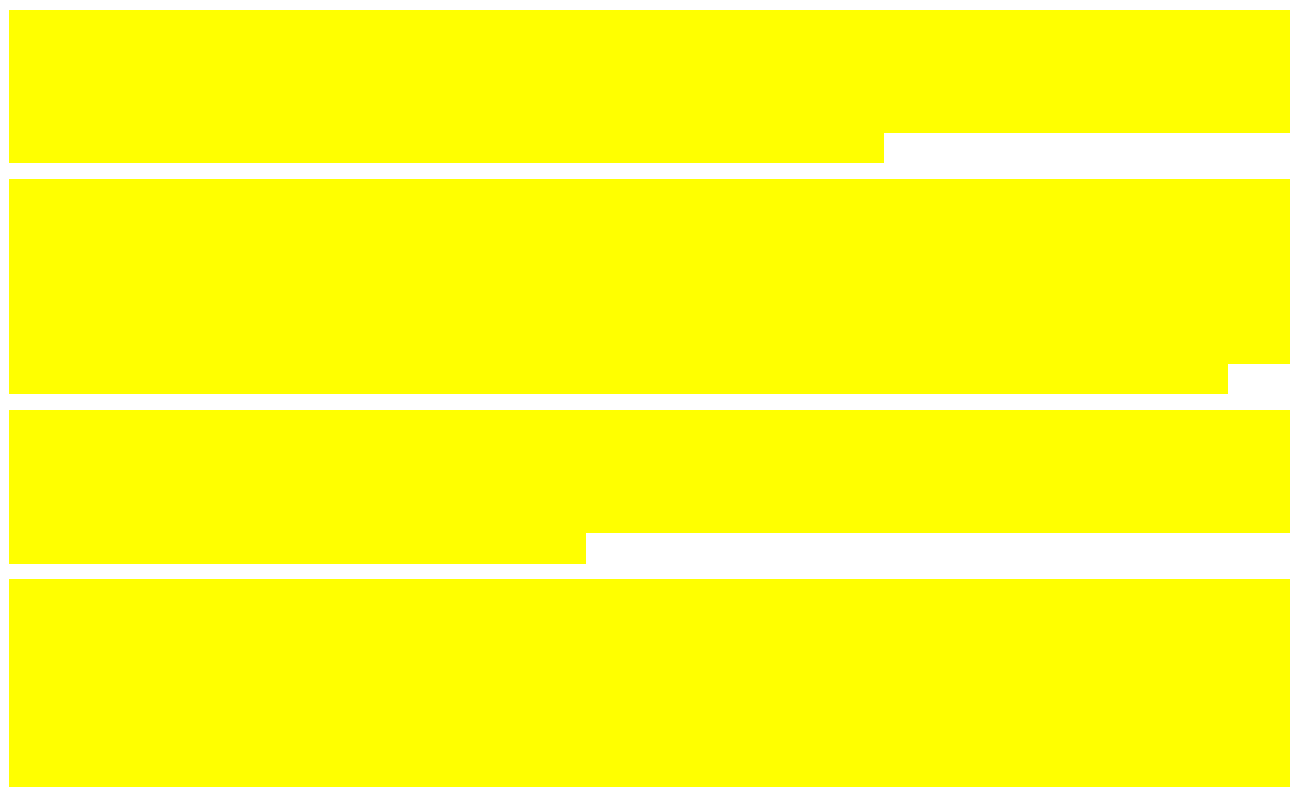
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (koszty (zł) zaokrąglono do mln).

Koszty	2015	2016
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Dorośli		
Koszty kwalifikacji		
Koszty substancji		
IVlg		
Gammagard S/D		
Kiovig		
Flebogamma DIF		
Ig VENA		
Octagam		
Octagam 10%		
Privigen		
Sandoglobulin P		
SClg		
Subcuvia		
Gammanorm		
Hizentra		
Vivaglobin		
Koszty podania		
Koszty monitorowania		
Koszty zestawu do podania SClg		



Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	2015	2016
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Dorośli – koszty łącznie		
	Koszty kwalifikacji		
	Koszty substancji		
	IVIg		
	Gammagard S/D		
	Kiovig		
	Flebogamma DIF		
	Ig VENA		
	Octagam		
	Octagam 10%		
	Privigen		
	Sandoglobulin P		
	SCIg		
	Subcuvia		
	Gammanorm		
	Hizentra		
	Vivaglobin		
	Koszty podania		
	Koszty monitorowania		
Koszty zestawu do podania SCIg			



Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45. Inkrementalne wydatki płatnika w populacji dorosłych [mln zł] – analiza wrażliwości.

Wariant	Koszty IG		Gammagard S/D, Kiovig		Subcuvia		Wydatki całkowite	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Analiza podstawowa								
Wariant A1 (maksymalny)								

Wariant	Koszty IG		Gammagard S/D, Kiovig		Subcuvia		Wydatki całkowite	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Wariant A2								
Wariant B1								
Wariant C1								
Wariant D1								
Wariant E1 (minimalny)								
Wariant E2								
Wariant E3								
Wariant E4								
Wariant F1								
Wariant F2								
Wariant F3								
Wariant G1								
Wariant G2								
Wariant H1								
Wariant H2								
Wariant I1								

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin podawanych w formie dożylniej (produkty lecznicze: Kiovig i Gammagard S/D, IVIg) oraz podskórnej (produkt leczniczy Subcuvia, SCIg) u dorosłych z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii tego typu. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z punktu widzenia płatnika publicznego.

[Redacted text block]

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, przedstawiający koszty ponoszone przez płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z PNO w ramach leczenia szpitalnego oraz scenariusza nowego, w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją w ramach programu lekowego. Wpływ na wielkość wydatków płatnika publicznego wyznaczony został, jako różnica pomiędzy scenariuszami „nowym” i „istniejącym”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach włączenia do programu nie zdefiniowano wieku pacjentów.

W treści działu dotyczącego schematu dawkowania leków w programie uzasadnione wydaje się dodanie w punkcie 2. Sposób podania dopisku: „zgodnie z ChPL”.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej w pierwotnych niedoborach odporności, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Przeprowadzono również przeszukanie aktualnych rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej w pierwotnych niedoborach odporności, w bazach instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w różnych krajach.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Żadne z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnoszą się bezpośrednio do konkretnego produktu leczniczego, a ogólnie do immunoglobuliny ludzkiej normalnej. Rekomendacje uznają aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. Interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu zawiera Tabela 12.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje MASC 2012 oraz HAS 2007-2013 dotyczące finansowania ze środków publicznych terapii zastępczej immunoglobulinami u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Mała liczba rekomendacji finansowych może wynikać ze sposobu finansowania terapii, tzn. w niektórych krajach podobnie jak w Polsce odbywać się może ona w ramach leczenia szpitalnego. Rekomendacja MASC odnosi się do immunoglobulin podawanych podskórnie ogólnie, bez wskazania konkretnego producenta preparatu. Rekomendacje HAS odnoszą się do konkretnych produktów leczniczych, z których jeden – Subcuvia jest przedmiotem niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Medical Services Advisory Committee, Australia; MSAC 2012	Immunoglobuliny w podaniu podskórnym	MASC potwierdza iż terapia zastępcza immunoglobulinami jest przyjętą formą terapii pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Podanie podskórne immunoglobulin jest przyjętą formą terapii za granicą, a ok. 1/3 formułacji domięśniowych podawana jest podskórnie. MASC potwierdza iż głównym komparatorem dla podania podskórnego jest podanie dożylnie, oraz że podanie podskórne zastąpi podanie domięśniowe.
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja (HAS 2006, HAS 2007, HAS 2009, HAS 2010, HAS 2011, HAS 2013)	Immunoglobuliny w pierwotnych niedoborach odporności	Pozytywna rekomendacja dla następujących technologii medycznych zawierających immunoglobulinę ludzką normalną: Nanogam 50 mg/mL, solution for infusion (HAS 2006): Glass vial 20 mL (CIP: 566 119-5); Glass vial 50 mL (CIP: 566 120-3); Glass vial 100 mL (CIP: 566 122-6); Glass vial 200 mL (CIP: 566 123-2); Glass vial 400 mL (CIP: 566 124-9) OCTAGAM 50 mg/ml, solution for infusion (HAS 2011): 20 ml vial (CIP code: 562 114 9); 50 ml vial (CIP code: 562 058 1); 100 ml vial (CIP code: 562 059 8); 120 ml vial (CIP code: 565 788 0); 200 ml vial (CIP code: 562 060 6); 500 ml vial (CIP code: 571 123 7) OCTAGAM 100 mg/ml, solution for infusion (HAS 2011): 20 ml glass vial (CIP code: 576 182 1); 50 ml glass vial (CIP code: 576 183 8); 100 ml glass vial (CIP code: 576 184 4); 200 ml glass vial (CIP code: 576 185 0) TEGELINE 50 mg/ml, powder and solvent for solution for infusion (HAS 2007): Box of 1 10 ml glass vial containing 0.5g of Ig (CIP: 559 895.3); Box of 1 50 ml glass vial containing 2.5g of Ig (CIP: 559 897.6); Box of 1 100 ml glass vial containing 5 g of Ig (CIP: 559 898.2); Box of 1 200 ml glass vial containing 10 g of Ig (CIP: 559 899.9) PRIVIGEN 100 mg/ml, solution for infusion (HAS 2013): B/1 glass vials of 25 ml (CIP: 34009 575 62342); B/1 glass vials of 50 ml (CIP: 34009 57279073); B/1 glass vials of 100 ml (CIP: 34009 57279134); B/1 glass vials of 200 ml (CIP: 34009 57279363) TEGELINE 50 mg/ml, powder and solvent for solution for infusion (HAS 2010): Vial containing 0.5 g of powder and vial containing 10 ml of solvent plus transfer device and needles (CIP: 559 895-3); Vial containing 2.5 g of powder and vial containing 50 ml of solvent plus transfer device and needles (CIP: 559 897-6); Vial containing 5 g of powder and vial containing 100 ml of solvent plus transfer device and needles (CIP: 559 898-2); Vial containing 10 g of powder and vial containing 200 ml of solvent plus transfer device and needles (CIP: 559 899-9) SUBCUVIA 160 g/l solution for injection (HAS 2009): 5 ml glass vial (CIP: 566 107-7); 20 x 5 ml glass vials (CIP: 566 108-3); 10 ml glass vial (CIP: 566 110-8); 20 x 10 ml glass vials (CIP: 566 111-4)

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące immunoglobuliny ludzkiej normalnej w pierwotnych niedoborach odporności - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Niemcy	AWMF 2012	+			
	Kanada	CBS 2010	+			
	Wielka Brytania	UK-PIN 2009	+			
	Azja	APIIEG 2009	+			
	USA	Bonilla 2005	+			
Rekomendacje refundacyjne	Australia	MSAC 2012	+			Dotyczy immunoglobulin w podaniu podskórnym bez wskazywania konkretnych preparatów
	Francja	HAS 2006, HAS 2007, HAS 2009, HAS 2010, HAS 2011, HAS 2013	+			Pozytywne rekomendacje dla wielu technologii medycznych zawierających immunoglobulinę ludzką normalną, w tym dla preparatu Subcuvia (brak decyzji dla Gammagrad i Kiovig)

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Waga	Wiek
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					
71					
72					
73					
74					
75					
76					
77					
78					
79					
80					
81					
82					
83					
84					
85					
86					
87					
88					
89					
90					
91					
92					
93					
94					
95					
96					
97					
98					
99					
100					

№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Waga	Wiek
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					
71					
72					
73					
74					
75					
76					
77					
78					
79					
80					
81					
82					
83					
84					
85					
86					
87					
88					
89					
90					
91					
92					
93					
94					
95					
96					
97					
98					
99					
100					

11. Opinie ekspertów

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania przedmiotowych technologii medycznych w pierwotnych niedoborach odporności w ramach świadczeń gwarantowanych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. med. Maciej Siedlar, Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej [zadeklarowa no konflikt interesów]	Stosowanie preparatów ludzkiej immunoglobuliny w formie wlewów dożylnych lub infuzji podskórnych jest jedyną formą wieloletniej, skutecznej terapii w określonych pierwotnych niedoborach odporności u osób dorosłych. Brak skutecznej alternatywnej, przewlekłej formy terapii w tego typu schorzeniach.	Brak przeciwwskazań.	Aczkolwiek preparaty ludzkiej immunoglobuliny uzyskiwane z osocza zdrowych dawców są relatywnie drogie, to jednak ich zastosowanie jest jedyną drogą uniknięcia: i) wielokrotnych hospitalizacji, antybiotykoterapii i innych koniecznych standardowych (acz mało skutecznych, bądź nieskutecznych) form leczenia pacjentów z wybranymi pierwotnymi niedoborami odporności, u których nie stosowano by tej formy leczenia, ii) odległych powikłań, nieuchronnie zagrażających życiu pacjentów z określonymi pierwotnymi niedoborami odporności. Per saldo, terapia ta jest, w globalnym ujęciu, tańsza dla płatnika, niż koszty leczenia, jakie musiałby ponosić, bez wdrożenia leczenia substytucyjnego preparatami immunoglobulinowymi, nie mówiąc o kosztach społecznych braku wdrożenia leczenia substytucyjnego. Analizy farmakoekonomiczne przesyłam w załączeniu
Dr n.med. Krzysztof Suchnicki, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej [brak konfliktu interesów]	Preparaty Kiovig, Gammagard, Subcuvia są od wielu lat stosowane w klinice niedoborów odporności z dobrym skutkiem. Jest to jedyny sposób poprawienia stanu zdrowia pacjentów z PNO.	Brak przeciwwskazań.	Technologia powinna być finansowana choć rynek nie powinien być zdominowany przez jednego producenta. Leczenie immunoglobulinami jest powszechnie stosowane i akceptowane oraz uważane za jedyną formę leczenia pacjentów. Nie każdy pacjent tak samo dobrze dopowiada na jeden typ preparatu. Konieczne jest więc zapewnienie dostępu (finansowania) do preparatów różnych producentów (immunoglobuliny nie są produktem identycznym w każdej partii produktowej)

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2014 r. miesiąca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20662-25/KWA/14 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol., a 10 ml, kod EAN: 5909990425143; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 25 ml, kod EAN: 5909990425150; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol., a 50 ml, kod EAN: 5909990425167; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 100 ml, kod EAN: 5909990425174; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol., a 200 ml, kod EAN: 5909990425181; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol., a 300 ml, kod EAN: 5909990782208; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216; Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml, kod EAN: 5909990420490 w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych.

Problem zdrowotny

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Spowodowane są one wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy.

Wśród PNO najliczniejszą grupę stanowią schorzenia wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin, klasyfikowane najczęściej jako:

- zaburzenia związane z upośledzeniem funkcjonowania limfocytów B, określane w literaturze również, jako pierwotne niedobory przeciwciał,
- zaburzenia mieszane, związane z upośledzeniem funkcjonowania obu rodzajów limfocytów, które można podzielić na zaburzenia:
 - o typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
 - o typu (T-B-) – niedobór obu rodzajów limfocytów.

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. 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.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowym wskazaniu w ramach terapii substytucyjnej stosowane są preparaty immunoglobuliny ludzkiej, finansowane w przypadku dzieci w ramach programu lekowego (B.17 – załączony) oraz w przypadku dorosłych w leczeniu szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Zarówno dożylnie, jak i podskórne podanie Ig zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się także akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Aktualnie dostępne dowody naukowe dla porównania SCIg vs IVIg charakteryzują się ograniczeniami metodologicznymi i nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Niewątpliwą zaletą SCIg jest możliwość podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych, co wiąże się ze wzrostem ich satysfakcji z leczenia oraz poprawą jakości życia.

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, z których 2 uznać można z przeglądy niezależne, tj. finansowane ze środków publicznych (Abolhassani 2012, Ho 2008). W żadnym z przeglądów, również w przeglądzie Lingman-Famme 2013 (jeden z autorów zgłosił konflikt interesów: A. Fasth jest członkiem Rady Doradczej Baxter International, a wcześniej był członkiem Rady Doradczej CSL Behring Nordic Region) nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń obniżających wiarygodność przeglądu; przegląd Abolhassani 2012 odnosi się łącznie do badań u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. Wnioski dwóch przeglądów (Abolhassani 2012 i Lingman-Famme 2013) są ze sobą spójne: podanie podskórne immunoglobulin uznaje się za skuteczne i bezpieczne oraz co najmniej nie gorsze do podania dożylnego i powinno być ono rozważane ze względów klinicznych oraz ekonomicznych. Przegląd Ho 2008 wskazuje iż SCIg nie może być rozważane jako alternatywa dla IVIg, zalecane jest jedynie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do IVIg, lub w przypadku pacjentów preferujących leczenie domowe ze względu na ograniczone dane kliniczne. Należy jednak zauważyć iż ten przegląd jest najstarszym z odnalezionych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 prospektywne badania pierwotne badań z randomizacją, oraz 13 badań prospektywnych bez randomizacji i 3 badania retrospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobulin w podaniu dożylnym vs w podaniu podskórnym. Ze względu na specyfikę odnalezionych badań (w przypadku badań RCT – badania skrzyżowane nieraportujące danych sprzed skrzyżowania, w przypadku badań nRCT – przewaga badań typu „przed-po” (BAS)) wnioskodawca nie przeprowadził własnej analizy statystycznej, lecz ograniczył się do zaprezentowania wyników analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów odnalezionych badań klinicznych. Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową danych. Postępowanie takie jest zgodne z opinią Agencji, że heterogeniczność włączonych badań nie pozwala na przeprowadzenie analizy ilościowej danych.

Dane nt. ciężkich infekcji bakteryjnych dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w 2 badaniach RCT oraz w 5 badaniach typu BAS. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SCIg, jak i IVIg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA oraz FDA cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. W odniesieniu do infekcji ogółem wyniki badań RCT były niejednoznaczne, natomiast w większości badań nierandomizowanych częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg.

Dane nt. poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki Ig dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w 2 badaniach RCT, w których stosowano ekwiwalentne dawki Ig (1:1) oraz w 13 badaniach typu BAS, w których stosunek dawek Ig wynosił 1:1 lub 1:1,37. W jednym badaniu RCT wykazano istotnie statystycznie większy wzrost IgG we krwi pacjentów w porównaniu z wartościami początkowymi w ramieniu SCIg niż w grupie IVIg (MD = 12,5%; p < 0,05). W drugim badaniu RCT poziom IgG był również wyższy w

ramieniu SCIg niż IVIg, jednakże autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej. We wszystkich badaniach nierandomizowanych odnotowano wzrost poziomu IgG podczas terapii SCIg w porównaniu z wartościami z okresu, kiedy pacjenci otrzymywali IVIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których pacjentów przełączano w stosunku dawek 1:1,37. Wielkość zmiany była zróżnicowana i wynosiła od 3,5% do 37%.

Dane nt. satysfakcji z terapii i jakości życia raportowano w jednym badaniu nRCT z grupą kontrolną i 8 badaniach typu BAS. W badaniu nRCT 78% uczestników deklaroowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania. Z kolei w badaniach typu BAS odnotowano znamienne wzrost satysfakcji z terapii oraz jakości życia po zamianie terapii prowadzonej w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych na podanie domowe SCIg. W grupie dorosłych obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, witalności, ogólnego poczucia zdrowia oraz percepcji zdrowia. W przypadku dzieci poprawa dotyczyła ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, aktywności rodzinnych, emocjonalnego zaangażowania rodziców oraz ich zaangażowania w aspekcie czasu, jak również ograniczeń w zakresie funkcjonowania emocjonalnego.

W 4 badaniach typu BAS raportowano dane nt. hospitalizacji, które występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCIg. W 1 badaniu RCT oraz w 3 pracach typu BAS analizowano nieobecności w szkole lub w pracy. Nie odnotowano różnic pomiędzy IVIg a SCIg w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, natomiast nieobecności ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SCIg niż IVIg (1 BAS).

Stopień kontroli objawów choroby za co najmniej odpowiedni uznało 90% badanych niezależnie od drogi podania Ig (1 nRCT). Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 7 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Podczas stosowania normalnej ludzkiej immunoglobuliny do podawania dożylnego sporadycznie mogą wystąpić takie objawy niepożądane jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców. Rzadko normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu produktu.

Dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 4 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych (FDA, EMA, MHRA).

Na stronie URPL odnaleziono komunikat skierowany do lekarzy, dotyczący ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vivaglobin (SCIg), w którym znajdują się następujące wskazówki:

- u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, preparat Vivaglobin należy stosować ostrożnie lub rozważyć wdrożenie innej terapii; pacjenci z grupy ryzyka powinni być leczeni preparatem Vivaglobin tylko w sytuacji, gdy jest to absolutnie konieczne,
- preparat nie powinien być podawany dożylnie; ponadto należy zwrócić szczególną uwagę, czy w trakcie podania podskórnego nie nastąpiło uszkodzenie naczyń, ponieważ w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego pacjentowi grozi wstrząs anafilaktyczny lub zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe,
- pacjenci powinni być poinformowani o powyższych zagrożeniach i konieczności konsultacji medycznej w przypadku wystąpienia pierwszych objawów towarzyszących zakrzepicy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) oraz podskórnego (produkt leczniczy Subcuvia) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności.

Analizowana populacja objęła pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

[redacted]

[redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez płatnika publicznego i pacjentów są takie same. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig, koszty monitorowania terapii Ig, koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii SCIg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków), [redacted].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin podawanych w formie dożylniej (produkty lecznicze: Kiovig i Gammagard S/D, IVIg) oraz podskórnej (produkt leczniczy Subcuvia, SCIg) u dorosłych z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii tego typu. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z punktu widzenia płatnika publicznego.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, przedstawiający koszty ponoszone przez płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z PNO w ramach leczenia szpitalnego oraz scenariusza nowego, w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją w ramach programu lekowego. Wpływ na wielkość wydatków płatnika publicznego wyznaczony został, jako różnica pomiędzy scenariuszami „nowym” i „istniejącym”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach włączenia do programu nie zdefiniowano wieku pacjentów.

W treści działu dotyczącego schematu dawkowania leków w programie uzasadnione wydaje się dodanie w punkcie 2. Sposób podania dopisku: „zgodnie z ChPL”.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej w pierwotnych niedoborach odporności, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Przeprowadzono również przeszukanie aktualnych rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej w pierwotnych niedoborach odporności, w bazach instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w różnych krajach.

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych, wszystkie pozytywnie rekomendowały stosowanie immunoglobulin w pierwotnych niedoborach odporności. Rekomendacje nie wskazywały konkretnego produktu leczniczego, odnosiły ogólnie do wszystkich zarejestrowanych produktów immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Odnaleziono rekomendacje MASC 2012 oraz HAS 2007-2013 dotyczące finansowania ze środków publicznych terapii zastępczej immunoglobulinami u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Mała liczba rekomendacji finansowych może wynikać ze sposobu finansowania terapii, tzn. w niektórych krajach podobnie jak w Polsce odbywać się może ona w ramach leczenia szpitalnego. Rekomendacja MASC odnosi

się do immunoglobulin podawanych podskórną ogólnie, bez wskazania konkretnego producenta preparatu. Rekomendacje HAS odnoszą się do konkretnych produktów leczniczych, z których jeden – Subcuvia jest przedmiotem niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Abolhassani 2012** Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, i in. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(6):1180–1192.
- B.17** Program lekowy B.17 "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, D 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)"
- Beaute 2010** Beaute J, Levy P, Millet V, i in. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010; 160(2):240-245.
- Berger 2010** Berger M, Murphy E, Riley P, i in. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *Southern medical journal*. 2010; 103(9):856–863.
- Bezrodnik 2013** Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, i in. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(7):1216–1222.
- Chapel 2000** Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, i in. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Journal of clinical immunology*. 2000; 20(2):94–100.
- Desai 2009** Desai SH, Chouksey A, Poll J, i in. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 124(4):854–856.
- Diagnostyka PNO 2012** Standardy diagnostyczne w PNO [dostęp 30 maja 2012 r.] <http://immunologia.czd.pl/standardy%20diagnostyczne%20standardy%20terapeutyczne.php?submenu=6>
- Ducret 2013** Ducret T, Levasseur MC, Des Roches A, i in. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(2):585-587.
- EMA 2013** EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Privigen. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf
- EMA 2013a** EMA. Questions and answers on the review of Vivaglobin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Vivaglobin_36/WC500122936.pdf (16.12.2013).
- EMA 2013b** EMA. Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for Octagam. (16.12.2013). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf
- EMA 2013c** EMA. Questions and answers on the recommendation to lift the suspension of Octagam. (16.12.2013). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf
- Empson 2012** Empson MB, Tang MLK, Pearce LKC, i in. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a novel subcutaneous immunoglobulin, Evogam®, in primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(5):897–906.
- Fasth 2007** Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2007; 96(10):1474–1478.
- FDA 2010** FDA. GammaGard Liquid, Immune Globulin Intravenous (Human). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm>
- FDA 2012** FDA. Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>
- FDA 2013** FDA. Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm>
- Gardulf 1991** Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*. 1991; 338(8760):162–166.
- Gardulf 1995** Gardulf A, Andersen A, Gustafson R, i in. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995; 345(8946):365-369.
- Gardulf 2004** Gardulf A, Nicolay U, Math D, i in. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004; 114(4):936–942.
- Gaspar 1998** Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Archives of disease in childhood*. 1998; 79(1):48–51.
- HAS 2006** Haute Autorite de Sante, 12 April 2006, Nanogam 50 mg/mL, solution for infusion
- HAS 2011** Haute Autorite de Sante, 22 June 2011, OCTAGAM 50 mg/ml, solution for infusion, OCTAGAM 100 mg/ml, solution for infusion
- HAS 2007** Haute Autorite de Sante, 9 May 2007, TEGELINE 50 mg/ml, powder and solvent for solution for infusion
- HAS 2013** Haute Autorite de Sante, 16 October 2013, PRIVIGEN 100 mg/ml, solution for infusion
- HAS 2010** Haute Autorite de Sante, 27 January 2010, TEGELINE 50 mg/ml, powder and solvent for solution for infusion
- Ho 2008** Ho C, Membe S, Simon K. Overview of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic analysis [Technology overview number 36]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008;

Hogy 2005	Hogy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. <i>The European Journal of Health Economics</i> . 2005; 50:24-29.
IDF 2008	IDF Diagnostic Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. 2nd Edition. 2009. http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/IDF-Diagnostic-Clinical-Care-Guidelines-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases-2nd-Edition.pdf (14.9.2013).
Jolles 2011	Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, i in. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. <i>Clinical Immunology</i> (Orlando, Fla.). 2011; 141(1):90–102.
Kittner 2006	Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, i in. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. <i>Journal of clinical immunology</i> . 2006; 26(4):400–405.
Lewandowicz-Uszyńska 2011	Lewandowicz-Uszyńska A, Jankowski A. Dożylnie preparaty immunoglobulin w terapii pierwotnych niedoborów odporności. <i>Pol. Merk. Lek.</i> , 2011; 180: 409-412
Lingman-Famme 2013	Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. <i>Drugs</i> . 2013; 73(12):1307–1319.
Martin 2012	Martin A, Lavoie L, Goethghebeur M, Schellenberg R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. <i>Transfusion Medicine</i> . 2012; 23:55-60.
MASC 2012	Medical Services Advisory Committee, 57th MSAC Meeting 29-30 November 2012; 1334 Subcutaneous Immunoglobulins (SCIg)
Membe 2008a	Membe SK, Ho C, Cimon K, i in. Cost-Utility Analysis of Subcutaneous Immunoglobulin. ISPOR 13th Annual International Meeting; maj 2008; Toronto, Ontario, Canada.
Membe 2008b	Membe SK, Ho C, Cimon K, i in. Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> . 2008; 28(4):861–874.
MHRA 2010	MHRA. Class 2 Drug Alert (action within 48 hours): Octapharma Limited - Octagam 5% Solution for Infusion (50mg/ml) and Octagam 10% Solution for Infusion (100mg/ml). http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/DrugAlerts/CON094142
MHRA 2013	MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on risk of thromboembolic events with subcutaneous or inappropriate intravenous use of Vivaglobin. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websitesources/con111803.pdf (17.12.2013).
MHRA 2013a	MHRA Vivaglobin www.mhra.gov.uk. MHRA. Vivaglobin solution for subcutaneous injection: rare risk of thromboembolic events. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON111770 (17.12.2013).
MHRA 2013b	MHRA. Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: lifting of licence suspensions. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123125 (13.12.2013).
NCT01199705	NCT01199705. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy (Japan Study). ClinicalTrials.gov. Study results. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01199705?term=NCT01199705&rank=1 (10.12.2013).
Objawy PNO 2012	10 ostrzegawczych objawów PNO [dostęp 30 maja 2012 r.] http://www.immunologia.czd.pl/objawy%20pierwotne%20niedobory%20odpornosci.php?submenu=6
Ochs 2006	Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, i in. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. <i>Journal of clinical immunology</i> . 2006; 26(3):265–273.
Pac 2005	Pac M, Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. <i>Centr Eur J Immunol</i> . 2005; 30(3-4):78–82.
Pac 2011	Pac M. Leczenie substytucyjne dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności preparatami immunoglobulin do podawania podskórnego. <i>Pol. Merk. Lek.</i> , 2011; 180: 413-416
Shapiro 2010	Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. <i>Journal of clinical immunology</i> . 2010; 30(2):301–307.
Szczeklik 2011	Szczeklik A (red.). <i>Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2011</i> . Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, s. 1633-1642
Thépot 2010	Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, i in. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. <i>Journal of clinical immunology</i> . 2010; 30(4):602–606.
URPL	URPL. Ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych przy podskórnym lub niewłaściwym dożylnym podaniu produktu leczniczego Vivaglobin. http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezpr/ryzyko-wystapieniaepizodow-zakrzepowo-zatorowych-przy-podskornym-lub-niewlasciwym-dozylnym-podaniu-produktuleczniczego-vivaglobin
Wasserman 2010	Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, i in. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. <i>Clinical and experimental immunology</i> . 2010; 161(3):518–526.
Wasserman 2011	Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. <i>Journal of clinical immunology</i> . 2011; 31(3):323–331.

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności

Zal. 2. Analiza kliniczna immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności

Zal. 3. Analiza ekonomiczna immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności

Zal. 4. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności