



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

**Wniosek o objęcie refundacją leków: HyQvia
(immunoglobulina ludzka normalna 10%
podawana z rekombinowaną hialuronidazą ludzką)
we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów
odporności (PNO) u pacjentów dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-BOR-4351-1/2015

Data ukończenia: kwiecień, 2015 r.

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.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CVID – pospolity zmienny niedobór odporności (Common Variable Immunodeficiency)

ESID – Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności

fSCIg – immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie z rekombinowaną ludzką hialuronidazą

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)

Ig – normalna immunoglobulina ludzka

ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to Treat)

IVIg – immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie

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.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MHRA – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OI – (ang. Observation interval) okres interwencji

PNO – pierwotne niedobory odporności

rHuPH20 – rekombinowana hialuronidaza ludzka

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) 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

SBI – ciężka infekcja bakteryjna (Serious Bacterial Infection)

SCIg – immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie

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

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
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.....	11
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.4.2. Status rejestracyjny	19
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	43
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	54
4. Ocena analizy ekonomicznej	55
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	56
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	60
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	61
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	61
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	69
5. Ocena analizy wpływu na budżet	71
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	75
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	75

5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	78
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	80
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	80
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	81
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	82
9.1. Rekomendacje kliniczne	82
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	82
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	82
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	82
11. Opinie ekspertów.....	83
12. Kluczowe informacje i wnioski	84
13. Źródła.....	90
14. Załączniki	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

PLA.4600.10.2015.1.JOS (4.02.2015 r.)

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

20.04.2015

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072926,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872.

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: 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, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)

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)

- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072926 – [REDACTED]
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902 – [REDACTED]
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896 – [REDACTED]
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889 – [REDACTED]
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK x NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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 (immunoglobulinę ludzką normalną):

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 lutego 2015 r., znak: PLA.4600.10.2015.1.JOS (data wpływu do AOTM: 4 luty 2015 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:

- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072926,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889,
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872.

w ramach istniejącego programu lekowego: 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, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9). Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjny wraz z następującymi analizami:

- Analiza kliniczna, HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności; Wersja 1.0, Kraków, listopad 2014;
- Analiza ekonomiczna, HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności; Wersja 1.0; Kraków, listopad 2014;
- Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna, immunoglobulina ludzka do podania podskórnego – preparat HyQvia – w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności; Wersja 1.0; Kraków, listopad 2014.

Pismem z dnia 14 lutego 2015 r., znak: AOTMiT-BOR-4351-1/APe/2015 Prezes Agencji przekazał wątpliwości dotyczące zasadności zastosowania preparatu HyQvia we wnioskowanym programie lekowym.

Ponadto, pismem z dnia 14 lutego 2015 r. 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 16 lutego 2015 r. znak: MZ-PLR-4610-916(3)/DD/15 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 2 marca 2015 r., znak: Mz-plr-4610-916(4)/DD/15 (data wpływu do Agencji 03.03.2015) 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 6 ekspertów klinicznych. Odpowiedzi udzieliło 3 ekspertów klinicznych.

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

Przedmiotowa technologia jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W lipcu 2014 Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowiska w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Kiovig i Gammagard, zawierających, jako substancję czynną immunoglobulinę ludzką normalną do podania dożylnego oraz produktu Subcuvia zawierającą immunoglobulinę ludzką do podania podskórnego, we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (w ramach programu lekowego).

Ponadto, 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) – opinia była pozytywna.

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 208–215/2014, z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leków Kiovig, Gammagard S/D, Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Kiovig, Gammagard S/D, Subcuvia, we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku.</p> <p>Rada uważa za zasadne udostępnienie w ramach programu lekowego, obejmującego osoby dorosłe, wszystkich immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego dla dzieci.</p> <p>Uzasadnienie: Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie w leczeniu PNO u pacjentów dorosłych. Zarówno dożylnie, jak i podskórne podanie immunoglobulin zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie jednoznacznej przewagi jednej formy podania leku nad drugą, poza opisywaną poprawą komfortu życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Narodowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. Lek jest refundowany w części krajów europejskich, jednak w tylko jednym o podobnym do Polski poziomie PKB per capita.</p> <p>Refundacja leku w Polsce wiąże się z dużymi wydatkami płatnika publicznego. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na to, że refundacja leku w ramach programu lekowego będzie, w większości przyjętych scenariuszy, związana z istotnym zmniejszeniem wydatków ponoszonych przez płatnika. Należy jednak mieć na uwadze, że stanowiący punkt odniesienia koszt terapii zależał od stałej wyceny punktowej procedury (takiej samej dla wszystkich immunoglobulin). Tymczasem dostępne są immunoglobuliny ludzkie innych producentów, których cena za gram substancji jest niższa od proponowanej w ramach niniejszego programu. Tym samym, przy przyjęciu założenia, że koszty rozliczane są na podstawie rzeczywistych cen dostępnych leków, a nie, jak dotychczas, stałej wyceny punktowej, cena progowa będzie niższa od proponowanej przez wnioskodawcę. Dodatkowo wyniki opublikowanych zagranicznych analiz farmakoekonomicznych wskazują na znacząco niższą od preliminowanej cenę preparatu (roczne wydatki na lek) stosowanego u osób dorosłych – zarówno w przypadku immunoglobulin stosowanych dożylnie jak i podskórnie.</p>
<p>Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, [..], Gammagard S/D, Subcuvia w ramach programu lekowego „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)”</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiole., a 10 ml, kod EAN: 5909990425143; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiole., a 25 ml, kod EAN: 5909990425150; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiole., a 50 ml, kod EAN: 5909990425167; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiole., a 100 ml, kod EAN: 5909990425174; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiole., a 200 ml, kod EAN: 5909990425181; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiole., a 300 ml, kod EAN: 5909990782208; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiole. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216; Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml, kod EAN: 5909990420490 w ramach grup limitowych: 1066.0, Immunoglobulinum humanum (dla postaci podawanych dożylnie) i 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum (dla postaci podawanej podskórnie), w programie lekowym „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)”.</p> <p>W ocenie Prezesa zasadnym jest obniżenie ceny wnioskowanych leków do ceny najtańszych immunoglobulin znajdujących się na wykazie leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe umiarkowanej jakości potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie w leczeniu PNO, u pacjentów dorosłych, ale nie wykazują jednoznacznej przewagi jednej formy podania leku nad drugą; poza opisywaną poprawą komfortu życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Zarówno dożylnie, jak i podskórne podanie immunoglobulin zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Za refundowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również odnalezione rekomendacje, które zalecają finansowanie i stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. [..]</p> <p>Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącej udostępnienia w ramach programu lekowego obejmującego osoby dorosłe, wszystkich immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego dla dzieci.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: immunoglobulinum ze względu na drogę podania.</p> <p>Uzasadnienie: Obecny standardem leczenia substytucyjnego pierwotnych niedoborów odporności u dzieci są</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania	<p>preparaty immunoglobulin podawane dożylnie, jak i podskórnymi. Skutkuje to koniecznością utworzenia odrębnych grup limitowych immunoglobulin ze względu na drogę podania, w tym w szczególności, podawanych podskórnymi, co jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.</p> <p>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.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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:
 - D80.0 (dziedziczna hipogammaglobulinemia)
 - D80.1 (nierodzinna hipogammaglobulinemia)
 - D80.3 (wybiórczy niedobór podklas immunoglobulin G (IgG))
 - D80.4 (wybiórczy niedobór immunoglobulin M (IgM))
 - D80.5 (niedobór odporności ze zwiększonym stężeniem immunoglobulin M [IgM])
 - D80.6 (niedobór przeciwciał ze stężeniem immunoglobulin zbliżonym do normy lub z hyperimmunoglobulinemią)
 - D80.8 (inne niedobory odporności z przewagą defektów przeciwciał)
 - 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:
 - D82.0 (zespół Wiskotta-Aldricha)
 - D82.1 (zespół Di George'a)
 - D82.3 (niedobór odporności towarzyszący dziedzicznej wadliwej odpowiedzi na zakażenie wirusem Epsteina-Barr)
 - D82.9 (niedobór odporności skojarzony z poważnymi wadami, nieokreślony)
- D83 (pospolity zmienny niedobór odporności) w tym:
 - D83.0 (pospolity zmienny niedobór odporności z przewagą zaburzeń funkcji lub liczebności komórek B)
 - D83.1 (pospolity zmienny niedobór odporności z przewagą zaburzeń dotyczących immunoregulacyjnych komórek T)
 - D83.8 (inne pospolite zmienne niedobory odpornościowe)
 - 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:
 - typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
 - 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 patogenezy:

- zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał,
- mieszane niedobory odporności,
- wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytycznymi,
- 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 2. 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 fagocytycznymi	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 N jmegegen (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 patogeneza

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 3. 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) – immunodeficycy, centromeric instability, facial anomalies
Nieznany 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 nieznannej przyczynie
Nieznany defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none"> - samoistny niedobór limfocytów CD4 (idiopathic CD4 lymphocytopenia – ICD4L) - przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa o nieznannej przyczynie - niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznannej 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-teleangiektazja - 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
Nieznany defekt genetyczny <ul style="list-style-type: none"> - Ciężki złożony niedobór odporności o nieznannej 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)

Podział pierwotnych niedoborów odporności

Nieznany defekt genetyczny
 - 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:

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

- Ciężki i długotrwały przebieg
- Oporność na antybiotykoterapię
- Czynnikiem etiologicznymi 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 4. 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-śluzówkowa (CMCC)	kandydoza skórno-śluzówkowa 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 śledziona, niekiedy też węzłów chłonnych, nawracające zakażenia bakteryjne i grzybicze (z tego powodu

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
	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 składn ków dopełniacza	
niedobór składowych wczesnej fazy aktywacji drogi klasycznej	choroby z autoimmunizacji i zakażenia bakteryjne
niedobór składowych późnej fazy aktywacji drogi klasycznej	zakażenia Neisseria
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 (Szczekliak 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 przepływową
- 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 przepływową.
- 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 (Szczeklik 2011).

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 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).

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 preparatem zawierającym immunoglobuliny G przeznaczonym do terapii dożylnych 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 do 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).

SClg (immunoglobuliny podawane podskórnie)

Preparaty domięśniowe (IMiG) zostały zastąpione coraz bezpieczniejszymi preparatami dożylnymi (IVIg) oraz podskórnymi (SClg). 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 niepożądanymi 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 niepożądane 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. (Gardulf 1991) dotyczące leczenia 25 dorosłych leczonych preparatem domięśniowych immunoglobulin o stężeniu 16% 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 SClg (40 ml/godz.), nie obserwując istotnych różnic w częstości miejscowych odczynów w porównaniu z infuzją szybką 20 ml/godz. (50% szybka infuzja vs 46% – ekspresowa) (Pac 2011).

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> - HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072926, - HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896, - HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902, - HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889, - HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872.
--	---

Substancja czynna	Normalna immunoglobulina ludzka (IG 10%), Substancja pomocnicza: Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania	<p>Składnik IG 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. Rekombinowana hialuronidaza ludzka ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IG 10%.</p> <p>Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym.</p> <p>Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza ludzkiego pochodzącego, z co najmniej 1000 donacji. Rozkład podklas IgG jest ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki normalnej immunoglobuliny ludzkiej mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia IgG do prawidłowego zakresu.</p> <p>Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest rozpuszczalną, rekombinowaną postacią hialuronidazy ludzkiej, która modyfikuje przepuszczalność tkanki łącznej poprzez hydrolizę hialuronianu. Hialuronian jest polisacharydem występującym w macierzy międzykomórkowej w tkance łącznej i niektórych wyspecjalizowanych tkankach. Hialuronian jest rozkładany przez naturalnie występującą hialuronidazę i ma bardzo szybki obrót w tkance podskórnej. Jako substancja wspomagająca przepuszczalność, rekombinowana hialuronidaza ludzka przyspiesza rozkład hialuronianu, powodując tymczasowy wzrost przepuszczalności macierzy śródmiąższowej, co przyspiesza rozprowadzanie i wchłanianie oraz zwiększa biodostępność IG 10%.</p> <p>Naturalnie następująca szybka regeneracja hialuronianu prowadzi do całkowitego odtworzenia bariery śródmiąższowej w ciągu 24 do 48 godzin.</p>

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego HyQvia

Procedura rejestracyjna	centralna																					
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	<p>1. 16 maja 2013 r.</p> <p>2. 16 maja 2013 r.</p>																					
Wnioskowane wskazanie	Zespoły pierwotnych niedoborów odporności																					
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Produkt leczniczy HyQvia składa się z dwóch fiolek. Każda fiołka IG 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej zgodnie z tabelą poniżej. Niezależnie od tego, czy pacjentowi podano całą zawartość fiołki IG 10% czy też jej część, należy podać całą zawartość fiołki z rekombinowaną hialuronidazą ludzką.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rekombinowana hialuronidaza ludzka</th> <th colspan="2">Normalna immunoglobulina ludzka 10%</th> </tr> <tr> <th>Objętość (ml)</th> <th>Ilość białka (g)</th> <th>Objętość (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,25</td> <td>2,5</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>2,5</td> <td>5</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>20</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>30</td> <td>300</td> </tr> </tbody> </table> <p>Może zająć potrzeba ustalenia indywidualnego poziomu dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższy schemat dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych.</p> <p><u>Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami</u></p> <p>Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi 0,4–0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia stacjonarnego waha się w przedziale od 2 do 4 tygodni.</p> <p>Stężenia minimalne należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawkowania w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych (> 6 g/l). Zaleca się, aby na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie. Skumulowaną dawkę miesięczną IG 10% należy podzielić na 1. tydzień, 2. tydzień, itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego HyQvia.</p> <p><u>Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podawaną dożylnie</u></p> <p>W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z immunoglobuliny podawanej dożylnie lub pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali immunoglobulinę dożylnie w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstością jak przy wcześniejszym leczeniu immunoglobuliną dożylną. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie, wydłużenie odstępu między dawkami do 4 tygodni można osiągnąć poprzez podawanie dawek przeliczonych na te same</p>	Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Normalna immunoglobulina ludzka 10%		Objętość (ml)	Ilość białka (g)	Objętość (ml)	1,25	2,5	25	2,5	5	50	5	10	100	10	20	200	15	30	300
Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Normalna immunoglobulina ludzka 10%																					
Objętość (ml)	Ilość białka (g)	Objętość (ml)																				
1,25	2,5	25																				
2,5	5	50																				
5	10	100																				
10	20	200																				
15	30	300																				

	<p>równoważn ki tygodniowe.</p> <p><u>Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podawaną podskórnie</u></p> <p>W przypadku pacjentów aktualnie leczonych immunoglobuliną podawaną podskórnie początkowa miesięczna dawka produktu leczniczego HyQvia powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu podskórnym, ale dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami.</p> <p>W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z immunoglobuliny podawanej podskórnie pierwszą infuzję produktu leczniczego HyQvia należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu leczniczego HyQvia ani związanego z nim potencjalnego ryzyka zaburzeń płodności u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.</p>
Wszystkie zarejestrowane wskazania	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności, takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia, • pospolity zmienny niedobór odporności, • ciężki złożony niedobór odporności, • niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami. <p>Leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) ze szpiczakiem lub przewlekłą białaczką limfocytową z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobulinę ludzką, w szczególności w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciw IgA.</p> <p>Układowa nadwrażliwość na hialuronidazę lub rekombinowaną hialuronidazę ludzką.</p> <p>Produktu leczniczego HyQvia nie wolno podawać dożylnie.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<p>- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072926 – [REDACTED]</p> <p>- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902 – [REDACTED]</p> <p>- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896 – [REDACTED]</p> <p>- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889 – [REDACTED]</p> <p>- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872 – [REDACTED]</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. 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, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)
Kryteria włączenia do programu	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <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>4. Wiek \geq 18 lat.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><u>Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach programu lekowego lub w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP)</u></p> <p>Do programu włączani są również pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni przetoczeniami immunoglobulin w ramach innego programu lekowego lub 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 lub 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 jednodniowych; 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 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	<p>W programie lekowym nie sprecyzowano kryteriów zakończenia udziału w programie.</p>

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):

Tabela 9. Dopuszczone do obrotu na terenie Polski produkty lecznicze immunoglobuliny ludzkiej normalnej 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)

Nazwa leku	Nazwa, postać i dawka zawartość opakowania, kod EAN leku
Flebogamma DIF	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
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990797851
	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 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 50 ml, kod EAN: 5909990797899
Gammagard S/D	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczaln k, kod EAN: 5909990756218
	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczaln k, kod EAN: 5909990756217
	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczaln k, kod EAN: 5909990756216
	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 10 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczaln k, kod EAN: 5909990756215
Gammanorm	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990729883
	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990729944
	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 10 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990729890
	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 10 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990729951
	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 20 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990729906
	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 20 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990729968
Gamunex 10%	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. 100 ml; kod EAN: 5909990043866
	Gamunex 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml; kod EAN: 5909990043873
	Gamunex 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml; kod EAN: 5909990043859
Hizentra	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., 5 ml, kod EAN: 5909990869541
	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. 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. 5 ml, kod EAN: 5909990869558
	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. 10 ml, kod EAN: 5909990869596
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 20 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990869671
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 20 fiol. 5 ml, kod EAN: 5909990869565
Ig VENA	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 20 ml, kod EAN: 5909990049868
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol., a 200 ml + zest. do infuzji, kod EAN: 5909990049882
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol., a 50 ml + zest. do infuzji, kod EAN: 5909990049851
Intratect	Intratect, roztwór do infuzji, 100 g/l, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909991071806
	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
	Intratect, roztwór do infuzji, 100 g/l, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909991071820
	Intratect, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909990571765

Nazwa leku	Nazwa, postać i dawka zawartość opakowania, kod EAN leku
	Intratec, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990571741
	Intratec, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 200 ml, kod EAN: 5909990571772
	Intratec, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909990571758
Kiovig	Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990425143
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, kod EAN: 5909990425174
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, kod EAN: 5909990425150
	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
	Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol.a 50 ml, kod EAN: 5909990425167
Octagam 10%	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 20 ml, kod EAN: 5909990763863
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but., a 200 ml, kod EAN: 5909990763894
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but., a 50 ml, kod EAN: 5909990763870
Octagam	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but., a 200 ml, kod EAN: 5909990762712
	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
Pentaglobin	Pentaglobin, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990853274
	Pentaglobin, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 100 ml, kod EAN: 5909990066742
	Pentaglobin, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909990066735
Privigen	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, 1 fiol. 50 ml, kod EAN: 5909990725786
	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	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	Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909990420490
	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. 10 ml, kod EAN: 5909990420506
	Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 20 fiol. 5 ml, kod EAN: 5909990420483
Vivaglobin	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.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Immunoglobuliny stanowią standard terapii pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Terapia zastępczą oparta o immunoglobuliny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów i prowadzi do redukcji częstości występowania infekcji bakteryjnych. Nie jest możliwe wykazanie wyższej skuteczności jednego z

preparatów immunoglobulin nad innymi. Ponadto powinno się oferować pacjentom wybór drogi podawania immunoglobulin (dożylnie, podskórnie) oraz lokalizacji prowadzenia terapii (szpital, dom).

Tabela 10. Interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu.

Autor rok, przedmiot	Rekomendowane interwencje									
AWMF 2012, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	<p>Na podstawie analizy wnioskodawcy:</p> <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 - IMIg 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	<p>Immunoglobuliny powinny być podawane pacjentom z pierwotnymi niedoborami odporności w celu ograniczenia częstości występowania infekcji (I,A)</p> <p>Podawanie immunoglobulin redukuje częstość hospitalizacji, uszkodzenia narządów (I, A) poprawia przeżycie oraz jakość życia (III, A)</p> <p>Nie jest możliwe wykazanie wyższej skuteczności jednego z preparatów immunoglobulin nad innymi (I-II, I)</p> <p>Skuteczność kliniczna IVIg i SCIg w zakresie redukcji częstości występowania infekcji jest porównywalna (I-II, B)</p> <p>Preferencje pacjenta powinny być brane pod uwagę w przypadku decyzji o drodze podawania immunoglobulin (III, A)</p> <p>Nie zaleca się stosowania IMIg w terapii zastępczej pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (I, D)</p> <p>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)</p>									
IDF 2009, Immune Deficiency Foundation, na podstawie systematycznego przeglądu literatury (rekomendacja nie wskazuje siły dowodów)	<p>Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z niedoborami IgG i podatnością na infekcje.</p> <p>Diagnostyka i terapia substytucyjna za pomocą Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa.</p> <p>Domięśniowe podanie immunoglobulin (IMIg) nie jest rekomendowane.</p> <p>Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od: indywidualnych predyspozycji pacjenta i współistniejących schorzeń, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych należy rozważyć zmianę produktu leczniczego na inny lub wybór alternatywnej drogi podania</p> <p>W niektórych przypadkach może być konieczne utrzymywanie wyższego stężenia IgG w surowicy krwi. Poziom przeciwciał >8 g/l redukuje liczbę niektórych infekcji, w szczególności infekcji płucnych.</p> <p>Minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić: 5 g/l</p> <p>Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig.</p>									
APIIEG 2009, Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group, konsensus ekspertów	<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.</p> <p>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 1697 1441 2065"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1697 523 1731">Terapia</th> <th data-bbox="523 1697 1007 1731">Zalety</th> <th data-bbox="1007 1697 1441 1731">Wady</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1731 523 1877">IVIg</td> <td data-bbox="523 1731 1007 1877"> <ul style="list-style-type: none"> - rzadsze infuzje (co 3–4 tygodnie) - szybki wzrost IgG w osoczu </td> <td data-bbox="1007 1731 1441 1877"> <ul style="list-style-type: none"> - wykonywane zazwyczaj w warunkach szpitalnych - dostęp dożylny; - ryzyko wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1877 523 2065">SCIg</td> <td data-bbox="523 1877 1007 2065"> <ul style="list-style-type: none"> - 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; </td> <td data-bbox="1007 1877 1441 2065"> <ul style="list-style-type: none"> - większa częstość infuzji zależna od indywidualnych uwarunkowań pacjenta; - działania niepożądane o charakterze lokalnym w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchlizna, stan zapalny, świąd) - konieczność stosowania pompy do </td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Zalety	Wady	IVIg	<ul style="list-style-type: none"> - rzadsze infuzje (co 3–4 tygodnie) - szybki wzrost IgG w osoczu 	<ul style="list-style-type: none"> - wykonywane zazwyczaj w warunkach szpitalnych - dostęp dożylny; - ryzyko wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych 	SCIg	<ul style="list-style-type: none"> - 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; 	<ul style="list-style-type: none"> - większa częstość infuzji zależna od indywidualnych uwarunkowań pacjenta; - działania niepożądane o charakterze lokalnym w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchlizna, stan zapalny, świąd) - konieczność stosowania pompy do
Terapia	Zalety	Wady								
IVIg	<ul style="list-style-type: none"> - rzadsze infuzje (co 3–4 tygodnie) - szybki wzrost IgG w osoczu 	<ul style="list-style-type: none"> - wykonywane zazwyczaj w warunkach szpitalnych - dostęp dożylny; - ryzyko wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych 								
SCIg	<ul style="list-style-type: none"> - 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; 	<ul style="list-style-type: none"> - większa częstość infuzji zależna od indywidualnych uwarunkowań pacjenta; - działania niepożądane o charakterze lokalnym w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchlizna, stan zapalny, świąd) - konieczność stosowania pompy do 								

Autor rok, przedmiot	Rekomendowane interwencje	
	- niższe koszty terapii w porównaniu z leczeniem szpitalnym	infuzji.
UK-PIN 2009, UK Primary Immunodeficiency Network, na podstawie systematycznego przeglądu literatury	<p>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)</p> <p>Powinno się oferować pacjentom wybór drogi podawania immunoglobulin (dożylnie, podskórnie) oraz lokalizacji prowadzenia terapii (szpital, dom) (II++, B)</p>	
Bonilla 2005, Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności Konsensus ekspertów AAAAAI (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>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 odpowiednie. <p>Generalny algorytm postępowania w terapii pierwotnych niedoborów odporności</p> <pre> graph TD 6-1[6-1. SCID] --> BMT[BMT (gene therapy)] 6-2[6-2. Agammaglobulinemia and CVID] --> IVIG[IVIg or SCIg] 6-3[6-3. Other humoral immunodeficiency] --> IVIG 6-3 --> AP[Antimicrobial prophylaxis] 6-3 --> IM[Immunization] 6-4[6-4. Cellular or non-SCID combined immunodeficiency] --> AP 6-4 --> IM 6-5{6-5. Significant antibody deficiency?} 6-5 -- Yes --> BMT 6-5 -- Yes --> IVIG 6-5 -- Yes --> AP 6-5 -- Yes --> IM 6-5 -- No --> 6-4 6-6[6-6. Complement or phagocyte defects] --> AP 6-6 --> IM </pre>	

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we pierwotnych niedoborach odporności w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą	Technologia medyczna zalecana do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<p>Pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności w Polsce leczeni są zarówno dożylnymi jak i podskórnymi preparatami gammaglobulin. W 2014 leczeniem substytucyjnym preparatami immunoglobulin objętych było 673 chorych z niedoborami przeciwciał. W tej grupie znalazło się 440 dzieci (65.4%) oraz 233 dorosłych (34.6%). Zdecydowana większość chorych leczona była preparatami immunoglobulin do podawania drogą dożylną (455 osób – 67.6%, w tym 282 dzieci i 173 osoby dorosłe); preparatami do podawania podskórnego leczonych było 158 pacjentów pediatrycznych oraz 60 pacjentów dorosłych (razem 218 osób – 32.4%). W przypadku dzieci przeważają preparaty dożylne (64%) w stosunku do podskórnych (36%); u dorosłych dominują również preparaty dożylne, jednak przewaga dożylnych immunoglobulin jest bardziej zaznaczona (74% vs 26%).</p>	<p>Produkt leczniczy – lek HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna 10% podawana z rekombinowaną hialuronidazą ludzką) roztwór do infuzji do podania podskórnego, we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych to nowa forma podaży produktu leczniczego, która stanowi alternatywę dla dotychczas stosowanych preparatów gammaglobulin i być może będzie częściej stosowany niż preparaty obecnie stosowane.</p>	<p>Szacunkowe ceny preparatów do leczenia substytucyjnego dożylnymi lub podskórnymi preparatami gammaglobulin różnych producentów, które stosowane jest u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności jest porównywalne.</p>	<p>W leczeniu substytucyjnym preparatami gammaglobulin stosowane są dwie technologie – podaż dożylna i podskórna. Profil bezpieczeństwa i efektywności klinicznej dostępnych preparatów do leczenia substytucyjnego dożylnymi lub podskórnymi preparatami immunoglobulin różnych producentów jest porównywalny.</p>	<p>W wytycznych postępowania klinicznego rekomendowana jest zarówno forma dożylna jak i podskórna podaży. Wybór jednej z nich zależy od wieku pacjenta, dostępu do żył, akceptacji przez pacjenta jednej z proponowanych technologii. Produkt leczniczy – lek HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna 10% podawana z rekombinowaną hialuronidazą ludzką) roztwór do infuzji do podania podskórnego, we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych to nowa możliwość terapii dla pacjentów. Jest to preparat o podobnym profilu bezpieczeństwa i efektywności klinicznej jak dotychczas stosowane a jednocześnie mającym przewagę nad innymi podskórnymi preparatami, gdyż zmniejsza 3–4 krotnie liczbę iniekcji.</p>
[REDACTED]	<p>Substytucja immunoglobulin u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnego niedoboru odporności – u dzieci stosowane są dwie formy – dożylna i podskórna z wykorzystaniem pompy dozującej. U dorosłych do stycznia 2015 możliwa była jedynie forma dożylna. Rozszerzenie możliwości technicznych stosowania podskórnej formy substytucji powinno skutkować znacznym zmniejszeniem liczby pacjentów wymagających comiesięcznej hospitalizacji związanej z dożylnym podaniem immunoglobulin na rzecz domowego leczenia w formie podskórnej przez samych pacjentów niezależnie od placówki specjalistycznej. Placówka specjalistyczna prowadzi u tych pacjentów jedynie nadzór i monitoruje stan pacjenta oraz dystrybuuje preparat. Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem pierwotnego niedoboru odporności humoralnej ma wyraźną tendencję wzrostową. Należy się spodziewać wzrastającej liczby osób korzystających z podskórnej formy substytucji</p>	<p>Stosowanie substytucji drogą podskórną nie zastąpi w całości techniki podawania dożylnego ze względu na różne wskazania do stosowania preparatów ludzkich immunoglobulin np. wstępny okres uzyskania zabezpieczającego poziomu immunoglobulin u chorego w chwili rozpoznania, leczenia wspomagającego w trakcie infekcji u chorego z pierwotnym niedoborem odporności, w których konieczne jest szybki uzyskanie wysokiego poziomu IgG.</p>	<p>Formą tańszą jest podskórna substytucja immunoglobulin gdyż pozwala na prowadzenie leczenia na poziomie poradni bez konieczności hospitalizacji w regularnych miesięcznych odstępach.</p>	<p>Prace porównujące efektywność dożylną i podskórną formy substytucji wskazują na podobny efekt kliniczny w zmniejszeniu częstości infekcji, złagodzeniu ich przebiegu u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności. Forma podskórna ponadto pozwala na osiągnięcie wyższych średnich poziomów IgG oraz unikanie występowania ogólnych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie dożylną substytucji u około 1% pacjentów.</p>	<p>U osób z rozpoznaniem pierwotnego niedoboru odporności wymagającego substytucji preparatów ludzkich immunoglobulin do końca życia rekomendowaną techniką podawania jest forma podskórna ze względu na oszczędzanie żył pacjenta, zmniejszanie dolegliwości bólowych związanych z koniecznością uzyskania dostępu do żył w dożylną formie substytucji. Z tego powodu podskórna forma jest rekomendowana u dzieci i nastolatków, ponieważ pozwala na zmniejszenie negatywnych reakcji związanych z bolesnymi procedurami w trakcie regularnych hospitalizacji.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą	Technologia medyczna zalecana do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	podobnie jak obserwuje się to w innych krajach. Oferowany przez producenta szeroki zakres dawek preparatu ułatwi stosowanie tej drogi substytucji u osób o różnej masie ciała (dawkę dostosowuje się do masy ciała pacjenta)				
Dr Hanna Suchanek	<p>U pacjentów dorosłych w podanych wskazaniach obecnie stosuje się:</p> <p>Immunglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach (IVIg): Flebogamma (7 produktów), Kiovig (6 produktów), Privigen (5 produktów), Gammagard, IgVena (4 produkty), Octagam (7 produktów), Sandoglobulin P.</p> <p>Immunglobuliny w postaci roztworów do wstrzykiwań podskórnych (SCIg): Hizentra (3 produkty), Gammanorm (2 produkty), Subcuvia.</p> <p>Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w ramach programu lekowego – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych dostępne są następujące technologie:</p> <p>do stosowania podskórnego: Gammanorm, Subcuvia</p> <p>do stosowania dożylnego: Kiovig, Privigen, Gammagard, IgVena, Sandoglobulin P.</p> <p>Precyzyjne określenie liczby/odsetka pacjentów leczonych określoną technologią obecnie w Polsce nie jest możliwe, bowiem po raz pierwszy w 2014 roku ośrodki internistyczne i pediatryczne zgłaszały liczbę pacjentów leczonych określoną technologią.</p>	<p>Zgodnie z ChPL wnioskowana technologia może być stosowana:</p> <p>U pacjentów wcześniej nieleczonych,</p> <p>U pacjentów wcześniej leczonych immunoglobuliną podawaną dożylnie</p> <p>U pacjentów wcześniej leczonych immunoglobuliną podawaną podskórnie.</p> <p>Uważam, że wnioskowana technologia nie powinna być stosowana u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu braku doświadczeń własnych lekarza prowadzącego oraz z powodu warunków badania leku HyQvia (pacjenci wcześniej otrzymywali IVIg).</p> <p>Wnioskowana technologia może zastąpić, więc wcześniej stosowane immunoglobuliny podawane podskórnie lub wcześniej stosowane immunoglobuliny podawane dożylnie.</p>	Zgodnie z Obwieszczeniem MZ	Brak badań porównawczych dla różnych technologii – różnych immunoglobulin do stosowania podskórnego, w związku z tym nie można wypowiedzieć się, która ze stosowanych technologii jest najskuteczniejsza. Istnieją natomiast liczne badania wykazujące podobną skuteczność (prewencja infekcji) różnych immunoglobulin podawanych podskórnie w stosunku do różnych immunoglobulin podawanych dożylnie	<p>Podane wskazania dotyczą chorób genetycznie uwarunkowanych występujących u dzieci i dorosłych, chorób, których błąd genetyczny prowadzi do defektu produkcji przeciwciał. Hipogammaglobulinemia, będąca skutkiem tego defektu jest przyczyną ciężkich, nawracających infekcji, wymagających intensywnej, przedłużonej antybiotykoterapii. Leczenie substytucyjne immunoglobulinami, stosowane u pacjentów z defektem produkcji przeciwciał przez całe życie, w dawkach czyniących pacjenta wolnym od infekcji jest jedyną, słuszną, logiczną i rekomendowaną drogą postępowania.</p> <p>Immunglobuliny podawane są pacjentom bądź dożylnie, bądź od 1990 roku, w Polsce od 2001 roku podskórnie. Nie ma jednej rekomendowanej technologii do leczenia PNO. W 2013 roku przedstawiono propozycję standardu leczenia immunoglobulinami podawanymi podskórnie u dzieci, u dorosłych pacjentów z PNO brak wytycznych postępowania klinicznego i rekomendowanej technologii.</p> <p>Z danych piśmiennictwa i doświadczeń własnych o doborze terapii decyduje szereg zmiennych, które należy uwzględnić przystępując do leczenia, stąd nie ma jednej rekomendowanej technologii w wytycznych postępowania klinicznego. W trakcie leczenia z powodów medycznych (działania niepożądane) i pozamedycznych (preferencje pacjenta, odległość miejsca zamieszkania od ośrodka, dostępność danej immunoglobuliny w danym ośrodku) mogą zaistnieć wskazania do zmiany terapii – zmiany drogi podania, zmiany leku.</p>

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności
Immunoglobulinum humanum	Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g	1 fiol.a 10 ml	5909990425143	1066 0, Immunoglobulinum humanum	205,20	215,46	170,10	bezpłatne
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990425150		513,00	538,65	425,25	
	Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g	1 fiol.a 50 ml	5909990425167		1026,00	1077,30	850,50	
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990425174		2052,00	2154,60	1701,00	
	Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g	1 fiol.a 200 ml	5909990425181		4104,00	4309,20	3402,00	
	Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g	1 fiol.a 300 ml	5909990782208		6156,00	6463,80	5103,00	
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990725786		1026,00	1077,30	850,50	
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990725793		2052,00	2154,60	1701,00	
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 200 ml	5909990725809		4104,00	4309,20	3402,00	
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990725823		513,00	538,65	425,25	
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 400 ml	5909991078676		8208,00	8618,40	6804,00	
Immunoglobulinum humanum normale	Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml	10 ml	5909990420490	367,20	385,56	385,56		
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 g	1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik	5909990756216	1150,20	1207,71	850,50		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851	405,00	425,25	425,25		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875	810,00	850,50	850,50		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882	1620,00	1701,00	1701,00		

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla leku HyQvia w populacji pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności w analizie wnioskodawcy wskazano inne preparaty immunoglobulin w podaniu dożylnym lub podskórnym. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Zarówno IVIg jak i SCIg dostępne są w warunkach polskich i podlegają pełnej refundacji. W zależności od wieku chorego, pacjenci mogą otrzymać terapię w ramach dwóch programów lekowych: B.62: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych oraz B.17: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci, które dają możliwość leczenia zarówno w szpitalu (podanie IVIg/SCIg), jak również w warunkach domowych preparatami podskórnymi (podanie SCIg). Należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z danymi NFZ aktualnie program lekowy obejmujący dorosłych pacjentów nie jest jeszcze realizowany, a wszyscy pacjenci leczeni są w ramach leczenia szpitalnego.

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 dożylnej oraz podskórnej drogi podania, natomiast preparaty IMLg 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, co może 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.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
IVIg	W przypadku chorych z PNO wymagających substytucji Ig jedyną możliwą opcją terapeutyczną jest terapia substytucyjna, która polega na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie dożylnej oraz podskórnej drogi podania,	Wybór zasadny, zgodny z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi dotyczącymi leczenia pierwotnych niedoborów odporności. Immunoglobuliny zarówno w podaniu dożylnym jak i podskórnym stanowią uznany standard leczenia PNO. Preparaty IVIg oraz SCIg są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu B.62 ¹ .
SCIg		

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania immunoglobulin w iniekcji dożylnej 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 14. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną immunoglobulin w pierwotnych niedoborach odporności

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Lingman-Famme 2013 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> nie podano. Jeden z autorów zgłosił konflikt interesów: „A. Fasth jest członkiem Rady	Populacja: Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pacjentów z pierwotnymi i/lub wtórnymi niedoborami odporności, bez względu na wiek. Analizę przeprowadzono oddzielnie	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. 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

¹ Zestawiono w Tabeli 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>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>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);</p> <p>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>występujących SBI był niższy od norm przyjętych przez FDA (1 SBI/rok).</p> <p>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.)</p> <p>Żadne z badań nie pozwoliło na ocenę różnic w skuteczności terapii w odniesieniu do czasu trwania gorączki oraz czasu trwania antybiotykoterapii w dniach.</p> <p>W 11 badaniach oceniano poziom IgG. Podanie podskórne wiązało się z wyższym poziomem IgG w porównaniu z podaniem dożylnym.</p> <p>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.</p> <p>Cztery badania porównywały jakość życia pacjentów, którzy zmienili drogę podawania immunoglobulin z dożylnej na podskórną. We wszystkich badaniach odnotowano wzrost jakości życia pacjentów mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36.</p> <p>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 dożylnej na podskórną.</p>
<p>Abolhassani 2012 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant uniwersytecki, Teheran Univeristy</p> <p>Cel: porównanie skuteczności domowej terapii immunoglobulinami w podaniu podskórnym z terapią dożylną 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>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 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>Włączone badania: do analizy włączono 47 badań (10 badań randomizowanych, 17 badań kohortowych prospektywnych, 20 badań kohortowych retrospektywnych)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>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)</p> <p>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.</p> <p>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 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 dożylnej 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:</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</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.</p> <p>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>

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
synteza jakościowa i ilościowa wyników, przeprowadzono metaanalizę. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie podano, nie później niż do stycznia 2008	oraz kohortowe prospektywne oraz retrospektywne	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) 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. W jednym z badań wykazano wyższą satysfakcję pacjentów z leczenia w grupie pacjentów, którym podawano SCIG. 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.

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 ze względu na ograniczone dane kliniczne 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. Należy jednak zauważyć iż ten przegląd jest najstarszym z odnalezionych.

W wyniku przeszukania baz Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono dwa raporty rejestracyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności:

EMA: HyQvia: EPAR – Public assessment report (EMA 2013d)

Główne wnioski: Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający przy Agencji uznał że, stosując lek HyQvia, można uzyskać podobne zmniejszenie liczby poważnych zakażeń bakteryjnych jak przy stosowaniu innych produktów zawierających immunoglobulinę, a wykorzystanie rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy umożliwi podawanie wlewów podskórnych w dużo większych odstępach czasu, chociaż reakcje miejscowe są wtedy nieznacznie częstsze [...]. W związku z tym Komitet uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu HyQvia przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.

FDA: Biologics License Application, Clinical Review Memorandum (FDA 2014):

Główne wnioski: podstawowe korzyści stosowania produktu HYQVIA w porównaniu do podawania dożylnego stanowią wygoda pacjenta (podania podskórnie vs. podanie dożylnie) i redukcja częstości podawania. Korzyści te mogą być obarczone potencjalnym ryzykiem wynikającym z długotrwałego stosowania rHuPH20. Produkt leczniczy HyQvia spełnił kryteria skuteczności FDA oraz wpłynął na zmniejszenie o 10 min w mediany czasu trwania infuzji (2,13 vs 2,33 h) w porównaniu z IVIg. Wykazane badaniach krótkoterminowe ryzyko stosowania produktu HyQvia było akceptowalne. Potencjalne ryzyko długoterminowe nie jest znane.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategię wnioskodawcy przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie korzystano z przeglądu systematycznego z 2013 r. przeprowadzonego przez wnioskodawcę, dotyczącego zastosowania

immunoglobulin w leczeniu pacjentów z PNO², w ramach, którego przeszukaniem objęto okres do listopada 2013 r. W etapie drugim, przeprowadzono uzupełniający przegląd elektronicznych źródeł informacji medycznej z zawężeniem wyszukiwania do pozycji opublikowanych i/lub dodanych do odpowiednich baz po 1 października 2013 r. oraz przeszukanie baz informacji medycznej bez ograniczeń czasowych z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających fSClg.

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

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: Medline, EmBase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials; oraz Biomed Central (przez PubMed), strony towarzystw naukowych (BSI, EAACI, FOCiS, AAAAI, AAI, ACAAI, PTDiK, IDF), rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;

Strategię wyszukiwania oparto na trzech obszarach znaczeniowych: wskazanie kliniczne, interwencja oraz komparatory. 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

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę wykorzystane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe, czasowy zakres wyszukiwania i inne zastosowane filtry. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie kontrolno-aktualizujące do dnia 2 lutego 2015 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig)		Populację docelową stanowią pacjenci dorośli, niemniej wiek pacjentów nie stanowił kryterium kwalifikacji badań do analizy wnioskodawcy ze względu na metodologię badań pacjentów z PNO, które prowadzone są głównie w populacjach obejmujących zarówno dzieci jak i dorosłych. W AWA odstąpiono od przedstawiania wyników badań, do których włączano wyłącznie populację dzieci do 18 roku życia. Badania obejmujące populację mieszaną, tj. dzieci i dorosłych, przedstawiono.
Interwencja	Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórną z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg).		Brak uwag.
Komparator	Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SClg) lub dożylnie (IVlg).		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,		Brak uwag.

² Zlecenie 027/2015 BIP AOTM, Subcuvia, Gammagard S/D, Kiovig, immunoglobulinom humanum normale, roztwór do infuzji, fiołka 10 ml/1g, EAN 5909990425143; leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (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 81.9; 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 83.8, D 83.9; D 89.9)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- nieobecność w szkole/pracy, - zdarzenia niepożądane.		
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 podawanej Ig lub drogi podania Ig.	- badania, w których więcej niż 10% populacji stosowało IVIg w warunkach domowych; - badania, w których porównywano Ig podawane tą samą drogą pod nadzorem personelu medycznego i w warunkach domowych; • opisy pojedynczych przypadków (również opisy kl ku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyn ku skumulowanego); • w przypadku badań dla SCIG oraz IVIg, ze względu na ich udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo, wykluczano publikacje w postaci abstraktów.	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, a w przypadku badań dla fSCIG również w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych.		Brak uwag.

3.3.1.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 20 badań spełniających kryteria włączenia, w tym: 1 badanie otwarte, typu „przed-po” porównujące skuteczność fSCIG z IVIg, 2 badania RCT w schemacie grup naprzemiennych porównujące IVIg/SCIG z SCIG/IVIg, 2 badania otwarte z grupą kontrolną oraz 15 badań jednoramiennych typu „przed-po” porównujących IVIg z SCIG. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie włączonych badań.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, finansowanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Wasserman 2012; Wasserman 2014: (kontynuacja badania Wasserman 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare Corporation	Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane bez grupy kontrolnej. W badaniu oceniano: - efektywność i bezpieczeństwo stosowania fSCIG w porównaniu z IVIg, u	IVIg: Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%) fSCIG: Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci w wieku ≥ 2 lat; 2) PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; 3) terapia IgG przez ≥ 3 mies. w dawce ≥ 300 mg/kg/mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> - występowanie ciężkich infekcji bakteryjnych w przeliczeniu na jednego pacjenta w ciągu roku, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> - częstość występowania

ID badania, finansowanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>pacjentów z PNO; - biodostępność i bezpieczeństwo fSClg względem SClg (bez rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej).</p> <p>Badanie składało się z 2 faz: 1) IVIg przez 3 mies.; 2) fSClg w dawce stanowiącej 108% dawki IVIg przez 14–18 mies. Pacjenci po zakończeniu badania mogli kontynuować terapię fSClg podczas przedłużonej fazy (extension), do której włączono 66 chorych.</p>	(10%) w połączeniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (dzieci + dorośli)	bd <u>Liczebność grup:</u> Pacjenci w wieku ≥12 lat = 73 Dzieci (2 do <12 lat)=14	<p>infekcji ogółem</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieobecność w szkole/pracy, - czas hospitalizacji lub przyjmowania antybiotyków, - liczba nieplanowanych wizyt lekarskich, - profil bezpieczeństwa, tolerancja leczenia, - częstość, czas i objętość infuzji, - liczba miejsc wkłucia/miesiąc farmakokinetyka, - preferencja sposobu leczenia/zadowolenie z terapii.
Badania z randomizacją				
Desai 2009; <u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics Inc.	Randomizowane, jednośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnym u pacjentów z PNO.	IVIg → SClg vs SClg → IVIg IVIg/SClg: 12 pacjentów (dzieci + dorośli)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci z PNO. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> liczba ciężkich infekcji bakteryjnych, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> -poziom IgG, -satisfakcja pacjenta, -profil bezpieczeństwa
Chapel 2000; <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Hyland Immuno, Biomed	Randomizowane, wielośrodkowe, 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/ SClg: 30 pacjentów (dorośli)	<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.	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> liczba infekcji i ich ciężkość w ciągu 2 okresów leczenia, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> - czas trwania infekcji, - nieobecność w szkole/pracy, - satisfakcja z leczenia, - profil bezpieczeństwa, utrata pacjentów z badania.
Badania bez randomizacji				
Espanol 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare SA	Retrospektywne, ankietowe badanie wpływu PNO oraz terapii substytucyjnej Ig na jakość życia pacjentów, oraz badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SClg.	IVIg/SClg: 300 pacjentów (bd)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Aktualnie leczeni standardowo pacjenci z PNO lub opiekunowie/rodzice pacjentów <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie sprecyzowano	-aktualnie stosowana terapia, -osoby podejmujące decyzję o leczeniu, -częstość infuzji, -miejsce prowadzenia leczenia, -satisfakcja z terapii, -zdarzenia niepożądane związane z terapią, -wpływ PNO i leczenia na jakość życia (nie precyzowano <u>rzędowości ocenianych punktów końcowych</u>)
Bezrodnik 2013; <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring	Prospektywne obserwacyjne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.	IVIg/SClg: 15 pacjentów (dzieci)	<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) Przewlekłe infekcje, włączając wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz zakażenie wirusem HIV-1.	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poziom immunoglobulin w surowicy oraz ciężkie infekcje bakteryjne, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> - zdarzenia niepożądane, - ogólny stan zdrowia

ID badania, finansowanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
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 (dzieci + dorośli)	<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. prednizolon, zostały dopuszczone).	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poziom immunoglobulin w surowicy oraz ciężkie infekcje bakteryjne, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> – 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	IVIg/SCIG: 49 pacjentów (dzieci + dorośli)	<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. (SCIG) u pacjentów z PNO.	–farmakokinetyka, – częstość infekcji, – profil bezpieczeństwa, – poziom IgG, – nieobecność w szkole/pracy. <u>(nie precyzowano rzędowości ocenianych punktów końcowych)</u>
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 wyniki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.	IVIg/SCIG: 46 pacjentów (dzieci + dorośli)	<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 anty-IgA; 5) hiperprolinemia; 6) hipoa buminemia; 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 zajścia w ciążę w trakcie badania	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> farmakokinetyka, poziom IgG, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> – infekcje, – nieobecność w szkole/pracy, – hospitalizacje, – satysfakcja z leczenia (TSQM), –profil bezpieczeństwa.
Kanegane 2014 (NCT01199705); <u>Źródło finansowania:</u> CSL	Prospektywne badanie jednoramiennie fazy III, w którym oceniano skuteczność,	IVIg/SCIG: 25 pacjentów (dzieci + dorośli)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Zdiagnozowane PNO: hipo- lub agammaglobulinemia wymagające terapii	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poziom IgG, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u>

ID badania, finansowanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Behring	bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę SCIg (IgPro20) względem IVIg.		<p>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 skriningu; 3) nowotwór złośliwy komórek limfatycznych obecnie lub w wywiadzie (białaczka limfocytowa, chłoniak niezłośliwy, 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"> – infekcje, – nieobecność w szkole/pracy, – czas antybiotykoterapii, – profil bezpieczeństwa.
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 (dzieci + dorośli)	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci, którzy otrzymywali terapię IVIg przynajmniej przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 2) dostępne wyniki 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>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> jakość życia, infekcje,</p> <p><u>II-rzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – poziom IgG, – działania niepożądane
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 (dzieci + dorośli)	<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>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> dawka Ig i poziom IgG,</p> <p><u>II-rzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – profil bezpieczeństwa, – hospitalizacje.
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 (dzieci + dorośli)	<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</p>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> farmakokinetyka, poziom IgG</p> <p><u>II-rzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – infekcje, – profil bezpieczeństwa.

ID badania, finansowanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			kortykosteroidów (> 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednik przez > 30 dni); 3) zaburzenia krzepnięcia krwi w wywiadzie lub choroba skóry z powstawaniem pęcherzy.	
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 (dzieci + dorośli)	<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. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	– poziom IgG, – dawka, – profil bezpieczeństwa (<u>nie precyzowano rzędowości ocenianych punktów końcowych</u>)
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 (dzieci + dorośli)	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	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> skuteczność leczenia, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> – tolerancja leku, – działania niepożądane
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 (dzieci)	<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. <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 jakikolwiek składnik leku; 5) brak umiejętności samodzielnego wykonywania infuzji SCiG.	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> Parametry fizjologiczne, badania hematologiczne i biochemiczne, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> – zdarzenia niepożądane, – ocena jakości życia, – infekcje ogółem i ciężkie, – poziom IgG, – preferencje pacjenta.
Kittner 2006; <u>Źródło finansowania:</u> Baxter, German Research Council (GR1617/3 oraz SFB620 projekt C2)	Retrospektywne badanie kwestionariuszowe, w którym oceniano nastawienie pacjentów w stosunku do terapii SCiG w domu. W analizie klinicznej przedstawiono 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 (dzieci + dorośli)	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci aktualnie stosujący SCiG, którzy uprzednio otrzymywali IViG i pacjenci aktualnie stosujących IViG i potencjalnie zdolnych do podjęcia terapii SCiG w warunkach domowych, oraz 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 <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	– częstość infekcji, – nastawienie pacjentów do SCiG, – profil bezpieczeństwa. (<u>nie precyzowano rzędowości ocenianych punktów końcowych</u>)
Ochs 2006; <u>Źródło finansowania:</u> ZLB Behring	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 (dzieci + dorośli)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Diagnoza PNP; 2) terapia IViG przez ≥ 4 mies.; 3) wiek ≥ 2 lat; 4) masa ciała ≥ 10 kg. <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	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> liczba infekcji, <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> – nieobecność w szkole/pracy, – hospitalizacje – profil bezpieczeństwa, – jakość życia, – satysfakcja z leczenia,

ID badania, finansowanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			narkotyków w wywiadzie; 5) ciąża, karmienie piersią lub brak antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym	– preferencje pacjenta.
Pac 2005; <u>Źródło finansowania:</u> niekomercyjne	Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg.	IVIg/SCIg: 15 pacjentów (dzieci + dorośli)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem odporności <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	– poziom Ig, – parametry biochemiczne i hematologiczne, – infekcje, – profil bezpieczeństwa (<u>nie precyzowano rzędowości ocenianych punktów końcowych</u>)
Gardulf 2004; <u>Źródło finansowania:</u> ZLB Behring GmbH	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. 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 (dzieci + dorośli)	<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. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Reakcje anafilaktyczne po podaniu IgG w przeszłości; 2) wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV.	– jakość życia, – satysfakcja z leczenia, – preferencje pacjenta, – poziom IgG, – infekcje, – nieobecność w szkole/pracy, – profil bezpieczeństwa. (<u>nie precyzowano rzędowości ocenianych punktów końcowych</u>)
Gaspar 1998; <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	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 (dzieci)	<u>Kryteria włączenia:</u> b.d. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.	– satysfakcja z leczenia, – poziom immunoglobulin (<u>nie precyzowano rzędowości ocenianych punktów końcowych</u>)

Badanie Wasserman 2012 stanowi otwarte, prospektywne badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w systemie „przed-po”, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fSCIg u pacjentów z PNO. W badaniu uwzględniono wyniki pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie przez 3 miesiące, u których następnie zastosowano terapię fSCIg (14–18 miesięcy). W badaniu uczestniczyło 87 chorych (dzieci i dorośli w wieku od 4–78 lat (mediana 35 lat)), spośród których 31 osób brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo SCIg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVIg. Odsetek dorosłych wynosił 84%, przy czym jako dorosłych traktowano pacjentów w wieku 12 lat lub więcej.

W pierwszej fazie badania pacjentów leczono z zastosowaniem IVIg. Po 3 miesiącach leczenia, IVIg zastąpiono terapią fSCIg (druga faza badania). Druga faza badania poprzedzona była fazą wstępną, w której podawano fSCIg w celu adaptacji pacjentów do podskórnego podania Ig w dużych dawkach. Terapię fSCIg stosowano w odstępach 3- lub 4-tygodniowych przez okres ok. 12 miesięcy: rekombinowaną ludzką hialuronidazę podawano w dawce 75U/g IgG, a następnie 108% uprzednio stosowanej dawki IgG. Dawka produktu leczniczego HyQvia była wyznaczana na podstawie wcześniejszego leczenia z użyciem Ig 10% w podaniu dożylnym (od 320 do 1000 mg/kg/4 tygodnie) i była indywidualnie dostosowywana w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu IgG w okresie trwania badania. Wyniki stosowania fSCIg porównano z wynikami dla IVIg. Wyniki dla IVIg uzyskano na podstawie 3 miesięcznego okresu stosowania IVIg bezpośrednio poprzedzającego okres stosowania fSCIg oraz dla 31 chorych uczestniczących wcześniej w

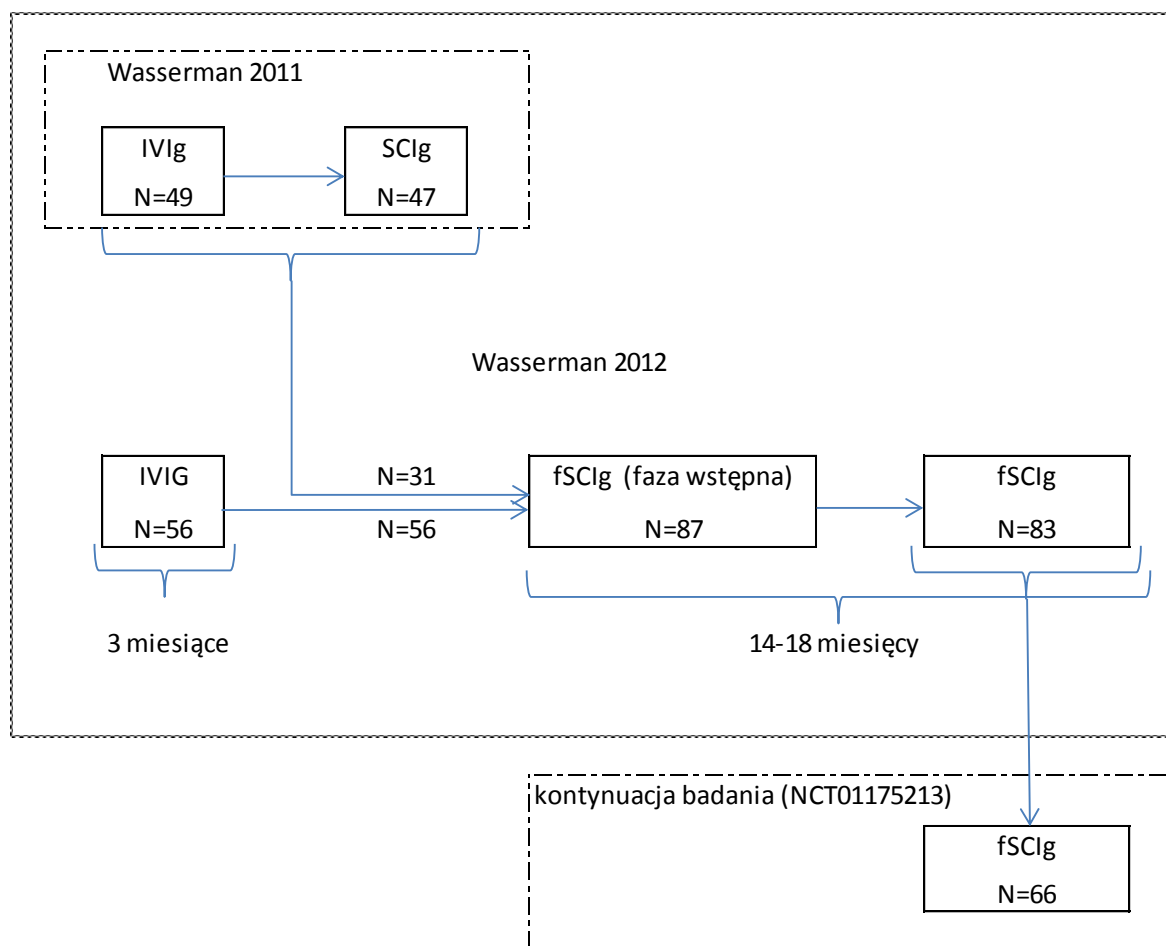
badaniu Wasserman 2011 z wcześniejszego okresu (tj. przed rozpoczęciem terapii SCiG w ramach badania Wasserman 2011). Dla pacjentów z badania Wasserman 2011 przedstawiono również wyniki z okresu, w którym stosowali SCiG. Po zakończeniu tego badania pacjenci mogli kontynuować terapię fSCiG w ramach fazy kontynuacji (Wasserman 2014). Łączny czas ekspozycji na rHuPH20 w badaniu Wasserman 2012 i jego kontynuacji wynosił 187,7 pacjentolat.

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe: średnia liczba zweryfikowanych ostrych infekcji bakteryjnych³ (SBI) w ciągu roku w przeliczeniu na jednego pacjenta (1-rzędowy punkt końcowy), a także poziom IG we krwi pacjenta (analizowany, w miarę dostępności danych, łącznie z dawką Ig); jakość życia; satysfakcja z leczenia; hospitalizacje, nieobecność w szkole/pracy. Hipotezę zerową badania stanowi: roczna częstość ostrych infekcji bakteryjnych podczas leczenia wynosi ≥ 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta, natomiast hipotezę alternatywną: roczna częstość ostrych infekcji bakteryjnych podczas leczenia wynosi < 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta (ustalona na podstawie wytycznych FDA).

Badanie Wasserman 2012 ukończyło 68 pacjentów, z których 66 zostało włączonych do fazy kontynuacji (fSCiG podawane co 3–4 tyg. zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem).

Schemat badania przedstawia poniższy diagram.

Rysunek 1. Schemat badania Wasserman 2012



Uwaga analityka: Brak jest pełnotekstowej publikacji dla kontynuacji badania Wasserman 2012. Dostępne są jedynie postery, abstrakty konferencyjne oraz publikacja Wasserman 2014 (typu overview) przedstawiająca wyniki na podstawie danych firmy Baxter.

Randomizowane badania kliniczne

Randomizowane badania kliniczne porównywały efekty podawania immunoglobuliny ludzkiej drogą dożylną (i.v.) i podskórną (s.c.).

³ Ciężkie infekcje bakteryjne: bakteriemia, posocznica, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny.

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 podawaną dożylnie (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 u wszystkich pacjentów analogiczna jak przed badaniem, 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 17 nierandomizowanych badań klinicznych dla porównania IVIg vs SCIg w populacji pacjentów z PNO. Spośród nich tylko dwa (Espanol 2014, IDF 2008) porównywały 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, Kanegene 2014, 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.

Populacje badane w większości badań liczyły od kilkunastu do kilkudziesięciu uczestników. Tylko dwa badania obejmowały dużą populację: 300 pacjentów w badaniu Espanol 2014 oraz 955 pacjentów w badaniu IDF 2008. 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, Kanegene 2014, 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.

Obserwacja w większości badań miała charakter prospektywny. W pięciu pracach w zakres badania wchodziła zarówno faza stosowania IVIg, jak i SCIg (pro: Kanegene 2014, 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). Cztery prace miały charakter wyłącznie retrospektywny (Espanol 2014, 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 uwzględnia 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.

3.3.1.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wasserman 2012

Badanie stanowi jednoramienną, otwartą, prospektywną próbę kliniczną oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fSCIg. W badaniu oceniano chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany leczenia na fSCIg. Łącznie w badaniu udział wzięło 87 chorych, spośród których 31 osób brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo SCIg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVIg.

Wiarygodność badania została oceniona przez wnioskodawcę na 6/8 punktów w skali NICE, ze względu na brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak opisu kryteriów wykluczenia. Ocena jest zgodna z oceną Agencji.

Dodatkowo Agencja zidentyfikowała następujące ograniczenia badania Wasserman 2012:

- w publikacjach dotyczących badania Wasserman 2012 nie podano precyzyjnych informacji dotyczących utraty pacjentów, przyczyn utraty z badania ani danych na temat liczebności pacjentów włączanych do poszczególnych faz badania,
- w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego nie uwzględniono wyników pacjentów fazy wstępnej podania fSCIg (fazy adaptacyjnej do podania podskórnego (ang. ramp-up period)), w związku z tym włączona populacja nie jest w pełni zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT),
- w badaniu Wasserman 2012 wyniki dla IVIg uzyskano z 3 mies. okresu stosowania IVIg, natomiast dla fSCIg ok. 12 mies., w związku z tym niemożliwe było przeprowadzenie porównania efektywności IVIg vs fSCIg. Wyniki dla grupy IVIg dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok, przy czym nie określono metody przeliczania (sumowanie, modelowanie ryzyka wystąpienia etc.),
- badanie Wasserman było w całości finansowane i opracowane przez firmę Baxter.

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, Kanegane 2014, 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:

- Niską jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania fSCIg vs IVIg oraz SCIg vs IVIg [...].
- Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji danych, ze względu na różnorodność badań pod względem metodyki (cross-over RCT, nRCT, BAS).
- Niepełne raportowanie danych w części badań (brak SD, CI etc.) oraz brak analizy statystycznej.

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Agencję:

- podstawowe badanie oceniające skuteczność (otwarta, jednoramienna próba kliniczna Wasserman 2012) stanowi dowód o niższej jakości;
- populacje z badań przedstawionych przez wnioskodawcę są możliwie najbardziej zbliżone do wnioskowanych, co nie zmienia faktu, że nie odpowiadają w pełni kryteriom przedstawionym w opisie programu lekowego;
- błąd ekstrakcji i przedstawienia danych z badania Wasserman 2012 w analizie klinicznej wnioskodawcy: w analizie klinicznej wnioskodawca wskazuje, iż wyniki dla I rządowego punktu końcowego dotyczą populacji 83 pacjentów. Zgodnie odnalezionymi publikacjami, opracowane wyniki dotyczą populacji 81 pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną podania fSCIg (ramp up period) i zostali włączeni do fazy II badania (co 3–4 tyg. podanie fSCIg);
- nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej dla kontynuacji badania Wasserman 2012, w związku z tym przedstawione wyniki pochodzą z danych wnioskodawcy, odnalezionych abstraktów konferencyjnych, posterów oraz publikacji typu „overview”.

3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na specyfikę odnalezionych badań (w przypadku badań RCT – badania przeprowadzone w grupach naprzemiennych nieraportujące danych sprzed skrzyżowania, 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 w opinii Agencji właściwe, heterogeniczność włączonych badań nie pozwala na przeprowadzenie analizy ilościowej danych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Z uwagi na specyfikę badań prowadzonych w PNO, wnioskodawca włączył do analizy skuteczności klinicznej 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. W niniejszej analizie weryfikacyjnej odstąpiono od przedstawiania wyników badań klinicznych, do których włączano wyłącznie populację pediatryczną.

Porównanie skuteczności fSClg vs IVlg/SClg na podstawie badania Wasserman 2012

Mediana czasu podawania IVlg wyniosła 91 dni, natomiast fSClg (produkt HyQvia) 366 dni. W 12-miesięcznym okresie stosowania fSClg odnotowano wystąpienie 2 ciężkich infekcji (bakteryjne zapalenie płuc, niewymagające hospitalizacji, leczone antybiotykoterapią). Dodatkowo, 1 przypadek ciężkiej infekcji bakteryjnej wystąpił podczas fazy wstępnej podania fSClg (niewłączonej do analizy podstawowej).

Roczny wskaźnik zweryfikowanych ostrych ciężkich infekcji bakteryjnych (SBI) w trakcie podawania fSClg oszacowano na poziomie 0,025 (górną granicę jednostronnego 99% CI: 0,046). W badaniu osiągnięto cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Ogólny odsetek infekcji w trakcie podawania fSClg był niższy niż w trzymiesięcznym okresie terapii z zastosowaniem IVlg: estymacja punktowa odsetka wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wyniosła 2,97 (95% CI: 2,51–3,47) dla produktu leczniczego HyQvia i 4,51 (95% CI: 3,50–5,69) dla IVlg. Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (Wasserman 2014) w trakcie stosowania fSClg wynosiła 2,86.

U większości uczestników badania utrzymywano taki sam odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego HyQvia jak przy podaniu dożylnym. 78/83 (94%) pacjentów osiągnęło ten sam schemat dawkowania raz na 3 lub 4 tygodnie: u 1 pacjenta doszło do skrócenia częstości podawania z 4 do 3 tygodni; u 1 pacjenta — z 4 do 2 tygodni i jednym — z 3 do 2 tygodni (2 pacjentów wycofało się z badania w okresie stopniowego zwiększania szybkości infuzji).

Mediana liczby miejsc infuzji fSClg, IVlg i SClg w ciągu miesiąca wyniosła odpowiednio 1,09 oraz 1,34 oraz 21,43. Ponadto, odnotowano 10 minutowe zmniejszenie mediany czasu trwania infuzji (2,13 vs 2,33 h) w grupie fSClg porównaniu z IVlg.

Tabela 17. Występowanie ciężkich infekcji w grupie fSClg vs IVlg (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Punkt końcowy	N	fSClg	OI
		Średnia [górną próg 99% CI] [^]	
Częstość SBI na pacjenta/rok	81 (11 ≤12 r. z., 70 ≥ 12 r.z.)	0,025 (0,046)	12 mc*

* Mediana czasu obserwacji, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok. [^] dla pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano jednostronny 99% przedział ufności, dla pozostałych punktów końcowych oszacowano standardowe 95% przedziały ufności.

Tabela 18. Częstość wystąpienia infekcji dla porównania fSClg vs IVlg

Punkt końcowy	Badanie	IVlg			fSClg		
		N	Średnia [95% CI]	OI	N	Średnia [95% CI]	OI
Częstość infekcji ogółem na pacjenta/rok	Wasserman 2012	87	4,51 [3,50; 5,69]	3 mies.*	81	2,97 [2,51; 3,47]	12 mies.*
	Wasserman 2014.	nd	nd	nd	66	2,86 [2,36; 3,43]**	24 mies.,
	Łącznie	nd	nd	nd	66	2,99 [2,60; 3,92]**	36 mies. ¹

*Mediana czasu obserwacji, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok., **Wyniki na podstawie publikacji typu overview oraz abstraktów konferencyjnych

Tabela 19. Parametry dotyczące infuzji w badaniu Wasserman 2012

Punkt końcowy	IVlg		SClg		fSClg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Czas trwania infuzji [godz.]	87	2,33 (0,92–6,33)	bd	bd	81	2,08 (0,83–4,68)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz.]	87	200 (25–668)	bd	bd	81	300 (10–300)
Liczba infuzji	87	365*	bd	bd	81	1129*
Podawana objętość/infuzję	bd	75–800	bd	bd	bd	91–648
Liczba miejsc infuzji/mies.	31**	1,09 (1,1–1,4)	31**	21,43 (9,0–44,3)	30**	1,09 (1,0–3,5)

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCIg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
	56	1,09 (0,4–1,5)	nd	nd	51	1,09 (0,8–4,3)

* Łączna liczba infuzji. ** Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011

Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku w grupie fSCIg wyniosła w 0,02, natomiast w grupie IVIg 0,06. Podczas 12-miesięcznego okresu oceny skuteczności fSCIg nie odnotowano hospitalizacji z powodu infekcji. W fazie wstępnej, wystąpiła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego zakażeniem przez gronkowca u jednego pacjenta. W trakcie terapii fSCIg średnia liczba dni antybiotykoterapii w przeliczeniu na rok wynosiła 1,69. Średnia liczba nieplanowych wizyt lekarskich w przeliczeniu na rok wynosiła 0,4 dla terapii fSCIg oraz 0,33 dla terapii IVIg. Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy (niezależnie od wystąpienia infekcji) w przeliczeniu na rok wynosiła 0,28 w trakcie terapii fSCIg oraz 0,23 podczas stosowania IVIg. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki dotyczące dni hospitalizacji oraz nieobecności w szkole/pracy dla porównania fSCIg vs IVIg.

Wiek	IVIg		fSCIg [g/l]	
	Średnia [95% CI]	OI	Średnia [95% CI]	OI
Liczba dni hospitalizacji/rok	0,06 [0,03; 0,10]	3 mies.*	0,02 [0,01; 0,03]	12 mies.*
Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji/rok	0,03 [0,01; 0,05]		0,00 [0,00; 0,01]	
Liczba nieplanowych wizyt lekarskich	0,33 [0,23; 0,45]		0,4 [0,32; 0,49]	
Liczba dni nieobecności w szkole/pracy/rok	0,23 [0,15; 0,34]		0,28 [0,20; 0,37]	
Liczba dni antybiotykoterapii/rok	3,15 [2,19; 4,35]		1,69 [1,29; 2,16]	

*Mediana czasu obserwacji, dla grupy IVIg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.

Wśród pacjentów w wieku >12 lat mediana poziomu IgG była porównywalna w grupie fSCIg i IVIg, (mediana: 10,7 g/l vs 10,4 g/l).

Tabela 21. Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania fSCIg vs IVIg

Wiek	Stosunek dawek IVIg : fSCIg	IVIg			fSCIg [g/l]			fSCIg vs IVIg	
		N	Mediana [95% CI]	OI	N	Mediana [95% CI]	OI	mediana	p
<12 lat	1:1,08	11	9,63 [8,29; 13,60]	3 mc*	11	9,95 [7,87; 15,00]	12 mc*	bd	bd
≥12 lat		70	10,4 [9,63; 11,40]	3 mc*	70	10,7 [9,46; 11,80]	12 mc*	bd	bd

*Mediana czasu obserwacji, dla grupy IVIg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.

Tabela 22. Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSCIg w badaniu Wasserman 2012.

Punkt końcowy	fSCIg	
	n/N (%)	OI
Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z ogólnej wygody leczenia ^a	49/57 (86)	bd ^b
Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z możliwości dostosowania leczenia do planu dnia ^a	47/57 (83)	bd ^b
Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z częstości podawania ^a	44/57 (77)	bd ^b

a) Spośród pacjentów, którzy zadeklarowali chęć kontynuowania leczenia fSCIg (zamiast IVIg lub innego rodzaju immunoglobulinami podawanymi podskórnymi). b) Kwestionariusz wypełniany był podczas ostatniej wizyty (end-of-study visit).

W kwestii preferencji terapii, po okresie stosowania fSCIg wypowiedziało się 56 pacjentów w wieku powyżej 14 lat, z których 79% preferowało kontynuację leczenia fSCIg.

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono oceniane w badaniu Wasserman 2012 parametry farmakokinetyczne produktu HyQvia dla populacji pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

Tabela 23. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego HyQvia w porównaniu z dożylnym podawaniem IG 10%.

Parametr	HyQvia, Mediana (95%CI) N = 60	IVIg, 10% Mediana (95%CI) N = 68
C _{max} [g/]	15,5 (14,5–17,1)	21,9 (20,7–23,9)
C _{min} [g/]	10,4 (9,4–11,2)	10,1 (9,5–10,9)
AUC na tydzień [g*dni/l]	90,52 (83,8–98,4)	93,9 (89,1–102,1)

Parametr	HyQvia, Mediana (95%CI) N = 60	IVIg, 10% Mediana (95%CI) N = 68
Tmax [dni]	5,0 (3,3–5,1)	0,1 (0,1–0,1)
Klirens lub klirens pozorny [ml/kg/dzień]	1,6 (1,4–1,79)	1,4 (1,2–1,4)
Końcowy okres półtrwania [dni]	45,3 (41,0–60,2)	35,7 (32,4–40,4)

Wyniki dla podgrupy pacjentów leczonych uprzednio SClg i IVIg (bez hialuronidazy) – pacjenci włączeni z badania Wasserman 2011

W okresie stosowania fSClg wystąpiły 2 epizody ciężkiej infekcji bakteryjnej, w trakcie stosowania SClg odnotowano 3 epizody, natomiast podczas 3 mies. stosowania IVIg nie raportowano żadnego przypadku ciężkiej infekcji bakteryjnej. Częstość infekcji ogółem wyniosła 2,41 podczas stosowania fSClg oraz 3,77 dla terapii SClg i 4,17 dla IVIg. Poziom IgG był wyższy podczas stosowania SClg w porównaniu z okresem, w którym pacjenci stosowali fSClg lub IVIg, przy czym dawka SClg wynosiła 137% dawki IVIg).

Tabela 24. Wyniki dla porównania fSClg, IVIg oraz SClg w podgrupie pacjentów leczonych uprzednio SClg i IVIg (bez hialuronidazy) włączonych z badania Wasserman 2011.

Parametr	IVIg		SClg		fSClg	
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)
SBI*	30	0	30	3	30	2
Infekcje ogółem [Liczba infekcji ogółem na pacjenta / rok]	31	4,17 [2,73; 6,05] [#]	31	3,77 [2,80; 4,94] [#]	31	2,41 [1,80; 3,15] [#]
Poziom IgG [g/]	21	10,4 (4,8–17,8)	21	13,1 (6,4–19,7)	21	10,4 (5,3–18,5)

Ol: 3 mies. Dla IVIg, 12 mies. dla SClg oraz 12 mies. dla fSClg. * Liczba zdarzeń. [#]Średnia [95% CI].

Wyniki pozostałych uwzględnionych badań: Chapel 2000, Wasserman 2011, Wasserman 2010, Kanegane 2014, Espanol 2014, IDF 2008, Thepot 2010, Desai 2009, Empson 2012, Gardulf 2004, Ochs 2006, Kittner 2006, Jolles 2011, Berger 2010, Pac 2005, Shapiro 2010 (porównanie SClg vs IVIg)

Oprócz przedstawionych poniżej wyników badań analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała wyniki badań, do których włączono wyłącznie populację pediatryczną, tj. poniżej 18 roku życia. W związku z faktem, iż aktualnie immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności finansowane są w ramach dwóch oddzielnych programów lekowych tj. dla populacji osób dorosłych i dla populacji dzieci, a oceniana interwencja dotyczy dorosłych, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników badań, do których włączano pacjentów dorosłych lub populację mieszaną, tj. pacjentów dorosłych i dzieci. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **pogrubioną**.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	IVIg n/N (%)	SClg n/N (%)
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	Kanegane 2014	-	1/21 (4,8); 12 tyg.
	Thépot 2010 (12 mies.)	24/65 (36,9%)	15/60 (25,0%)
Pacjenci/opiekunowie raportujący nieobecności w szkole/pracy z powodu złego stanu zdrowia ≤10 dni	Espanol 2014 (w ciągu 6 mies. przed badaniem ankietowym)	106/160 (66%)	92/134 (69%)
Pacjenci/opiekunowie raportujący brak nieobecności w szkole/pracy z powodu złego stanu zdrowia		56/160 (35%)	50/134 (37%)
Stopień kontroli objawów choroby	IDF 2008	93/716 (13%)	29/239 (12%)
		322/716 (45%)	117/239 (49%)
		229/716 (32%)	69/239 (29%)
		50/716 (7%)	19/239 (8%)
		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 mc	16/22 (72,7%); 10 mc
	Ochs 2006 (12 mies.)	-	17/21 (81,0%)

Punkt końcowy		Badanie	IVIg n/N (%)	SCIg n/N (%)
		Thépot 2010 (12 mies.)	5/65 (7,7%)	-
Satysfakcja z terapii dla porównania SCIg vs IVIg	Pacjenci bardzo zadowoleni	IDF 2008	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%)
	Ogólna satysfakcja z terapii	Espanol 2014	110/160 (69%)	111/134 (83%) (p<0,05)
	Zadowolenie z możliwości samodzielnego podawania		50/160 (31%)	122/134 (91%)
	Zadowolenie z możliwości dopasowania leczenia do planu dnia		93/160 (58%)	121/134 (90%)
	Zadowolenie ze zmniejszonego czasu trwania iniekcji		62/160 (39%)	87/134 (65%)
	Pozytywna ocena wygody leczenia		96/160 (60%)	118/134 (88%) (p<0,05)

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie ciągłe)

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 mc)	0
	Kanegane 2014	0 (9–12 tyg.)	0 (12 tyg.)	0
	Wasserman 2011	0 (3 mc)	0,067 (13 mc)	-
Roczny współczynnik infekcji	Chapel 2000; 12 mc	4,12 (2,20–5,50)	3,82 (2,20–6,30)	-0,3, NS
Częstość infekcji na pacjenta / rok	Desai 2009; 6 mc	3,27 (2,99)	4,72 (3,22)	1,45; 0,038 / 0,025¹
	Kanegane 2014	5,75 (9–12 tyg.)	3,14 (12 tyg.)	-2,61
	Pac 2005	3,1 (12 mc)	1,6 (14 mc)	-1,5
	Wasserman 2010	2,0 (5 tyg.)	4,1 (24 tyg.)	2,1
	Wasserman 2011	4,1 (3 mc)	2,9 (13 mc)	-1,2
Częstość infekcji górnych dróg oddechowych na pacjenta / 6 mc	Kittner 2006	2,8 (2,0)	1,9 (1,9)	-0,9; 0,021
Poziom IgG mierzony przed podaniem kolejnej dawki IG	Chapel 2000; 6 mc	(7,8–8,4) / (5,8–9,8) ²	(8,0–9,1) / (6,8–12,0) ²	-
	Desai 2009; 3 mc	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 mc)	10,876 (3,311) (12 mc)	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 mc)	8,9 (2,1) (27 tyg.)	0,30 / 3,5%; <0,001
	Jolles 2011	6,78 (1,329) (≥6 mc)	7,94 (1,398) (7 mc)	1,16 / 17,1%
	Kanegane 2014	-6,53 (1,40) (9–12 tyg.)	7,15 (1,51) (12 tyg.)	1,09 [1,06; 1,13] ⁶
	Ochs 2006	7,86 (3–4 tyg.)	10,40 (52 tyg.)	39%
	Pac 2005	5,33 (3,48–7,44) ⁶ (12 mc)	6,7 (3,58–8,97) ⁷ (14 mc)	1,37 / 25,7%
	Shapiro 2010 (BMI <30 kg/m ²) (35 mc)	9,034 (3,215)	11,279 (2,708)	2,245 / 24,9%
	Shapiro 2010 (BMI ≥30 kg/m ²) (35 mc)	8,822 (2,576)	10,695 (2,772)	1,873 / 21,2%
	Thépot 2010 (12 mc)	8,37 (4,2–17,7) ⁶	8,82 (3,5–17,8) ⁷	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 mc)	12,02 (13 mc)	-	
Częstość hospitalizacji	Thépot 2010 (12 mc)	0,84	1,19	0,35
Liczba dni nieobecności w szkole/pracy z powodu infekcji	Chapel 2000 (12 mc)	12 (0–5,5)	12 (0–7,8)	0
Liczba dni nieobecności w szkole /	Kanegane 2014	0 (0–8); 9–12 tyg.	0 (0–8); 12 tyg.	-

Punkt końcowy		Badanie	Średnia (SD)		MD (SD) [95% CI] / % (SD); p
			IVIg	SCIg	
pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji					
Satysfakcja z terapii: LQI	Treatment interference with daily life activities (I)	Gardulf 2004	72,9 (19,8); ≥ 6 mc	90,7 (13,6); 10 mc	17,8 (23,3); <0,0001
		Empson 2012	-	-	+20%; 0,002
		Ochs 2006	59,0 (3,4); ≥ 4 mc	91,0 (3,9); 12 mc	32; $\leq 0,0001$
	Therapy related problems (II)	Gardulf 2004	74,5 (17,4); ≥ 6 mc	80,4 (21,8); 10 mc	6,0 (24,4)
		Ochs 2006	66,0 (3,4); ≥ 4 mc	84,0 (3,9); 12 mc	18; $\leq 0,0001$
	Therapy setting (III)	Gardulf 2004	72,9 (24,0); ≥ 6 mc	95,9 (8,2); 10 mc	22,9 (23,9); <0,0001
		Empson 2012	-	-	+29%; <0,001
		Ochs 2006	64,0 (3,1); ≥ 4 mc	95,0 (3,9); 12 mc	31; $\leq 0,0001$
Treatment costs (IV)	Gardulf 2004	55,3 (24,4); ≥ 6 mc	79,5 (20,8); 10 mc	24,1 (32,3); <0,0001	
Total score	Gardulf 2004 (dorośli)	82,2 (15,0); ≥ 6 mc	92; 6 mc	9,8	
Satysfakcja z terapii: TSQM	Convenience	Jolles 2011	55,6; ≥ 6 mc ⁵	83,3; 10 mc 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 mc	6,1 (0,3); 12 mc	0,4; $\leq 0,05$
	Satysfakcja z miejsca terapii		5,0 (0,2); ≥ 4 mc	7,0 (0,2); 12 mc	2,0; $\leq 0,0001$
Jakość życia: SF-36	Social function	Berger 2010 (dorośli)	74,0 (27,14) >12 mc	76,9 (26,62) 12 mc	1,5 (24,82) 0,776
		Gardulf 2004 (dorośli)	77,7 ≥ 6 mc	83,2; 10 mc	5,5; 0,01
		Ochs 2006	83 (3,6); ≥ 4 mc	85 (4,0) 12 mc	2; NS
	Mental health	Berger 2010 (dorośli)	73,5 (17,71) >12 mc	80,2 (12,77) 12 mc	5,2 (15,38); 0,104
		Gardulf 2004 (dorośli)	87,5 ≥ 6 mc	94,3 10 mc	6,8; 0,05
		Ochs 2006	79 (3,1) ≥ 4 mc	81 (3,3) 12 mc	2; NS
	Vitality	Berger 2010 (dorośli)	51,0 (21,56) >12 mc	58,4 (15,90) 12 mc	7,3 (19,66); 0,078
		Gardulf 2004 (dorośli)	62,8 ≥ 6 mc	70,2 10 mc	7,4; 0,04
		Ochs 2006	56 (3,5) ≥ 4 mc	69 (3,8) 12 mc	13; $\leq 0,05$
	Physical function	Berger 2010 (dorośli)	73,7 (27,11) >12 mc	74,8 (29,00) 12 mc	3,8 (11,02); 0,134
		Ochs 2006	87 (3,6); ≥ 4 mc	94 (3,9); 12 mc	7; NS
	Role-physical	Berger 2010 (dorośli)	65,1 (29,11) >12 mc	69,5 (31,29) 12 mc	3,0 (24,75); 0,550
		Ochs 2006	79 (3,9); ≥ 4 mc	93 (4,3); 12 mc	14; $\leq 0,05$
	Role-emotional	Berger 2010 (dorośli)	86,5 (22,12) >12 mc	82,1 (25,02) 12 mc	-5,7 (18,75); 0,199
		Ochs 2006	90 (3,3); ≥ 4 mc	93 (3,6); 12 mc	3; NS
	Bodily pain	Berger 2010 (dorośli)	61,4 (28,01) >12 mc	70,6 (23,35) 12 mc	9,2 (27,57); 0,110
		Ochs 2006	80 (3,6) ≥ 4 mc	86 (3,9); 12 mc	6; NS
	General health	Berger 2010 (dorośli)	43,7 (25,90) >12 mc	52,0 (24,22) 12 mc	7,3 (17,36); 0,047
		Ochs 2006	52 (4,3) ≥ 4 mc	62 (4,7) 12 mc	10; $\leq 0,05$
	Health transition	Ochs 2006	2,5 (0,2) ≥ 4 mc	2,1 (0,2) ⁸ 12 mc	-0,4; $\leq 0,05$
Mental summary	Berger 2010 (dorośli)	49,7 (9,36) >12 mc	51,1 (9,47) 12 mc	0,4 (9,23); 0,250	
Physical summary	Berger 2010 (dorośli)	41,5 (12,95) >12 mc	44,2 (12,45) 12 mc	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		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 mc	51,0 (9,27) 12 mc	0,2 (8,9)
	Physical Composite		42,4 (12,3) >12 mc	45,3 (11,9) 12 mc	3,2 (8,98); 0,072

¹ Pierwsza wartość to wynik testu t-studenta dla par obserwacji; druga wartość z testu Wilcozona 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 zaraportowanego przez autorów publikacji. ⁵ Mediana oraz tam gdzie podano (zakres). ⁶ Stosunek

średnich (geometrycznych) wartości dla trzech pomiarów podczas terapii IVIg i trzech pomiarów w czasie przyjmowania SCIg [CI 90%]. ⁷ Średnia i zakres. ⁸ Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wasserman 2012

Podczas stosowania fSCiG obserwowano łącznie 384 zdarzenia niepożądane: 265 (69%) o łagodnym charakterze, 114 (30%) – umiarkowanym, a 5 (1,3%) – ciężkim. Do poważnych działań niepożądanych należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania leku, obrzęk genitaliów) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). U żadnego z pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Jako najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia występujące z częstością 0,203 na infuzję były działania o charakterze miejscowym. Wskaźnik przejściowo występujących miejscowych zdarzeń niepożądanych (całkowita liczba zdarzeń podzielona przez całkowitą liczbę wlewów), zaistniałych w czasie infuzji w okresie 72 godzin po podaniu leku wyniósł odpowiednio 0,199 w grupie fSCiG vs 0,011 w grupie IVIg. Układowe działania niepożądane raportowano u 8,3% pacjentów w grupie fSCiG [95% CI: 6,3%; 10,0%] w porównaniu do 25% [95% CI: 16,7%; 25,0%].

Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożdanymi były ból głowy, zmęczenie i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny (265/384 pacjentów) do umiarkowanego (114/384 pacjentów). Częstość działań niepożądanych w kontynuacji badania wyniosła odpowiednio 0,103 (układowe działania niepożądane) i 0,159 (miejscowe działania niepożądane) w przeliczeniu na infuzję.

6/87 pacjentów (6,9%) pacjentów wyłączono z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie fSCiG. W trakcie terapii fSCiG obserwowano 2 przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast w trakcie terapii IVIg i SCiG, odpowiednio 2 i 1 epizody.

Tabela 27. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla porównania fSCiG vs IVIg w badaniu Wasserman 2012

Zdarzenia niepożądane	IVIg [n/N (%)]			fSCiG [n/N (%)]			fSCiG vs IVIg p
	Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji	OI	Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji	OI	
Układowe zdarzenia niepożądane							
Układowe AE ogółem	25% [16,7%; 25,0%] ^a	bd	3 mc	8,3% [6,3%; 10,0%] ^a	bd	12 mc	bd
Układowe AE ogółem ^b	bd	(0,2)	3 mc	bd	(0,33)	12 mc	bd
Ból głowy	22/87 (25,3)	41/365 (11,2)	3 mc	16/81 (19,8)	35/1129 (3,1)	12 mc	bd
Zmęczenie	8/87 (9,2)	10/365 (2,7)	3 mc	7/81 (8,6)	14/1129 (1,2)	12 mc	bd
Nudności	10/87 (11)	10/365 (2,7)	3 mc	6/81 (7,4)	11/1129 (1)	12 mc	bd
Gorączka	5/87 (5,7)	6/365 (1,6)	3 mc	6/81 (7,4)	10/1129 (0,9)	12 mc	bd
Wymioty	5/87 (5,7)	6/365 (1,6)	3 mc	6/81 (7,4)	9/1129 (0,8)	12 mc	bd
Dreszcze	7/87 (8)	9/365 (2,5)	3 mc	1/81 (1,2)	3/1129 (0,3)	12 mc	bd
Miejscowe niepożądane reakcje na podanie leku							
Miejscowe AE ogółem	4/87 (4,6)	4/365 (1,1)	3 mc	42/81 (51,9)	225/1129 (19,9)	12 mc	bd
	bd	bd	3 mc	bd	(0,286)	12 mc	bd
Dyskomfort/ból	bd	bd	3 mc	bd	122/1129 (10,8)	12 mc	bd
Rumień	bd	bd	3 mc	bd	32/1129 (2,8)	12 mc	bd
Opuchlizna/obrzęk	bd	bd	3 mc	bd	27/1129 (2,4)	12 mc	bd
Świąd	bd	bd	3 mc	bd	19/1129 (1,7)	12 mc	bd

Układowe AE, niezależnie od przyczyny zaistniałe w czasie infuzji bądź w okresie 72 godzin po podaniu leku, raportowano dla >5% pacjentów leczonych IVIg i fSCiG, natomiast miejscowe AE dla >1% infuzji fSCiG. a. Odsetek pacjentów [95% CI]. b. Pacjenci w wieku ≥18 lat.

Tabela 28. Częstość zdarzeń niepożądanych dla porównania fSCiG, IVIg oraz SCiG.

Zdarzenie niepożądane	IVIg [n/N (%)]			SCiG [n/N (%)]			fSCiG [n/N (%)]		
	AE / 1000 infuzji	AE / pacjento-lata	OI	AE / 1000 infuzji	AE / pacjento-lata	OI	AE / 1000 infuzji	AE / pacjento-lata	OI
Układowe zdarzenia niepożądane związane z podawanym lekiem^a									
Układowe AE –	336	5,60	3 mc	37	1,93	>12 mc ^b	96	1,46	12 mc

Zdarzenie niepożądane	IVIg [n/N (%)]			SCIg [n/N (%)]			fSCIg [n/N (%)]		
	AE / 1000 infuzji	AE / pacjento-lata	OI	AE / 1000 infuzji	AE / pacjento-lata	OI	AE / 1000 infuzji	AE / pacjento-lata	OI
ogółem									
Układowe AE – łagodne	266	4,43	3 mc	31	1,60	>12 mc ^b	61	0,92	12 mc
Układowe AE – umiarkowane	55	0,91	3 mc	6	0,30	>12 mc ^b	32	0,49	12 mc
Układowe AE – poważne	16	0,26	3 mc	1	0,03	>12 mc ^b	3	0,05	12 mc
Ból głowy	117	1,95	3 mc	9	0,45	>12 mc ^b	27	0,41	12 mc
Zmęczenie	8	0,13	3 mc	2	0,12	>12 mc ^b	7	0,10	12 mc
Nudności	23	0,39	3 mc	3	0,18	>12 mc ^b	14	0,20	12 mc
Gorączka	23	0,39	3 mc	3	0,15	>12 mc ^b	5	0,08	12 mc
Wymioty	31	0,52	3 mc	2	0,12	>12 mc ^b	7	0,10	12 mc
Dreszcze	55	0,91	3 mc	0	0	>12 mc ^b	5	0,08	12 mc
Zawroty głowy	0	0	3 mc	0	0	>12 mc ^b	5	0,08	12 mc
Ból	0	0	3 mc	0	0	>12 mc ^b	5	0,08	12 mc
Miejscowe niepożądane reakcje na podanie leku									
Układowe AE – ogółem	8	0,13	3 mc	19	0,98	>12 mc ^b	171	2,58	12 mc
Układowe AE – łagodne	8	0,13	3 mc	15	0,80	>12 mc ^b	135	2,04	12 mc
Układowe AE – umiarkowane	0	0	3 mc	3	0,18	>12 mc ^b	35	0,54	12 mc
Dyskomfort / ból	8	0,13	3 mc	9	0,45	>12 mc ^b	76	1,15	12 mc
Rumień	0	0	3 mc	1	0,06	>12 mc ^b	35	0,54	12 mc
Opuchlizna/ obrzęk	0	0	3 mc	1	0,06	>12 mc ^b	22	0,33	12 mc
Krwak	0	0	3 mc	5	0,24	>12 mc ^b	7	0,10	12 mc
Reakcja	0	0	3 mc	1	0,03	>12 mc ^b	5	0,08	12 mc
Guzek	0	0	3 mc	0	0	>12 mc ^b	7	0,10	12 mc
Uczucie ciepła	0	0	3 mc	0	0	>12 mc ^b	3	0,05	12 mc

Liczba infuzji: 128 dla IVIg, 1755 dla SCIg oraz 592 dla fSCIg. a Występujące u $\geq 5\%$ pacjentów. b 12–15 mies.

Dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w dwóch 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, co utrudnia 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 29. 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 30. 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, wynacznienie 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 (Kanegane 2014, 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.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia występujące z częstością 0,203 na infuzję były działaniami miejscowymi. Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny do umiarkowanego (ChPL HyQvia).

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem normalnej immunoglobuliny ludzkiej zaliczono:

- sporadyczne działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból w odcinku lędźwiowo-krzyżowym.
- w rzadkich przypadkach normalne immunoglobuliny ludzkie mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu,
- po podaniu normalnej immunoglobuliny ludzkiej obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, przemijających reakcji hemolitycznych, podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy i (lub) ostrej niewydolności nerek.
- rzadko po dożylnym lub podskórnym podaniu preparatów gammaglobulinowych obserwowano reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny oraz zakrzepica żył głębokich.

- miejscowe reakcje w miejscu infuzji: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe rozgrzanie, miejscowy ból, swędzenie, zasinienie i wysypka (ChPL HyQvia).

Ogółem dla produktów immunoglobulinowych podawanych podskórnie zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz podane z wykorzystaniem preferowanej terminologii w porządku wyznaczonym przez stopień ciężkości:

- zaburzenia układu immunologicznego: reakcja nadwrażliwości
- zaburzenia układu nerwowego: parestezja, drżenie Zaburzenia serca: tachykardia;
- zaburzenia naczyniowe: zaczerwienienie, bladość, uczucie zimna w obwodowych częściach ciała;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność;
- zaburzenia żołądka i jelit: parestezja wokół ust;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk twarzy, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, nadmierna potliwość, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie gorąca;
- badania diagnostyczne: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej;
- informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie możliwości przenoszenia wirusów (ChPL HyQvia).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu do obrotu rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej w podobnych postaciach podawanych podskórnie w celu ułatwienia rozprowadzenia i wchłaniania podawanych podskórnie płynów lub produktów leczniczych były łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień i ból. Reakcją zgłaszaną najczęściej w związku z podskórnym podawaniem dużych objętości płynów był obrzęk.

U 13 spośród 83 osób biorących udział w kluczowym badaniu co najmniej raz w ciągu badania pojawiły się przeciwciała zdolne do wiązania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20). Przeciwciała nie miały zdolności neutralizacji rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. Nie wykazano żadnych czasowych zależności między reakcjami niepożądanymi a obecnością przeciwciał anty-rHuPH20. Nie stwierdzono zwiększenia częstości lub ciężkości reakcji niepożądanych u pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciw rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej.

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego HyQvia oceniano w badaniu klinicznym 3 fazy z udziałem 83 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (w tym 21 pacjentów w wieku od 2 do 16 lat) przyjmujących infuzje w odstępach 3- lub 4-tygodniowych (Waserman2012).

Miejscowe reakcje obserwowane w badaniu klinicznym obejmują łagodny obrzęk miejsca podania (przy większości infuzji) spowodowany dużymi objętościami infuzji, jednak reakcje te nie były uznawane za działania niepożądane, o ile nie sprawiały dyskomfortu. Tylko dwa przypadki miejscowych reakcji niepożądanych były ciężkie i obejmowały ból w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji. Stwierdzono dwa przypadki przemijającego obrzęku narządów płciowych, w tym jeden uznany za ciężki, będące wynikiem dyfuzji produktu leczniczego z miejsca infuzji zlokalizowanego na brzuchu. Nie zaobserwowano zmian skórnych, które nie ustąpiły w trakcie badania klinicznego

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania (ChPL HyQvia).

Tabela 31. Działania niepożądane produktu leczniczego HyQvia na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia żołądka i jelit			wymioty, nudności, ból w nadbrzuszu, biegunka, ból w jamie ustnej	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dyskomfort/ ból	reakcje miejscowe: rumień, obrzęk, świąd, zmęczenie	reakcje miejscowe: narośl w miejscu infuzji; guzek; miejsce infuzji: uczucie ciepła, krwiak, krwotok; gorączka; obrzęk obwodowy; dreszcze; złe samopoczucie; astenia; nietypowe samopoczucie; obrzęk grawitacyjny	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Badania diagnostyczne			dodatni wyn k testu na obecność przeciwciał; dodatni wyn k testu Coombsa; obniżona liczba limfocytów; obniżona liczba krwinek białych; spadek masy ciała	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			utrata apetytu	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból mięśni; ból stawów; ból w pachwinie; ból w kończynach; ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	migrena; zawroty głowy; uczucie pieczenia	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy; obrzęk narządów płciowych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			przekrwienie nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			rumień; wysypka plamisto-grudkowa	
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie; obniżone ciśnienie tętnicze krwi	

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca dokonał poszukania ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu HyQvia, 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).

W ramach tego przeszukiwania wnioskodawca nie odnalazł jakichkolwiek komunikatów bezpieczeństwa.

Agencja wykonała przeszukanie kontrolne, które przeprowadzono ogólnie dla preparatów immunoglobulin w podaniu dożylnym i podskórnym. Rekomendacje kliniczne wskazują na równoważność preparatów immunoglobulin w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności, w związku z czym Agencja zdecydowała o rozszerzeniu przeszukiwania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa do komunikatów dotyczących substancji czynnej leku.

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).

Powikłania 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 powikłań 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 powikłań 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 zakrzepowo-zatorowych 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).

Kolejnym powikłaniem obserwowanym w wyniku dożylnych infuzji preparatów zawierających Ig jest hemoliza. 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 wywołującego objawy alergii zostały wycofane z rynku (FDA 2010).

Tabela 32. 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,	2011,	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył (Według MHRA partia

Lek	Źródło	Rok	Zdarzenia niepożądane
	URPL, EMA	2012	produktu mającą wysoką 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 20 badań spełniających kryteria włączenia, w tym: 1 badanie otwarte, typu „przed–po” porównujące skuteczność fSClg z IVlg (Wasserman 2012), 2 badania RCT w schemacie grup naprzemiennych porównujące IVlg/SClg z SClg/IVlg, 2 badania otwarte z grupą kontrolną oraz 15 badań jednoramiennych typu „przed–po” porównujących IVlg z SClg. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Podstawowe badanie włączone do analizy (Wasserman 2012) stanowi otwarte, prospektywne badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w systemie „przed–po”, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fSClg (produkt leczniczy HyQvia) u pacjentów z PNO. W badaniu uwzględniono wyniki pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie przez 3 miesiące, u których następnie zastosowano terapię fSClg (14–18 miesięcy). Terapię fSClg stosowano w odstępach 3- lub 4-tygodniowych: rekombinowaną ludzką hialuronidazę podawano w dawce 75 U/g IgG, a następnie 108% uprzednio stosowanej dawki IgG. W badaniu uczestniczyło 87 chorych (dzieci i dorośli w wieku od 4–78 lat (mediana 35 lat), spośród których 31 osób brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo SClg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVlg. Odsetek dorosłych wynosił 84%, przy czym jako dorosłych traktowano pacjentów w wieku 12 lat lub więcej.

Mediana czasu podawania IVlg wyniosła 91 dni, natomiast fSClg (produkt HyQvia) 366 dni. W 12-miesięcznym okresie stosowania fSClg odnotowano wystąpienie 2 ciężkich infekcji (bakteryjne zapalenie płuc, niewymagające hospitalizacji, leczone antybiotykoterapią). Dodatkowo, 1 przypadek ciężkiej infekcji bakteryjnej wystąpił podczas fazy wstępnej podania fSClg (niewłączonej do analizy podstawowej).

Roczny wskaźnik zweryfikowanych ostrych ciężkich infekcji bakteryjnych (SBI) w trakcie podawania fSClg oszacowano na poziomie 0,025 (górna granica jednostronnego 99% CI: 0,046). W badaniu osiągnięto cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Ogólny odsetek infekcji w trakcie podawania fSClg był niższy niż w trzymiesięcznym okresie dożylnego podawania IVlg: estymacja punktowa odsetka wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wyniosła 2,97 (95% CI: 2,51–3,47) dla produktu leczniczego HyQvia i 4,51 (95% CI: 3,50–5,69) dla IVlg. Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (Wasserman 2014) w trakcie stosowania fSClg wynosiła 2,86.

Mediana liczby miejsc infuzji fSClg, IVlg i SClg w ciągu miesiąca wyniosła odpowiednio 1,09 oraz 1,34 oraz 21,43. Ponadto, odnotowano 10 minutowe zmniejszenie mediany czasu trwania infuzji (2,13 vs 2,33 h) w grupie fSClg w porównaniu z IVlg.

Podczas stosowania fSClg obserwowano łącznie 384 zdarzenia niepożądane: 265 (69%) o łagodnym charakterze, 114 (30%) – umiarkowanym, a 5 (1,3%) – ciężkim. Do poważnych działań niepożądanych należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania leku, obrzęk genitaliów) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). U żadnego z pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Jako najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia występujące z częstością 0,203 na infuzję były działania o charakterze miejscowym: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. Wskaźnik występowania przejściowych, miejscowych zdarzeń niepożądanych (całkowita liczba zdarzeń podzielona przez całkowitą liczbę wlewów) zaistniałych w czasie infuzji w okresie 72 godzin po podaniu leku wyniósł odpowiednio 0,199 w grupie fSClg vs 0,011 w grupie IVlg.

Układowe działania niepożądane raportowano u 8,3% pacjentów w grupie fSClg w porównaniu do 25%. Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożdanymi były ból głowy, zmęczenie i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny (265/384 pacjentów) do umiarkowanego (114/384 pacjentów).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy Medline, bazy DARE, rejestru CEAR, stron internetowych ISPOR, CADTH, NICE oraz SMC nie odnaleziono żadnych opracowań kosztowych, analiz ekonomicznych ani modeli dla ocenianej interwencji.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił zestawienie analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową immunoglobulin (bez względu na produkt leczniczy) w podaniu dożylnym lub podskórnym w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności.

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania immunoglobulin (podawanych dożylnie lub podskórnym) w pierwotnych niedoborach odporności (przedstawiono wyłącznie wyniki dla strategii leczenia dostępnych w Polsce)

Autor, rok	Kraj, perspektywa	Interwencje	Ttyp analizy	Horyzont czasowy	Wyniki
Gerth 2014 <u>Źródła finansowania:</u> CSL Behring	Kanada, płatnik publiczny	SCIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	1 rok	Koszty inkrementalne opieki pielęgniarskiej 1 vs 2. -2 603 CAD (1. rok), -2 948 CAD (kolejne lata)
Martin 2013 <u>Źródła finansowania:</u> CSL Behring	Kanada, płatnik publiczny	SCIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	3 lata	Koszty inkrementalne (3 lata) 1. vs 2. -5 736 CAD
Beauté 2010 <u>Źródła finansowania:</u> LFB, Baxter, CSL Behring, Octapharma	Francja, Ubezpieczenie społeczne i pacjent	SCIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	1 rok	Koszty całkowite (1 rok) 25 275 € 26 880 €
Högy 2005 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	Niemcy, płatnik publiczny	SCIg w domu IVIg ambulat.	CMA	1 rok	Koszty całkowite, dorośli (1 rok) 14 893 € 31 027 €
Gardulf 1995 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	Szwecja, płatnik publiczny	IVIg w szpitalu SCIg w szpitalu SCIg w domu	CMA	-	Średni koszt roczny 14 124 \$ 4 656 \$ 3 096 \$
Ducruet 2013 <u>Źródła finansowania:</u> CSL Behring	Kanada, płatnik publiczny i pacjent	IVIg w szpitalu SCIg w domu	CMA	-	Koszty całkowite w pierwszym roku 6 055 CAD 3 578 CAD
Membe 2008 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	Kanada, płatnik publiczny	SCIg w domu IVIg w szpitalu	CMA	1 rok	Koszty całkowite, dorośli (1 rok) 21 033 CAD 23 038 CAD
Membe 2008a <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	Kanada, płatnik publiczny	SCIg w domu IVIg w szpitalu	Model Markowa, CUA	1 rok	Koszt całkowity (1 rok) 20 065 CAD 21 273 CAD QALY 0,675 0,648 ICER 2. vs 1. Zdominowany

Sponsorem większości analiz była firma CSL Behring, cztery analizy finansowane były ze środków publicznych. We wszystkich poza jedną analizą zastosowano w ocenie opłacalności poszczególnych strategii terapeutycznych analizę minimalizacji kosztów. We wszystkich opracowaniach wyniki wskazują, że terapia domowa z wykorzystaniem SCIg jest tańsza niż terapia prowadzona w szpitalu z wykorzystaniem IVIg.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia, fSCIg, ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – facilitated subcutaneous immunoglobulin) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u dorosłych.

Technika analityczna

Analiza kliniczna nie wykazała przewagi leku HyQvia nad komparatorami. Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów. W konsekwencji przyjętej metodyki analizy nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest normalna immunoglobulina ludzka z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia). Wnioskodawca przeprowadził porównania z innymi refundowanymi w Polsce produktami immunoglobulin w podaniu dożylnym i podskórnym. Aktualnie stosowane interwencje w populacji docelowej to SCIg i IVIg finansowane w ramach programu lekowego. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził również porównania z SCIg i IVIg stosowanymi w leczeniu szpitalnym (w ramach JGP; proces wprowadzania regulacji prawnych związanych z przeniesieniem świadczenia podania immunoglobulin pacjentom PNO z systemu JGP do programu lekowego nie został jeszcze zakończony).

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 tożsame.

Horyzont czasowy

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

Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, w związku z czym nie zastosowano dyskontowania kosztów.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów pośrednich niemedycznych ani kosztów pośrednich związanych z leczeniem PNO.

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 fSCIg lub SCIg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków).

Model

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

- W analizie zrezygnowano z uwzględnienia wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSCIg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.

- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia występujących u pacjentów infekcji oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Na podstawie wyników analizy klinicznej nie można wnioskować o różnicach pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa w aspekcie częstości występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. W związku z tym przyjęto, że wymienione koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a ich pominięcie nie ma wpływu na wyniki analizy.
- Ceny preparatów HyQvia, Subcuvia, Kiovig i Gammagard S/D przyjęto na poziomie danych własnych wnioskodawcy [Uwaga Analityka: ceny preparatów są zgodne z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od stycznia 2015 r].
- Cenę preparatów Ig w przypadku podania w ramach leczenia szpitalnego rozliczanego w ramach JGP uzyskano na podstawie wyceny świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”. Przytoczona wycena nie zależy od rodzaju stosowanego preparatu.
- Koszty świadczeń w programie lekowym: podania leków, kwalifikacji do programu i diagnostyki w programie określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ.
- Koszty podania Ig w ramach leczenia szpitalnego określono na podstawie świadczeń aktualnie funkcjonujących w leczeniu szpitalnym (w systemie JGP).

Analiza została przygotowana przez wnioskodawcę w postaci analizy minimalizacji kosztów, w formacie arkusza MS Excel. Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ masy ciała pacjentów oraz wielkości dawki immunoglobuliny na podanie na kg masy ciała pacjenta, na stabilność wyników. W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń wnioskodawca przeprowadził systematyczne testowanie aplikacji obliczeniowej. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wnioskodawca zadeklarował korektę wszystkich błędów ujawnionych w trakcie testowania aplikacji obliczeniowej. Agencja nie zidentyfikowała, żadnych dodatkowych błędów danych oraz struktury dostarczonego arkusza obliczeniowego.

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty		
Immunoglobuliny finansowane w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z PNO – koszt 1 g substancji		
fSCIg, HyQvia		Zgodnie z wnioskiem
IVIg, Kiovig	170,10 zł	Obwieszczenia MZ
IVIg, Gammagard S/D	170,10 zł	
IVIg, Privigen	170,10 zł	
IVIg, Ig VENA	170,10 zł	
SCIg, Subcuvia	240,97 zł	
Immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego dla dorosłych pacjentów z PNO – koszt 1 g substancji		
IVIg	312,00 zł (6 pkt x 52,00 zł)	Na podstawie wyceny świadczenia Leczenie przetoczeniami immunoglobulin
SCIg	312,00 zł (6 pkt x 52,00 zł)	
Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych		
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	468,00 zł (9 pkt x 52,00 zł)	Zarządzenie Prezesa NFZ
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	468,00 zł (9 pkt x 52,00 zł)	
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	104,00 zł (2 pkt x 52,00 zł)	
Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego (JGP)		
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	260,00 zł (5 pkt x 52,00 zł)	Na podstawie wyceny świadczenia Leczenie przetoczeniami immunoglobulin
Koszty zestawów do podawania immunoglobulin podskórnie		
Subcuvia – zużycie przez 4 tygodnie		Dane wnioskodawcy
HyQvia – zużycie przez 4 tygodnie		Dane wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia immunoglobulinami w programie lekowym oraz monitorowania w programie lekowym		
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia pierwotnych niedoborów odporności	325,00 zł (6,25 pkt x 52,00 zł)	zarządzenie Prezesa NFZ
Diagnostyka w programie leczenia pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych	2 532,40 zł (48,70 pkt x 52,00 zł)	
Koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego (JGP)		
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia pierwotnych niedoborów odporności	0,00 zł	Założono, że terapia rozliczana w ramach systemu JGP nie wiąże się z dodatkowymi kosztami w zakresie kwalifikacji do terapii i diagnostyki w jej trakcie (a świadczenia te są realizowane w ramach procedur związanych z podaniem leków)
Dawkowanie		
Liczba podań rocznie		
fSClg	13	ChPL HyQvia
SClg	52	ChPL Subcuvia
IVlg	13	ChPL Kiovig
Dawkowanie immunoglobulin		
Dawka jednorazowa IVlg [g/kg]	0,539	Średnia ważona liczebnościami populacji z wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej
Dawka jednorazowa SClg [g/kg]	0,135	
Dawka jednorazowa fSClg	0,539	
Charakterystyka populacji		
Średnia masa ciała dorosłych z PNO uwzględniona w analizie	72,97 kg	Dane GUS

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił następujące ograniczenia analizy:

- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
- 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.
- W analizie nie uwzględniono wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSClg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Nie odnaleziono danych pozwalających skwantyfikować większą wygodę stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia.
- Stosowane wielkości 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 uwzględnionego w analizie.
- 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 najprawdopodobniej wpływu na wyniki analizy.
- W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z wydatkami płatnika na porównywane interwencje, podanie leków, edukację pacjentów rozpoczynających terapię domową fSClg lub SClg, 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.
- Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu dorosłych z PNO. (Komentarz analityka: założenie to zastosowano wyłącznie do produktów fSClg (HyQvia) oraz SClg (Subcuvia). Wnioskodawca odstąpił od tego założenia w przypadku produktów IVlg. Agencja przeprowadziła obliczenia dodatkowe uwzględniające przyjęcie tegoż założenia w odniesieniu do wszystkich produktów immunoglobulin. Leki finansowane w ramach programów lekowych wydawane są pacjentom bezpłatnie

i w całości finansowane są ze środków publicznych. Ponadto wykonano również obliczenia dodatkowe dla podstawowego scenariusza analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w którym refundację leku przyjęto na poziomie finansowania podstawy limitu w danej grupie limitowej).

8. W analizie nie uwzględniono ewentualnego wzrostu produktywności pacjentów dorosłych stosujących terapię Ig z zastosowaniem preparatów fSClg lub SClg w warunkach domowych.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. 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?		
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej płatników, które ze względu na sposób finansowania immunoglobulin (program lekowy – brak dopłaty pacjenta) są ze sobą tożsame
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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?	?	W analizie wnioskodawcy założono porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz technologii stanowiących komparatory. Założenie to ma uzasadnienie logiczne, jednakże nie może być poczynione na podstawie wyników analizy klinicznej. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie oceniające skuteczność wnioskowanej technologii w schemacie „przed-po”, nie miało ono, zatem charakteru komparatywnego sensu stricto. Wnioskodawca założył, iż preparat HyQvia jest pod względem substancji czynnej lekiem generycznym w stosunku do pozostałych immunoglobulin w podaniu podskórnym i na tej podstawie przyjął porównywalność skuteczności HyQvia względem SClg. Jest to założenie zgodne z Polskim prawem, jednakże należy zauważyć, iż zgodnie z danymi EMA HyQvia nie została potraktowana przez rejestratora, jako lek generyczny. Porównywalność skuteczności HyQvia i IVIg udowodniono na podstawie badań porównujących SClg względem IVIg.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym oddzielnie dla pierwszego roku refundacji HyQvia i kolejnych lat refundacji. Wybór rocznego horyzontu czasowego jest zasadny, gdyż pozwala na uwzględnienie wszystkich kosztów różniących pomiędzy zastosowaniem technologii wnioskowanej i technologii stanowiących komparatory
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która obejmuje wyłącznie oszacowanie kosztów.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która obejmuje wyłącznie oszacowanie kosztów.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór	Nie dotyczy	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
użyteczności stanów zdrowia?		obejmuje wyłącznie oszacowanie kosztów.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	<p>W kalkulatorze dołączonym do analizy ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano poważny błąd dotyczący kalkulacji ceny substancji czynnej za 1 g produktu HyQvia oraz komparatorów. W kalkulatorze wnioskodawcy cena zbytu netto leków obliczana była na podstawie ceny hurtowej leków. W związku z faktem, iż obliczenia wnioskodawcy przedstawione zostały w dwóch wariantach: bez marży hurtowej oraz z marżą hurtową w wysokości 5%, zastosowany system obliczeń powodował generowanie odmiennych cen zbytu netto substancji czynnych, zależnie od przyjętego wariantu obliczeń.</p> <p>Ponadto w założeniach analizy wskazano, iż obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, co jest założeniem słusznym. Zgodnie z danymi zawartymi w arkuszu kalkulacyjnym założenie to nie zostało wprowadzone do obliczeń, gdyż w przypadku immunoglobulin w podaniu dożylnym wnioskodawca za cenę leku przyjął cenę podstawy limitu finansowania w danej grupie limitowej.</p>

* - 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 zidentyfikowano następujące błędy w skoroszytcie kalkulacyjnym:

- W kalkulatorze wnioskodawcy cena zbytu netto leków obliczana była na podstawie ceny hurtowej leków. W związku z faktem, iż obliczenia wnioskodawcy przedstawione zostały w dwóch wariantach: bez marży hurtowej oraz z marżą hurtową w wysokości 5%, zastosowany system obliczeń powoduje przyjęcie odmiennych cen zbytu netto substancji czynnych, zależnie od przyjętego wariantu obliczeń. Zadaniem Agencji to cena zbytu netto proponowana przez producenta jest wartością podstawową i powinna służyć jako wartość wyjściowa obliczeń.
- W założeniach analizy wnioskodawcy wskazano, iż obliczenia przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, co jest założeniem słusznym. Zgodnie z danymi zawartymi w arkuszu kalkulacyjnym założenie to nie zostało wprowadzone do obliczeń, gdyż w przypadku immunoglobulin w podaniu dożylnym wnioskodawca za cenę leku przyjął cenę podstawy limitu finansowania w danej grupie limitowej.

W analizie wnioskodawcy założono porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz technologii stanowiących komparatory. Założenie to ma uzasadnienie logiczne, jednakże nie może być poczynione na podstawie wyników analizy klinicznej. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie oceniające skuteczność wnioskowanej technologii w schemacie „przed-po”, nie miało ono zatem charakteru komparatywnego sensu stricto. Wnioskodawca założył, iż preparat HyQvia jest pod względem substancji czynnej lekiem generycznym w stosunku do pozostałych immunoglobulin w podaniu podskórnym i na tej podstawie przyjął porównywalność skuteczności HyQvia względem SCIg. Jest to założenie zgodne z Polskim prawem, jednakże należy zauważyć, iż zgodnie z danymi EMA HyQvia nie została potraktowana przez rejestratora jako lek generyczny. Porównywalność skuteczności HyQvia i IVIg udowodniono na podstawie badań porównujących SCIg względem IVIg. W związku z uznaną przez rekomendacje kliniczne skutecznością terapii immunoglobulinami przyjętą technikę analityczną można uznać za poprawną. Ponadto opinie ekspertów jednoznacznie wskazują na porównywalność skuteczności HyQvia oraz IVIg i SCIg. Wszyscy eksperci wskazali, iż HyQvia może być stosowana zamiennie z IVIg i SCIg.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności. W deterministycznej jednokierunkowej analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości analizy ekonomicznej

wskazują względną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analiz miała zmienność przyjętego dawkowania immunoglobulin. Ze względu na to, że dawkowanie immunoglobulin ustalane jest niezależnie dla każdego pacjenta, w odniesieniu do jego masy, niemożliwe jest zniwelowanie wpływu tego czynnika na końcowe wyniki analizy, a także wskazanie najbardziej prawdopodobnego wariantu analizy wrażliwości.

Agencja zdecydowała o przedstawieniu obliczeń własnych polegających na korekcie błędów zidentyfikowanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W wyniku analizy struktury grupy limitowej zawierającej IVIg i SCIg zdecydowano o zastosowaniu do obliczeń średniej ceny produktów immunoglobulin w danej grupie limitowej ważonej udziałem w sprzedaży na podstawie komunikatów DGL NFZ za rok 2014.

Zarówno IVIg, jak i HyQvia mogą być podawane w odstępach 4-tygodniowych lub 3-tygodniowych, zależnie od potrzeb pacjenta. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia dodatkowe analizy ekonomicznej dla schematu podawania IVIg i HyQvia co trzy tygodnie.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

W związku z wystąpieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowane o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Komparatorem o najniższym współczynniku kosztów i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów z PNO jest terapia immunoglobulinami w podaniu dożylnym finansowana na poziomie limitu finansowania. W przypadku takiego porównania cena progowa 1 g produktu HyQvia nie powinna przekraczać 168,58 zł w pierwszym roku terapii i 169,71 zł w kolejnych latach terapii.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy w dwóch wariantach: przy uwzględnieniu danych kosztowych leku na podstawie Obwieszczenia MZ oraz przy uwzględnieniu danych kosztowych leku na podstawie danych producenta – przy założeniu, że lek dostarczany będzie bezpośrednio przez Producenta do szpitali, a jego marża hurtowa wyniesie 0%. W związku z faktem, iż Agencja nie ma możliwości weryfikacji tych założeń ani nie posiada informacji o sposobie dostarczania do szpitali pozostałych produktów immunoglobulin, zdecydowano o przedstawieniu w niniejszej analizie weryfikacyjnej wyłącznie wariantu przy uwzględnieniu danych kosztowych leku na podstawie Obwieszczenia MZ. Takie założenie pozwala na równe traktowanie podmiotów odpowiedzialnych właściwych dla technologii alternatywnych.

Porównanie kosztów terapii: fSCiG vs SCiG

Pierwszy rok terapii

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania fSCiG vs SCiG w rocznym horyzoncie czasowym (pierwszy rok refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	Subcuvia – SCiG (PL)	SCiG (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leku		123 205	159 519
Koszty podania	624	624	13 520
Koszty kwalifikacji	325	325	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		126 687	173 039

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	vs Subcuvia – SCIg (PL)	SCIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Kolejne lata terapii

Tabela 38. Zestawienie kosztów dla porównania fSCIg vs SCIg w rocznym horyzoncie czasowym (kolejne lata refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	Subcuvia – SCIg (PL)	SCIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leku		123 205	159 519
Koszty podania	0	0	13 520
Koszty kwalifikacji	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		125 738	173 039

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	vs Subcuvia – SCIg (PL)	vs SCIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Porównanie kosztów terapii: fSCIg (PL) vs IVIg (PL) i IVIg (LZS)

Pierwszy rok terapii

Tabela 40. Zestawienie kosztów dla porównania fSCIg (PL) vs IVIg (PL) i IVIg (LZS) w rocznym horyzoncie czasowym (pierwszy rok refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leku		86 968	159 519
Koszty podania	624	6 084	3 380
Koszty kwalifikacji	325	325	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		95 910	162 899

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (pierwszy rok refundacji)

Parametr	vs IVIg (PL)	vs IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Kolejne lata terapii

Tabela 42. Zestawienie kosztów dla porównania fSClg (PL) vs IVIg (PL) i IVIg (LZS) w rocznym horyzoncie czasowym (kolejne lata refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leku		86 968	159 519
Koszty podania	0	6 084	3 380
Koszty kwalifikacji	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		95 585	162 899

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 43. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (kolejne lata refundacji)

Parametr	vs IVIg (PL)	vs IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ceny progowe: porównanie fSClg vs SClg (program lekowy) i SClg (leczenie szpitalne)

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs Subcutavia (PL)	HyQvia vs SClg (LZS)
Pierwszy rok terapii – dane kosztowe z obwieszczenia MZ / zł	212,50	Nie istnieje*
Kolejne lata terapii – dane kosztowe z obwieszczenia MZ / zł	212,50	Nie istnieje*

*cena progowa jest wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 45. Ceny progowe: porównanie fSClg vs IVIg (program lekowy) i IVIg (leczenie szpitalne)

Cena za progowa 1 g immunoglobuliny	HyQvia vs IVIg (PL)	HyQvia vs IVIg (LZS)
Pierwszy rok terapii – dane kosztowe z obwieszczenia MZ / zł	159,42	Nie istnieje*
Kolejne lata terapii – dane kosztowe z obwieszczenia MZ / zł	168,52	Nie istnieje*

*cena progowa jest wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Ceny progowe dla poszczególnych produktów leczniczych HyQvia zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 46. Ceny progowe produktów leczniczych w pierwszym roku refundacji

Produkt leczniczy	Cena progowa			
	HyQvia vs Subcutavia (PL)	HyQvia vs SClg (LZS)	HyQvia vs IVIg (PL)	HyQvia vs IVIg (LZS)
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072926 (30 g)	6 375,00 zł	Nie istnieje*	4 782,60 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072902 (20 g)	4 250,00 zł	Nie istnieje*	3 188,40 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072896 (10 g)	2 125,00 zł	Nie istnieje*	1 594,20 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fio ka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072889 (5 g)	1 062,50 zł	Nie istnieje*	797,10 zł	Nie istnieje*

Produkt leczniczy	Cena progowa			
	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SCIg (LZS)	HyQvia vs IVIg (PL)	HyQvia vs IVIg (LZS)
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fioła 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fioła 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072872. (2,5 g)	531,25 zł	Nie istnieje*	398,55 zł	Nie istnieje*

*cena progowa jest wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 47. Ceny progowe produktów leczniczych w kolejnych latach refundacji

Produkt leczniczy	Cena progowa			
	HyQvia vs Subcuvia (PL)	HyQvia vs SCIg (LZS)	HyQvia vs IVIg (PL)	HyQvia vs IVIg (LZS)
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fioła 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fioła 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072926 (30 g)	6 375,00 zł	Nie istnieje*	5 055,60 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fioła 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fioła 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072902 (20 g)	4 250,00 zł	Nie istnieje*	3 370,40 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fioła 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fioła 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072896 (10 g)	2 125,00 zł	Nie istnieje*	1 685,20 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fioła 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fioła 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072889 (5 g)	1 062,50 zł	Nie istnieje*	842,60 zł	Nie istnieje*
HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fioła 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fioła 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072872. (2,5 g)	531,25 zł	Nie istnieje*	421,30 zł	Nie istnieje*

*cena progowa jest wyższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę. PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Parametry, których zmienność testowano w ramach analizy wrażliwości, wraz z ich wartościami przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto Agencja w ramach analizy wrażliwości zdecydowała o przedstawieniu wyników obliczeń wnioskodawcy dla wariantu, w którym założono, że preparaty immunoglobuliny ludzkiej normalnej będą dostarczane do szpitala przez producenta i w związku z tym nie będzie do nich naliczana marża hurtowa. Scenariusz ten oznaczono symbolem 3a.

Największy wpływ na wyniki porównania fSCIg vs. SCIg miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin (scenariusz 2d). Na wyniki porównania fSCIg vs. IVIg również miało przyjęte dawkowanie (scenariusz 2e). Scenariusz 2e został uznany przez Analityka Agencji za najbardziej prawdopodobny w związku z tym, że przyjęta w nim miesięczna dawka leku HyQvia odpowiada w nim 108% dawki IVIg, co jest wartością zgodną z danymi badania klinicznego Wasserman 2012.

Tabela 48. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1a	Masa ciała pacjentów (72,97 kg)	Wzrost o 1 kg	Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaną wartością, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia związane ze wzrostem masy ciała pacjentów z PNO o 1 kg. Ponadto rozważono wariant minimalny i maksymalny, w którym przyjęto, że średnia jest równa odpowiednio najniższej i najwyższej z wartości właściwych dla poszczególnych grup wiekowych.
1b		Wartość minimalna (63,60 kg)	
1c		Wartość maksymalna (75,85 kg)	
2a	Dawkowanie (SCIg 0,135g/kg; IVIg 0,539 g/kg, fSCIg: 0,582 g/kg)	SCIg 0,088 g/kg IVIg 0,309 g/kg fSCIg 0,309 g/kg	W scenariuszach 2a i 2b zastosowano wartości skrajne z odnalezionych badań w celu określenia maksymalnego wpływu dawkowania na wyniki niniejszej analizy. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące dawkowania immunoglobulin z badań, w których zaobserwowano największe różnice w dawkowaniu pomiędzy IVIg i SCIg (Ochs 2006, Thepot 2010). Wpływ założenia, że dawka fSCIg jest o 8% wyższa od dawki IVIg, testowany był w ramach scenariusza 2e. Założenie poczyniono na podstawie wyników badania Wasserman 2012, w którym wskazano, że dawka fSCIg była średnio o 8% większa niż dawka IVIg.
2b		SCIg 0,160 g/kg IVIg 0,610 g/kg fSCIg 0,610 g/kg	
2c		SCIg 0,158 g/kg IVIg 0,464 g/kg fSCIg 0,464 g/kg	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
2d		SCIg 0,108 g/kg IVIg 0,604 g/kg fSCIg 0,604 g/kg	
2e		SCIg 0,135g/kg; IVIg 0,539 g/kg, fSCIg: 0,582 g/kg	
3a	Marża hurtowa 5%	0%	

Preparaty immunoglobuliny ludzkiej nomlane będą dostarczane do szpitala przez producenta i w związku z tym nie będzie do nich naliczana marża hurtowa

Porównanie fSCIg (PL) ze SCIg (PL) oraz ze SCIg (LZS)

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSCIg ze SCIg (program lekowy) i SCIg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe z obwieszczenia [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSCIg (PL)	SCIg (PL)	SCIg (LZS)	fSCIg vs SCIg (PL)	fSCIg vs SCIg (LZS)	fSCIg vs SCIg (PL)	fSCIg vs SCIg (LSzp)
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy		126 687	173 039			212,50	292,45
1a		128 375	175 225			212,50	292,21
1b		110 869	152 559			212,50	295,00
1c		131 546	179 331			212,50	291,79
2a		83 760	117 460			241,36	342,69
2b		149 776	202 933			222,95	303,96
2c		147 947	200 565			289,19	394,52
2d		102 230	141 374			151,99	212,23
2e		126 687	173 039			196,76	270,78
3a		120 820	173 039			212,50	307,07
Kolejne lata terapii							
Podstawowy		125 738	173 039			212,50	294,08
1a		127 426	175 225			212,50	293,83
1b		109 920	152 559			212,50	296,87
1c		130 597	179 331			212,50	293,36
2a		82 811	117 460			241,36	345,54
2b		148 827	202 933			222,95	305,41
2c		146 998	200 565			289,19	396,42
2d		101 281	141 374			151,99	213,69
2e		125 738	173 039			196,76	272,30
3a		119 871	173 039			212,50	308,79

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Porównanie fSCIg (PL) z IVIg (PL) oraz z IVIg (LZS)

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSCIg (PL) z IVIg (program lekowy) i IVIg (leczenie szpitalne) – dane kosztowe z obwieszczenia [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji/CER			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSCIg (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)	fSCIg vs IVIg (PL)	fSCIg vs IVIg (LZS)	fSCIg vs IVIg (PL)	fSCIg vs IVIg (LSzp)
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy		95 910	162 899			159,42	274,96
1a		97 102	165 085			159,29	274,96
1b		84 744	142 419			160,80	274,93
1c		99 340	169 191			159,06	274,96

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji/CER			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)	fSClg vs IVIg (PL)	fSClg vs IVIg (LZS)	fSClg vs IVIg (PL)	fSClg vs IVIg (LSzp)
2a		58 832	94 890			166,42	274,83
2b		107 367	183 914			158,32	274,98
2c		83 874	140 823			160,93	274,93
2d		106 399	182 139			158,40	274,98
2e		95 910	162 899			147,61	254,59
3a		95 910	162 899			167,39	288,71
Kolejne lata terapii							
Podstawowy		95 585	162 899			160,49	276,59
1a		96 777	165 085			160,35	276,57
1b		84 419	142 419			162,04	276,81
1c		99 015	169 191			160,10	276,54
2a		58 507	94 890			168,29	277,68
2b		107 042	183 914			159,27	276,42
2c		83 549	140 823			162,18	276,83
2d		106 074	182 139			159,36	276,44
2e		95 585	162 899			148,61	256,11
3a		95 585	162 899			168,52	290,42

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błędy w kalkulatorze dostarczonym do analizy ekonomicznej oraz niekonsekwencje w przyjętych w analizie założeniach. W trakcie przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano następujące błędy w skróście kalkulacyjnym:

- W kalkulatorze wnioskodawcy cena zbytu netto leków obliczana była na podstawie ceny hurtowej leków. W związku z faktem, iż obliczenia wnioskodawcy przedstawione zostały w dwóch wariantach: bez marży hurtowej oraz z marżą hurtową w wysokości 5%, zastosowany system obliczeń powoduje przyjęcie odmiennych cen zbytu netto substancji czynnych, zależnie od przyjętego wariantu obliczeń. Zdaniem Agencji to cena zbytu netto proponowana przez producenta jest wartością podstawową i powinna służyć, jako wartość wyjściowa obliczeń.
- W założeniach analizy wnioskodawcy wskazano, iż obliczenia przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, co jest założeniem słusznym. Zgodnie z danymi zawartymi w arkuszu kalkulacyjnym założenie to nie zostało wprowadzone do obliczeń, gdyż w przypadku immunoglobulin w podaniu dożylnym wnioskodawca za cenę leku przyjął cenę podstawy limitu finansowania w danej grupie limitowej.

Agencja zdecydowała o przedstawieniu obliczeń własnych polegających na korekcie błędów zidentyfikowanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W wyniku analizy struktury grupy limitowej zawierającej IVIg i SClg zdecydowano o zastosowaniu do obliczeń średniej ceny produktów immunoglobulin w danej grupie limitowej ważonej udziałem w sprzedaży na podstawie komunikatów DGL NFZ za rok 2014.

Tabela 51. Średnia cena preparatów immunoglobulin na podstawie Obwieszczenia MZ obowiązującego od stycznia 2015 roku ważona udziałem w sprzedaży w roku 2014 na podstawie komunikatów DGL NFZ.

Rodzaj immunoglobulin ze względu na drogę podania	Cena hurtowa / 1g
IVIg	216,59
SClg	240,97
fSClg	

Porównanie kosztów terapii: fSClg vs SClg

Pierwszy rok terapii

Tabela 52. Zestawienie kosztów dla porównania fSClg vs SClg w rocznym horyzoncie czasowym (pierwszy rok refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	SClg (PL)	SClg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy			
Koszty leku		123 437	159 519
Koszty podania	624	624	13 520
Koszty kwalifikacji	325	325	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		126 918	173 039

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 53. Wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej (pierwszy rok refundacji)

Parametr	vs SClg (PL)	vs SClg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Kolejne lata terapii

Tabela 54. Zestawienie kosztów dla porównania fSClg vs SClg w rocznym horyzoncie czasowym (kolejne lata refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	SClg (PL)	SClg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy			
Koszty leku		123 437	159 519
Koszty podania	0	0	13 520
Koszty kwalifikacji	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		125 969	173 039

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 55. Wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej (kolejne lata refundacji)

Parametr	vs SClg (PL)	vs SClg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Porównanie kosztów terapii: fSClg (PL) vs IVlg (PL) i IVlg (LZS)

Pierwszy rok terapii

Tabela 56. Zestawienie kosztów dla porównania fSClg (PL) vs IVlg (PL) i IVlg (LZS) w rocznym horyzoncie czasowym (pierwszy rok refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	IVlg (PL)	IVlg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy			
Koszty leku		110 743	159 519
Koszty podania	624	6 084	3 380
Koszty kwalifikacji	325	325	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)
Koszty łączne		119 684	162 899

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 57. Wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej (pierwszy rok refundacji)

Parametr	vs IVIg (PL)	vs IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Kolejne lata terapii

Tabela 58. Zestawienie kosztów dla porównania fSCIg (PL) vs IVIg (PL) i IVIg (LZS) w rocznym horyzoncie czasowym (kolejne lata refundacji)

Kategoria kosztów	HyQvia (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leku		110 743	159 519
Koszty podania	0	6 084	3 380
Koszty kwalifikacji	0	0	0
Koszty monitorowania	2 532	2 532	0
Koszty łączne		119 359	162 899

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Tabela 59. Wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej (kolejne lata refundacji)

Parametr	vs IVIg (PL)	vs IVIg (LZS)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Zarówno IVIg jak i HyQvia mogą być podawane w odstępach 4-tygodniowych lub 3-tygodniowych, zależnie od potrzeb pacjenta. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia dodatkowe analizy ekonomicznej dla schematu podawania IVIg i HyQvia, co trzy tygodnie (3-tyg.).

Ponadto z uwagi na to, że zidentyfikowany przez wnioskodawcę scenariusz 2e analizy wrażliwości, w którym dawkowanie fSCIg ustalono na 108% dawkowania IVIg zgodnie z badaniem Wasserman 2012, został uznany za scenariusz najbardziej prawdopodobny, przeprowadzono również dodatkowe obliczenia analizy ekonomicznej dla scenariusza 2e przy założeniu dawkowania HyQvia i IVIg w odstępach 3- i 4-tygodniowych (3-tyg. + 108%, 4-tyg. + 108%).

Przedstawiono również wariant obliczeń, w których uwzględniono ceny leków na poziomie podstawy limitu finansowania w analizowanych grupach limitowych (podst. + limit).

Porównanie fSCIg (PL) ze SCIg (PL) oraz ze SCIg (LZS)

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSCIg ze SCIg (program lekowy) i SCIg (leczenie szpitalne) [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSCIg (PL)	SCIg (PL)	SCIg (LZS)	fSCIg vs SCIg (PL)	fSCIg vs SCIg (LZS)	fSCIg vs SCIg (PL)	fSCIg vs SCIg (LZS)
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy (4-tyg.)		126 918	173 039			223,53	307,06
Podst. + limit		126 047	173 039			223,53	309,24
4-tyg. + 108%		126 918	173 039			206,98	284,31
3-tyg.		126 918	173 039			167,64	230,29

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	SClg (PL)	SClg (LZS)	fSClg vs SClg (PL)	fSClg vs SClg (LZS)	fSClg vs SClg (PL)	fSClg vs SClg (LZS)
3-tyg. + 108%		126 918	173 039			155,23	213,23
Kolejne lata terapii							
Podstawowy (4-tyg.)		125 969	173 039			223,53	308,77
Podst. + limit		125 098	173 039			223,53	310,97
4-tyg. + 108%		125 969	173 039			206,98	285,90
3-tyg.		125 969	173 039			167,65	231,58
3 tyg. + 108%		125 969	173 039			155,23	214,43

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

Porównanie fSClg (PL) z IVIg (PL) oraz z IVIg (LZS)

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fSClg (PL) z IVIg (program lekowy) i IVIg (leczenie szpitalne) [zł]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji/CER			Wydatki inkrementalne		Cena progowa	
	fSClg (PL)	IVIg (PL)	IVIg (LZS)	fSClg vs IVIg (PL)	fSClg vs IVIg (LZS)	fSClg vs IVIg (PL)	fSClg vs IVIg (LZS)
Pierwszy rok terapii							
Podstawowy (4-tyg.)		119 684	162 899			210,43	288,69
Podst. + limit		95 913	162 899			168,58	290,74
4-tyg. + 108%		119 684	162 899			194,85	267,31
3-tyg.		156 598	162 899			207,96	216,52
3 tyg. + 108%		156 598	162 899			192,56	200,48
Kolejne lata terapii							
Podstawowy (4-tyg.)		119 359	162 899			211,56	290,41
Podst. + limit		95 588	162 899			169,71	292,48
4-tyg. + 108%		119 359	162 899			195,89	268,90
3-tyg.		156 273	162 899			208,81	217,81
3 tyg. + 108%		156 273	162 899			193,34	201,67

PL - program lekowy, LZS - leczenie szpitalne.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia, fSClg, ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – facilitated subcutaneous immunoglobulin) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u dorosłych.

Analiza kliniczna nie wykazała przewagi leku HyQvia nad komparatorami. Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów. W konsekwencji przyjętej metodyki analizy nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.

W związku z wystąpieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowane o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Komparatorem o najniższym współczynniku kosztów i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów z PNO jest terapia immunoglobulinami w podaniu dożylnym finansowana na poziomie limitu finansowania.

Leki finansowane w ramach programów lekowych wydawane są pacjentom bezpłatnie w związku z powyższym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatników (płatnik publiczny + pacjent), w związku z powyższym obie perspektywy analizy są sobie równe.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w programie lekowym są równe i wynoszą w przypadku uwzględnienia cen uwzględniających marże hurtowe [redacted] zł w pierwszym roku terapii i [redacted] zł w kolejnych latach terapii.

Dla porównania HyQvia vs SCIg finansowanego w ramach programu lekowego koszty inkrementalne terapii równoważą się ([redacted]) a dla porównania HyQvia vs. SCIg finansowanego w ramach leczenia szpitalnego przynoszą oszczędności w wysokości [redacted] (należy jednak zauważyć, że jest to przypadek marginalny ze względu na fakt, iż udział terapii SCIg prowadzonej w ramach lecznictwa szpitalnego jest znikomy).

Dla porównania HyQvia vs IVIg finansowanego w ramach programu lekowego koszty inkrementalne terapii wynoszą [redacted], a dla porównania z HyQvia vs IVIg finansowanego w ramach lecznictwa szpitalnego generują oszczędności rzędu [redacted] (od 2015 roku finansowanie IVIg w ramach lecznictwa szpitalnego będzie sukcesywnie maleć na skutek wprowadzania pacjentów do programu lekowego – porównanie o bardzo ograniczonym znaczeniu praktycznym).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą wrażliwości największy wpływ na wyniki porównania fSCIg vs. SCIg miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin (scenariusz 2d). Na wyniki porównania fSCIg vs. IVIg również największy wpływ miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin (scenariusz 2e). Scenariusz 2e został uznany przez Analityka Agencji za najbardziej prawdopodobny w związku z tym, że przyjęta w nim miesięczna dawka leku HyQvia odpowiada w nim 108% dawki IVIg, co jest wartością zgodną z danymi badania klinicznego Wasserman 2012.

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błędy w kalkulatorze dostarczonym do analizy ekonomicznej oraz niekonsekwencje w przyjętych w analizie założeniach. W trakcie przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano następujące błędy w skoroszycie kalkulacyjnym:

- W kalkulatorze wnioskodawcy cena zbytu netto leków obliczana była na podstawie ceny hurtowej leków. W związku z faktem, iż obliczenia wnioskodawcy przedstawione zostały w dwóch wariantach: bez marży hurtowej oraz z marżą hurtową w wysokości 5%, zastosowany system obliczeń powoduje przyjęcie odmiennych cen zbytu netto substancji czynnych, zależnie od przyjętego wariantu obliczeń. Zdaniem Agencji to cena zbytu netto proponowana przez producenta jest wartością podstawową i powinna służyć, jako wartość wyjściowa obliczeń.
- W założeniach analizy wnioskodawcy wskazano, iż obliczenia przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, co jest założeniem słusznym. Zgodnie z danymi zawartymi w arkuszu kalkulacyjnym założenie to nie zostało wprowadzone do obliczeń, gdyż w przypadku immunoglobulin w podaniu dożylnym wnioskodawca za cenę leku przyjął cenę podstawy limitu finansowania w danej grupie limitowej.

Agencja zdecydowała o przedstawieniu obliczeń własnych polegających na korekcie błędów zidentyfikowanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W wyniku analizy struktury grupy limitowej zawierającej IVIg i SCIg zdecydowano o zastosowaniu do obliczeń średniej ceny produktów immunoglobulin w danej grupie limitowej ważonej udziałem w sprzedaży na podstawie komunikatów DGL NFZ za rok 2014.

Zarówno IVIg jak i HyQvia mogą być podawane w odstępach 4-tygodniowych lub 3-tygodniowych, zależnie od potrzeb pacjenta. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia dodatkowe analizy ekonomicznej dla schematu podawania IVIg i HyQvia, co trzy tygodnie (3-tyg.).

Ponadto z uwagi na to, że zidentyfikowany przez wnioskodawcę scenariusz 2e analizy wrażliwości, w którym dawkowanie fSCIg ustalono na 108% dawkowania IVIg zgodnie z badaniem Wasserman 2012, został uznany za scenariusz najbardziej prawdopodobny, przeprowadzono również dodatkowe obliczenia analizy ekonomicznej dla scenariusza 2e przy założeniu dawkowania HyQvia i IVIg w odstępach 3- i 4-tygodniowych (3-tyg. + 108%, 4-tyg. + 108%).

Przedstawiono również wariant obliczeń, w których uwzględniono ceny leków na poziomie podstawy limitu finansowania w analizowanych grupach limitowych (podst. + limit).

Zgodnie z obliczeniami dodatkowymi Agencji inkrementalne koszty terapii wynikające z włączenia do refundacji leku HyQvia wyniosły od [redacted] zł do [redacted] zł dla porównania z SCIg finansowanego w ramach programu lekowego oraz od [redacted] zł do [redacted] zł dla porównania z IVIg finansowanego w ramach programu lekowego.

Pomimo zidentyfikowania uchybień w analizie wnioskodawcy wprowadzone poprawki nie wpływają w sposób znaczący na ostateczne wyniki analizy ekonomicznej. Roczne koszty dla porównania HyQvia vs SCIg

finansowanego w ramach programu lekowego w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (4-tyg. + 108%) wzrosły o [] zł / rok a roczne koszty dla porównania HyQvia vs IVIg finansowanego w ramach programu lekowo zmalały o [] zł / rok.

Najniższą wartość ceny progowej uzyskano dla porównania HyQvia vs IVIg finansowanego w ramach programu lekowego, zgodnie z oszacowaniami analiz ekonomicznej uzyskano następujące wartości ceny progowej dla poszczególnych preparatów HyQvia:

- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072926 (30 g) – 4 782,60 zł
- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072902 (20 g) – 3 188,40 zł
- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072896 (10 g) – 1 594,20 zł
- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072889 (5 g) – 797,10 zł

Sponsorem większości odnalezionych w literaturze analiz ekonomicznych była firma CSL Behring, cztery analizy finansowane były ze środków publicznych. We wszystkich poza jedną analizą zastosowano w ocenie opłacalności poszczególnych strategii terapeutycznych analizę minimalizacji kosztów. We wszystkich opracowaniach wyniki wskazują, że terapia domowa z wykorzystaniem SCIg jest tańsza niż terapia prowadzona w szpitalu z wykorzystaniem IVIg.

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 z użyciem preparatu HyQvia u dorosłych pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii tego typu.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizy 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 w tym zakresie dla Polski zgromadzonych 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.

Oszacowanie populacji pacjentów otrzymujących Ig w ramach leczenia szpitalnego wnioskodawca przygotował w oparciu o dane NFZ przekazane przez konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej. Udziały poszczególnych form podania immunoglobulin (IVIg i SCIg) oraz preparatów Ig w populacji dorosłych z PNO wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących zużycia Ig w ramach istniejącego programu lekowego dla dzieci z PNO. W scenariuszu aktualnym przyjęto, że wszyscy dorośli z PNO leczeni za pomocą Ig stosują terapię dożylną (IVIg).

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 lecznictwie 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 programu lekowego i nie obejmuje leczenia z zastosowaniem fSClg,
- 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 (IVlg), jak i domowych (SClg, fSClg).

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 programu lekowego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku wprowadzenia de refundacji nowego produktu immunoglobulin, tj. leku HyQvia (scenariusz nowy).

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 oraz w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych” i finansowane są w obrębie dwóch grup limitowych: 1066.0 – Immunoglobulinum humanum oraz 1066.1 – Immunoglobulinum humanum subcutaneum.

Wnioskodawca zakłada zakwalifikowanie HyQvia do aktualnie istniejącej grupy limitowej 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 IVlg i SClg wynosi odpowiednio 46,93% i 53,07%. Z uwagi na niepewność oszacowań, wynikającą w głównej mierze z uwzględnienia w populacji dorosłych z PNO wartości udziałów IVlg i SClg oszacowanych na podstawie danych z programu lekowego dla dzieci, w analizie wrażliwości wnioskodawcy uwzględniono alternatywne wartości analizowanych parametrów w populacji dorosłych.

Wnioskodawca uzasadnił przyjęte zmiany w analizowanym rynku leków na podstawie informacji własnych, które oparte zostały o konsultacje z ekspertami i dane o stosowaniu preparatu HyQvia w innych państwach europejskich. Zgodnie z oszacowaniami, preparat HyQvia stosować będzie odpowiednio 5% i 10% pacjentów leczonych w programie lekowym w roku 2015 i 2016. Wnioskodawca założył, że HyQvia będzie proporcjonalnie zastępować IVlg i SClg.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości analizy wpływu na budżet, w której testowano zmienność parametrów analizy podstawowej. Parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Do analizy wrażliwości włączono również (podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej) wariant, w którym w obliczeniach nie jest uwzględniana wartość marży hurtowej, z uwagi na fakt, że wnioskodawca zobowiązał się do dostarczania leku bezpośrednio do szpitala. Wariant ten oznaczono, jako „G”

Tabela 62. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametrów
Liczba pacjentów z PNO w Polsce	A0	Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z polskiego rejestru PNO oraz polskich danych w europejskim rejestrze ESID.
	A1	Oszacowanie liczebności populacji docelowej przy braku uwzględnienia śmiertelności.
Odsetek pacjentów leczonych za pomocą Ig	B0	Oszacowanie odsetka na podstawie danych z rejestru ESID dla roku 2013.
	B1	Prognoza dla roku 2016 na podstawie danych z rejestru ESID dla lat 2006–2013.

Parametr	Wariant	Wartość parametrów
Odsetek pacjentów leczonych za pomocą fSCiG w scenariuszu nowym	C1	10% w roku 2015 i 15% w roku 2016
Odsetek dorosłych z PNO leczonych za pomocą IVIg oraz SCiG – s. istniejący	D1	Pełne rozpowszechnienie SCiG w populacji dorosłych.
Dawka Ig przypadająca na 1 kg masy ciała pacjenta	E1	Wartość minimalna na podstawie danych z badań klinicznych (IVIg: 0,61, SCiG: 0,16, fSCiG: 0,61)
	E2	Wartość maksymalna na podstawie danych z badań klinicznych (IVIg: 0,46, SCiG: 0,16, fSCiG: 0,46)
	E3	Wartość na podstawie badania Ochs 2006 (IVIg: 0,60, SCiG: 0,11, fSCiG: 0,60)
	E4	Wartość na podstawie badania Thepot 2010 (IVIg: 0,54, SCiG: 0,13, fSCiG: 0,58)
Średnia masa ciała pacjentów z PNO	F1	Oszacowanie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego związanych ze wzrostem średniej masy ciała pacjenta o 1 kg (73,97 kg)
	F2	Wartość minimalna (63,60 kg)
	F3	Wartość maksymalna (75,85 kg)
Brak marży hurtowej	G	0% (Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy – lek będzie dostarczany do szpitala bezpośrednio przez wnioskodawcę, z pominięciem hurtowni.)

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące źródła kosztów:

- koszty kwalifikacji
- koszty leków
- koszty podania
- koszty monitorowania
- koszty zestawu do podania SCiG i fSCiG

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. W związku z tym pominięto koszty bezpośrednie 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 w kosztach podania leku.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- 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 zmarli. 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.
- Wartości odsetka pacjentów leczonych za pomocą SCiG i IVIg w scenariuszu istniejącym 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. Wpływ tego parametru na wyniki oszacowań jest jednak relatywnie niewielki – terapia z zastosowaniem SCiG i IVIg generuje podobne koszty, a poszczególne opakowania z obu grup refundowane są w ramach grup o wspólnym limicie refundacji.
- Poziom rozpowszechnienia fSCiG określono, odwołując się do prognoz, które oparte zostały o konsultacje z ekspertami i dane o sprzedaży preparatu HyQvia w innych państwach europejskich, prognozy te mogą się jednak charakteryzować istotną niepewnością.

- W analizie podstawowej założono, że preparat HyQvia zastępować będzie proporcjonalnie preparaty z grup IVIg i SCIg, ponieważ w porównaniu z obiema tymi grupami zastosowanie fSCIg wiąże się z korzyścią wynikającą z wygodniejszej formy podania. W rzeczywistości założenie to nie musi być spełnione i osoby stosujące IVIg i SCIg mogą wybierać w scenariuszu nowym fSCIg z różną częstością.
- 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 63. 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?	NIE	Wnioskodawca oszacował zmiany w analizowanym rynku leków na podstawie konsultacji z ekspertami i danych o stosowaniu preparatu HyQvia w innych państwach europejskich. Nie podał jednakże dokumentów źródłowych, na których się opierał.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi, co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont analizy został ustalony na 2 lata
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	Zweryfikowano na podstawie obwieszczenia MZ
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oszacował zmiany w analizowanym rynku leków na podstawie konsultacji z ekspertami i danych o stosowaniu preparatu HyQvia w innych państwach europejskich. Zgodnie z oszacowaniami, preparat HyQvia stosować będzie odpowiednio 5% i 10% pacjentów leczonych w programie lekowym w roku 2015 i 2016. Opinie ekspertów uzyskane przez Agencję pozwalają wnioskować o możliwości większego przejęcia rynku przez lek HyQvia, niż zaproponowane przez wnioskodawcę. Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające taki wariant.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
i ekonomicznej?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Z uwagi na sposób raportowania danych NFZ, nie ma możliwości weryfikacji poprawności oszacowań wnioskodawcy. Dane NFZ dotyczą populacji szerszej niż oceniana. Liczebności populacji przedstawione przez wnioskodawcę są niższe niż przedstawione przez NFZ. Dane wnioskodawcy są zbieżne z danymi otrzymanymi od ekspertów klinicznych
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	Założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji. Cena leku HyQvia została skalkulowana przez wnioskodawcę w taki sposób, aby cena za DDD HyQvia odpowiadała cenie za DDD Subcuvia. W związku z tym wprowadzenie HyQvia do refundacji nie zmienia struktury grupy limitowej w odniesieniu do dodatkowych kosztów, jakie ponosi szpital, wynikających z przekroczenia limitu finansowania przez leki refundowane w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u pacjentów dorosłych. W ramach grupy limitowej 1066.1, Immunglobulinum humanum subcutaneum znajdują się leki finansowane w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u dzieci oraz leczenia PNO u dorosłych. Podstawa limitu może być zatem wyznaczana przez produkt, który refundowany jest wyłącznie w ramach jednego z tych programów lekowych. Dochodzi więc do sytuacji, w której szpital nie ma możliwości podania pacjentowi preparatu, który wyznacza podstawę limitu (tj. generującego najniższe koszty) w tej grupie limitowej. Sytuacja ta może wpływać na ograniczenie dostępu pacjentów do terapii prowadzonej w warunkach domowych i uniemożliwiać zapewnienie pacjentowi wyboru drogi podania leczenia zależnie od zaleceń lekarza prowadzącego i preferencji pacjenta.
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?	TAK	Przekroczenie budżetu na refundację zbilansowano w ramach rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej.
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 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	591 (dane NFZ za rok 2014)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 317 Rok 2: 323
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 16 Rok 2: 32

W pierwszej kolejności wyznaczono liczbę pacjentów z PNO w Polsce w latach 2015–2016. W obliczeniach wykorzystano dane z polskiego rejestru pacjentów z PNO, określone na podstawie danych z polskich badań

obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukań bazy Medline (przez PubMed) oraz zasobów Internetu (Bernatowska 2003, Bernatowska 2006, Wolska-Kuśnierz 2005, Wolska-Kuśnierz 2005a, Polski rejestr 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). Uwzględniając dane raportowane w rejestrze ESID oszacowano przeciętne roczne prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z PNO. W kolejnych krokach wyznaczono odsetek dorosłych wśród pacjentów z PNO w Polsce i odsetek dorosłych z PNO leczonych za pomocą Ig. Z uwagi na brak polskich danych w tym zakresie w obliczeniach przyjęto wartości analizowanych parametrów oszacowane na podstawie danych z europejskiego rejestru ESID. Przytoczone dane dotyczyły populacji łącznej wszystkich pacjentów w rejestrze. Odpowiednie dane określone wyłącznie dla pacjentów z Polski lub dorosłych nie były dostępne. Biorąc pod uwagę charakter choroby i konsekwencje związane z brakiem leczenia u pacjentów z PNO, w analizie przyjęto, że odsetek pacjentów z PNO leczonych za pomocą Ig jest równy odsetkowi pacjentów wymagających leczenia tego typu. Oszacowane wartości rozważanych odsetków zastosowano do oszacowanej uprzednio liczby pacjentów z PNO w Polsce w kolejnych latach analizy. Uzyskane wyniki przyjęto, jako oszacowanie liczebności populacji docelowej analizy w latach 2015–2016.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty kwalifikacji, w tym:	2 232 zł	2 037 zł
IVIg	1 047 zł	956 zł
SCIg	1 184 zł	1 081 zł
fSCIg	0 zł	0 zł
Koszty substancji, w tym:		
IVIg	12 822 551 zł	13 081 462 zł
SCIg	20 541 239 zł	20 956 004 zł
fSCIg (HyQvia)		
Koszty podania, w tym:	899 294 zł	917 209 zł
IVIg	897 020 zł	915 133 zł
SCIg	2 274 zł	2 076 zł
fSCIg	0 zł	0 zł
Koszty monitorowania, w tym:	795 587 zł	811 651 zł
IVIg	373 375 zł	380 914 zł
SCIg	422 211 zł	430 737 zł
fSCIg	0 zł	0 zł
Łączne koszty		

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty kwalifikacji, w tym:	2 232 zł	2 037 zł
IVIg	995 zł	861 zł
SCIg	1 125 zł	973 zł
fSCIg	112 zł	204 zł
Koszty substancji, w tym:		
IVIg	12 181 424 zł	11 773 316 zł
SCIg	19 514 177 zł	18 860 403 zł
fSCIg(HyQvia)		
Koszty podania, w tym:	854 544 zł	825 879 zł
IVIg	852 169 zł	823 620 zł
SCIg	2 160 zł	1 868 zł
fSCIg	214 zł	391 zł

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Koszty monitorowania, w tym:	795 587 zł	811 651 zł
IVIg	354 706 zł	342 823 zł
SCiG	401 101 zł	387 663 zł
fSCiG	39 779 zł	81 165 zł
Łączne koszty		

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
	Koszty kwalifikacji, w tym:	0 zł	0 zł
	IVIg	-52 zł	-96 zł
	SCiG	-59 zł	-108 zł
	fSCiG	112 zł	204 zł
	Koszty substancji, w tym:		
	IVIg	-641 128 zł	-1 308 146 zł
	SCiG	-1 027 062 zł	-2 095 600 zł
	fSCiG(HyQvia)		
	Koszty podania, w tym:	-44 750 zł	-91 330 zł
	IVIg	-44 851 zł	-91 513 zł
	SCiG	-114 zł	-208 zł
	fSCiG	214 zł	391 zł
	Koszty monitorowania, w tym:	0 zł	0 zł
	IVIg	-18 669 zł	-38 091 zł
	SCiG	-21 111 zł	-43 074 zł
	fSCiG	39 779 zł	81 165 zł
	Łączne koszty		

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości (w mln zł)

Wariant	Koszty fSCiG		Koszty IVIg		Koszty SCiG		Wydatki całkowite	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Analiza podstawowa			-0,64	-1,31	-1,03	-2,10		
Wariant A1			-0,87	-1,76	-1,39	-2,82		
Wariant B1			-0,70	-1,43	-1,12	-2,29		
Wariant C1			-1,28	-1,96	-2,05	-3,14		
Wariant D1			0,00	0,00	-1,94	-3,95		
Wariant E1			-0,37	-0,75	-0,67	-1,37		
Wariant E2			-0,73	-1,48	-1,22	-2,49		
Wariant E3			-0,55	-1,13	-1,20	-2,46		
Wariant E4			-0,72	-1,47	-0,82	-1,68		
Wariant F1			-0,64	-1,31	-1,03	-2,10		
Wariant F2			-0,65	-1,33	-1,04	-2,12		
Wariant F3			-0,56	-1,14	-0,90	-1,83		
Wariant G			-0,64	-1,31	-0,98	-2,00		

Objęcie refundacją leku HyQvia spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [] zł w pierwszym roku refundacji i w wysokości [] zł w drugim roku refundacji. W jednokierunkowych analizach wrażliwości największy wzrost wydatków powodowało przyjęcie dawkowania immunoglobulin na podstawie badania Thepot 2010 (wariant E4).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Populacja

W trakcie prac analitycznych wystąpiono z prośbą o dane dotyczące liczebności populacji pacjentów z PNO leczonych przetoczeniami immunoglobulin do NFZ oraz do ekspertów klinicznych. Uzyskane dane przedstawiono poniżej. Dane NFZ dotyczą wszystkich pacjentów, którzy leczeni byli przetoczeniami immunoglobulin, niezależnie od wskazania (populacja szersza niż we wniosku). Dane podane przez ekspertów klinicznych opierają się na rejestrze prowadzonym przez Polską Grupę Roboczą ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności (populacja zgodna z wnioskiem).

Tabela 69. Dane NFZ. Liczba pacjentów leczonych przetoczeniami immunoglobulin, niezależnie od wskazania (populacja maksymalna).

Rok	Liczba pacjentów
2014	591
2013	542
2012	434
2011	399

Tabela 70. Dane na podstawie opinii ekspertów. Liczba dorosłych pacjentów z PNO leczonych przetoczeniami immunoglobulin (populacja zgodna z wnioskiem).

Ekspert	Liczba pacjentów (rok)
[REDAKTOWANE]	233 (2014), w tym: 173 (IVIg), 60 (SCIg)
Dr Hanna Suchanek	249 (2013), w tym: 206 (IVIg), 43 (SCIg)

Dr Hanna Suchanek wskazała również na fakt, że niewielka liczba pacjentów, którzy stosowali SCIg w 2013 roku wynika z ówczesnego braku możliwości stosowania tej formy podawania immunoglobulin w warunkach domowych. Konieczność częstszej hospitalizacji pacjenta przy podawaniu SCIg sprawiała, że pacjenci częściej stosowali IVIg. Ekspert oszacowała liczbę nowych rozpoznań PNO rocznie u pacjentów dorosłych na ok. 40.

Na podstawie powyższych danych oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczby pacjentów z PNO leczonych przetoczeniami immunoglobulin można uznać za poprawne i zbieżne z oszacowaniami ekspertów.

W związku z tym, że aktualnie ani jeden pacjent nie jest leczony w ramach programu lekowego, tj. wszyscy pacjenci leczeni są w ramach leczenia szpitalnego (dane NFZ), udział SCIg w terapii prowadzonej w ramach programu lekowego wyznaczona przez wnioskodawcę na podstawie udziału obu form terapii w programie lekowym obejmującym dzieci wydaje się być bardziej trafna, niż ta na podstawie dotychczasowych danych z rejestru. Prawdopodobne jest, że w momencie wprowadzenia pacjentów do programu lekowego zmieni się struktura udziałów IVIg: SCIg na korzyść SCIg, które umożliwia podanie leku w warunkach domowych.

Opinie ekspertów klinicznych pozwalają wnioskować, że możliwe jest większe przejęcie rynku przez produkty leku HyQvia niż założone przez wnioskodawcę. Z punktu widzenia pacjenta stosowanie HyQvia w porównaniu z IVIg pozwala na prowadzenie terapii w warunkach domowych (zamiast szpitalnych) przy zachowaniu tej samej częstości podawania leku, co wpływa na obniżenie kosztów pacjenta (brak konieczności odbywania comiesięcznych podróży do szpitala), z kolei w porównaniu z SCIg, HyQvia pozwala na obniżenie częstości infuzji z 52 infuzji w skali roku (SCIg) do 13 infuzji w skali roku (HyQvia).

W związku z powyższymi zdecydowano o wykonaniu obliczeń własnych Agencji, w których stopień przejęcia rynku przez HyQvia ustalono arbitralnie na poziomie 25% w pierwszym roku refundacji i na poziomie 50% w kolejnym roku refundacji, stopień przejęcia pacjentów z poszczególnych terapii (IVIg, SCIg) podobnie jak w analizie podstawowej ustalono na proporcjonalny.

Tabela 71. Obliczenia własne Agencji – przejęcie rynku na poziomie 25% w pierwszym roku refundacji i na poziomie 50% w kolejnym roku refundacji

Kategoria kosztów	2015	2016
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty kwalifikacji, w tym:	0 zł	0 zł
IVIg	-279 zł	-509 zł
SCIg	-279 zł	-509 zł

Kategoria kosztów	2015	2016
fSClg	558 zł	1 019 zł
Koszty substancji, w tym:		
IVlg	-3 415 281 zł	-6 968 484 zł
SClg	-4 838 315 zł	-9 872 019 zł
fSClg(HyQvia)		
Koszty podania, w tym:	-238 385 zł	-486 513 zł
IVlg	-238 921 zł	-487 491 zł
SClg	-536 zł	-978 zł
fSClg	1 071 zł	1 956 zł
Koszty monitorowania, w tym:	0 zł	0 zł
IVlg	-99 448 zł	-202 913 zł
SClg	-99 448 zł	-202 913 zł
fSClg	198 897 zł	405 825 zł
Łączne koszty		

W przypadku większego niż zakładane przez wnioskodawcę przejęcia rynku przez lek HyQvia wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [] zł w pierwszym roku refundacji do ok. [] zł w drugim roku refundacji (ponad [] wzrost kosztów refundacji w porównaniu z analizą podstawową). Wzrost kosztów spowodowany jest zwiększeniem nakładów finansowanych na substancję czynną, które nie są rekompensowane oszczędnościami wynikającymi z obniżenia kosztów podania leku.

Ponadto analogicznie do obliczeń własnych Agencji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, dotyczących dawkowania IVlg i fSClg co 3 tygodnie, które jest dopuszczalne w ramach ChPL produktów immunoglobulin, przeprowadzono odpowiednie obliczenia w ramach analizy wpływu na budżet, pozostałe parametry analizy założono na poziomie zgodnym z analizą podstawową wnioskodawcy.

Tabela 72. Obliczenia własne Agencji – dawkowanie IVlg i fSClg co 3 tygodnie

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty kwalifikacji, w tym:	0 zł	0 zł
IVlg	-52 zł	-96 zł
SClg	-59 zł	-108 zł
fSClg	112 zł	204 zł
Koszty substancji, w tym:		
IVlg	-854 836 zł	-1 744 195 zł
SClg	-1 027 062 zł	-2 095 601 zł
fSClg(HyQvia)		
Koszty podania, w tym:	-44 751 zł	-91 330 zł
IVlg	-44 851 zł	-91 513 zł
SClg	-114 zł	-208 zł
fSClg	214 zł	391 zł
Koszty monitorowania, w tym:	0 zł	0 zł
IVlg	-18 669 zł	-38 091 zł
SClg	-21 111 zł	-43 074 zł
fSClg	39 779 zł	81 165 zł
Łączne koszty		

W przypadku częstszego niż zakładane w analizie podstawowej wnioskodawcy dawkowania preparatów fSClg (HyQvia) i IVlg wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [] zł w pierwszym roku refundacji do ok. [] zł w drugim roku refundacji (prawie [] wzrost kosztów refundacji w porównaniu z analizą podstawową). Wzrost kosztów spowodowany jest zwiększeniem nakładów finansowanych na substancję czynną, które nie są rekompensowane oszczędnościami wynikającymi z obniżenia kosztów podania leku.

Nie zidentyfikowano innych uchybień w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. W szczególności analiza wpływu na budżet wolna była od błędów zidentyfikowanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dotyczących błędnego algorytmu w zakresie ceny zbytu netto leków oraz niespójności założenia określającego limit finansowania leków.

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 z użyciem preparatu HyQvia u dorosłych pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PNO).

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów, z uwagi na brak dopłaty pacjenta do leków finansowanych w ramach programów lekowych. 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 programu lekowego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku wprowadzenia de refundacji nowego produktu immunoglobulin, tj. leku HyQvia (scenariusz nowy).

Prognozowana liczebność populacji dorosłych z PNO stosujących Ig wynosi około 317 osób w 2015 roku i wzrasta do około 323 osób w 2016 roku, HyQvia stosowana będzie odpowiednio przez 16 pacjentów w 2015 roku i 32 pacjentów w 2016 roku.

Inkrementalne koszty finansowania HyQvia w populacji dorosłych pacjentów z PNO wyniosły [redacted] zł w pierwszym roku refundacji i [redacted] zł w drugim roku refundacji. W jednokierunkowych analizach wrażliwości największy wzrost wydatków powodowała zmiana dawkowania immunoglobulin (wariant E4, [redacted] zł w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] zł w drugim roku refundacji).

Zdaniem Agencji możliwe jest większe niż zakładane przez wnioskodawcę przejęcie rynku przez lek HyQvia. W związku z powyższym zdecydowano o wykonaniu obliczeń własnych Agencji, w których stopień przejęcia rynku przez HyQvia ustalono arbitralnie na poziomie 25% w pierwszym roku refundacji i na poziomie 50% w kolejnym roku refundacji, stopień przejęcia pacjentów z poszczególnych terapii (IVIg, SCIg) podobnie jak w analizie podstawowej ustalono na proporcjonalny. W przypadku większego niż zakładane przez wnioskodawcę przejęcia rynku przez lek HyQvia wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [redacted] zł w pierwszym roku refundacji do ok. [redacted] zł w drugim roku refundacji (ponad [redacted] wzrost kosztów refundacji w porównaniu z analizą podstawową). Wzrost kosztów spowodowany jest zwiększeniem nakładów finansowanych na substancję czynną, które nie są rekompensowane oszczędnościami wynikającymi z obniżenia kosztów podania leku.

Ponadto analogicznie do obliczeń własnych Agencji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, dotyczących dawkowania IVIg i fSCiG co 3 tygodnie, które jest dopuszczalne w ramach ChPL produktów immunoglobulin, przeprowadzono odpowiednie obliczenia w ramach analizy wpływu na budżet, pozostałe parametry analizy założono na poziomie zgodnym z analizą podstawową wnioskodawcy. W przypadku częstszego niż zakładane w analizie podstawowej wnioskodawcy dawkowania preparatów fSCiG (HyQvia) i IVIg wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [redacted] zł w pierwszym roku refundacji do ok. [redacted] zł w drugim roku refundacji (prawie [redacted] wzrost kosztów refundacji w porównaniu z analizą podstawową). Wzrost kosztów spowodowany jest zwiększeniem nakładów finansowanych na substancję czynną, które nie są rekompensowane oszczędnościami wynikającymi z obniżenia kosztów podania leku.

W ramach grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum znajdują się leki finansowane w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u dzieci oraz leczenia PNO u dorosłych. Podstawa limitu może być zatem wyznaczana przez produkt, który refundowany jest wyłącznie w ramach jednego z tych programów lekowych. Dochodzi więc do sytuacji, w której szpital nie ma możliwości podania pacjentowi preparatu, który wyznacza podstawę limitu (tj. generującego najniższe koszty) w tej grupie limitowej. Sytuacja ta może wpływać na ograniczenie dostępu pacjentów do terapii prowadzonej w warunkach domowych i uniemożliwiać zapewnienie pacjentowi wyboru drogi podania leczenia zależnie od zaleceń lekarza prowadzącego i preferencji pacjenta.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka we wniosku.

Zdaniem analityków Agencji fakt niepewności co do wielkości dawki oraz częstości podawania leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (analiza wrażliwości wykazała możliwość nawet ponad [redacted]

przekroczenia wydatków na refundację leku w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy) uzasadniałby zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka polegającego na pay-backu: np. w przypadku przekroczenia przez płatnika uzgodnionego poziomu wydatków rocznych na HyQvia, resztę kosztów leku podanego w danym roku kalendarzowym (albo nadpłatę przy rozliczaniu po zakończeniu roku kalendarzowego) ponosiłby wnioskodawca.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego wraz z propozycjami zmian w treści programu.

Tabela 73. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jest	Powinno być
Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna (Ig)	Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna (Ig) <u>lub immunoglobulina ludzka normalna w podaniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (Ig + rHuPH20).</u>
SCIG (podanie podskórne) – dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu jednego tygodnia, a następnie dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu, co najmniej 0,2 g/kg m.c.	SCIG (podanie podskórne) – dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu jednego tygodnia (Ig) <u>lub 0,4 do 0,8 g/kg m.c. co 2–4 tygodnie (Ig + rHuPH20),</u> a następnie dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu, co najmniej 0,2 g/kg m.c.
Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu: 1) Pacjent odbywa sześć wizyt w odstępach jednotygodniowych; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG.	Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu: 1) Pacjent odbywa sześć wizyt w odstępach <u>zgodnych z dawkowaniem leku;</u> przed każdą wizytą określany jest poziom IgG.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Źródłem oszczędności pozwalających na pokrycie środków związanych z refundacją Ig w ramach proponowanego przez wnioskodawcę rozszerzenia istniejącego programu lekowego mogą być środki finansowe wygenerowane przez zmianę częstości preskrypcji poszczególnych preparatów sulfasalazyny, która wpłynie na zmianę poziomu limitu.

W analizie wnioskodawcy rozważono sytuację, w której zamiast preparatu wyznaczającego podstawę limitu: Sulfasalazin EN Krka 100 tabl. a 500 mg, dzięki zmianie częstości wykorzystania poszczególnych opakowań podstawę limitu wyznaczałoby opakowanie Salazopylin En 100 tabl. a 500 mg. Przy założeniu, że roczne zużycie sulfasalazyny w latach 2015–2016 będzie takie samo, jak w ciągu ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe (lipiec 2013–lipiec 2014), minimalne wydatki NFZ na sulfasalazynę (lek dostępny jest przy 2 poziomach odpłatności, w obliczeniach przyjęto konserwatywnie założenie skrajne, że wszyscy pacjenci stosują lek przy odpłatności 30%, co oznacza niższą refundację NFZ i potencjalnie – mniejsze oszczędności NFZ w sytuacji zmiany limitu) wyniosą w ciągu 2 lat 33,57 mln zł przy zachowaniu bieżącego poziomu limitu i 31,86 mln zł przy ocenianej zmianie podstawy limitu. Oszczędności w wymiarze 1,72 mln zł w okresie 2 lat to wartość wystarczająca do pokrycia wzrostu wydatków wynikających z decyzji o refundacji preparatu HyQvia. Oszczędności te obliczone zostały przez wnioskodawcę w sposób konserwatywny – przyjęto w analizie minimalną wartość refundacji NFZ za preparaty sulfasalazyny, a ponadto, jako nową podstawę limitu nie wybrano najtańszego z dostępnych opakowań, lecz preparat tańszy, który jednak obecnie jest odpowiednio często stosowany i realnie dostępny na rynku (3. co do częstości wybierane opakowanie sulfasalazyny). Nie wzięto również pod uwagę spadku refundacji mesalazyny, która tworzy z sulfasalazyną wspólną grupę limitową

Tabela 74. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zużycie sulfasalazyny g/rok	Wartość refundacji NFZ za g w opakowaniu limitowym ^a		Wartość refundacji za preparaty sulfasalazyny – lata 2015–2016 ^a		Oszczędności w okresie 2015–2016
	obecna podstawa limitu	alternatywna podstawa limitu	przy zachowaniu podstawy limitu	przy zmianie podstawy limitu	
19,88 mln	0,85 zł	0,80 zł	33,57 mln zł	31,86 mln zł	1,72 mln zł

a) przy założeniu 30% odpłatności pacjenta)

Zaproponowane przez wnioskodawcę w ramach analizy racjonalizacyjnej rozwiązania nie wykraczają poza budżet na refundacje i dotyczą oszczędności, które poprzez wprowadzenie zmian miałyby zostać uzyskane z budżetu na refundację leków, śsspż i wyrobów medycznych. Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest wyższa od oszacowanego przez wnioskodawcę w wariancie podstawowym wpływu na budżet wzrostu kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 1,04 mln zł. Oszczędności wynikające z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej podobnie jak dodatkowe koszty w analizie wpływu na budżet oszacowano w tym samym, dwuletnim horyzoncie czasowym.

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 przeszukiwanie 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.

Immunoglobuliny stanowią standard terapii pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Terapia zastępczą oparta o immunoglobuliny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów i prowadzi do redukcji częstości występowania infekcji bakteryjnych. Nie jest możliwe wykazanie wyższej skuteczności jednego z preparatów immunoglobulin nad innymi. Ponadto powinno się oferować pacjentom wybór drogi podawania immunoglobulin (dożylnie, podskórną) oraz lokalizacji prowadzenia terapii (szpital, dom).

Szczegółową charakterystykę odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania immunoglobulin w pierwotnych niedoborach odporności zestawiono w rozdziale 3.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu (Tabela 10).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wnioskodawca nie zidentyfikował jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych dla preparatu HyQvia. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne rekomendacji refundacyjnych 20 lutego 2015. Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych dla preparatu HyQvia.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 75. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (wg wnioskodawcy)

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Dania	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Finlandia	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Holandia	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Irlandia	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Niemcy	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Norwegia	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Szwecja	tak	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	■
Wielka Brytania	tak	100%	Ograniczenia: włączenie do bazy danych IG	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę leku HyQvia jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). We wszystkich krajach lek jest finansowany w 100%. W Wielkiej Brytanii finansowanie leku jest ograniczone wyłącznie do pacjentów znajdujących się w bazie

danych IG. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita⁴ (w tabeli oznaczone czcionką pogrubioną).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Wszyscy eksperci pozytywnie wypowiedzieli się na temat finansowania leku HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. Eksperti wskazywali na fakt, iż zastosowanie HyQvia dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy pozwala na obniżenie częstości podawania leku w porównaniu z klasycznymi formami SCIg. W porównaniu z IVIg zastosowanie leku HyQvia wpływa na obniżenie częstości występowania systemowych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 76. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Produkt leczniczy – lek HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna 10% podawana z rekombinowaną hialuronidazą ludzką) roztwór do infuzji do podania podskórnego, we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych jest obecnie unikalnym produktem, o nowatorskiej formule do podania podskórnego pacjentowi z PNO. Innowacyjność nowej technologii z użyciem rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej polega na tym, że rekombinowana hialuronidaza pozwala podać pacjentowi 3–4 krotnie większą objętość preparatu gammaglobulin niż przy użyciu tradycyjnych preparatów podskórnych obecnie stosowanych. Wykorzystane są tu właściwości naturalnej hialuronidazy ustrojowej, która ułatwia rozprzestrzenianie się podawanych substancji w ustroju człowieka, którą nazywa się potocznie czynnikiem rozprzestrzeniającym, wytwarzanym w środowisku naturalnym przez komórki jajowe, plemniki, neutrofile. Dzięki tym właściwościom, które ma rekombinowana hialuronidaza ludzka, pacjent może otrzymać 3–4 razy większą ilość preparatu Ig niż dotychczas, gdy otrzymywał produkt, co 7 dni. Dzięki nowej technologii może go dostawać, co 3–4 tygodni, co niewątpliwie podniesie jakość życia pacjentów.</p>	<p>Brak argumentów przeciw finansowaniu.</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności, którzy najczęściej przez całe życie wymagają regularnych przetoczeń preparatów gammaglobulin, dzięki prowadzonej, regularnej, wieloletniej terapii mogą wieść wolne od zakażeń życie, w tym uczęszczać do pracy. Przetoczenia gammaglobulin, które pacjenci przyjmują m.in. w szpitalu/poradni, czy jak w przypadku podskórnych gammaglobulin w warunkach domowych stanowią dla pacjenta, szczególnie zaangażowanego zawodowo zawsze pewne utrudnienie. Dlatego możliwość podań podskórnych, co 3–4 tygodnie w warunkach domowych leku HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna 10% podawana z rekombinowaną hialuronidazą ludzką) roztwór do infuzji do podania podskórnego to ogromny postęp technologiczny, ułatwiający pacjentowi przewlekłe choremu funkcjonowanie w społeczeństwie.</p>
	<p>Proponowana technologia podawania preparatów Ig ludzkich podskórnie stanowi alternatywę do stosowanej obecnie formy podskórnej substytucji polegającej na podawaniu preparatów immunoglobulin w objętości 10 ml (stężenie 16%, 16,5%, 20%) z wykorzystaniem pompy dozującej lub tylko strzykawki („rapid push”). Proponowany sposób polegający na jednorazowym podaniu całej miesięcznej dawki Ig pozwala na znaczne oszczędzenie czasu i ułatwia stosowanie tego leczenia przez osoby prowadzące aktywny tryb życia, w którym regularne cotygodniowe podawanie jest utrudnione (np. częste podróże, praca zmianowa, itp.). Regularna substytucja Ig jest podstawowym sposobem leczenia osób z pierwotnym niedoborem odporności pozwalającym na normalny tryb życia.</p>	<p>Brak argumentów przeciw finansowaniu.</p>	<p>Producent proponuje różne objętości preparatu Ig zawierające 30, 20, 10, 5 i 3g ludzkiej IgG i dostosowane do tego ilości jednostek enzymu (rekombinowana hialuronidaza ludzka). Mimo propozycji opakowania zawierającego tylko 5g i 3g IgG moim zdaniem ten sposób substytucji nie powinien być proponowany do stosowania u dzieci, a jedynie u osób dorosłych. U dzieci budowa skóry jest inna, często jest to skóra cienka o niewielkiej tkance podskórnej, więc stosowanie znacznych objętości płynu podanego w jedno miejsce w czasie jednej iniekcji z dodatkiem enzymu może wywołać lokalne reakcje niepożądane.</p>

⁴ Na podstawie danych publ kowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Dr Hanna Suchanek	<p>Immunoglobuliny do podawania podskórnego (SCIg) w tym wnioskowana technologia w stosunku do tych podawanych dożylnie (IVIg): są efektywne w zmniejszaniu ilości infekcji podobnie jak IVIg; powodują mniej poważnych działań niepożądanych systemowych; nie wymagają dostępu żylnego; są bezpieczne do stosowania domowego; stosowanie ich poprawia jakość życia, zmniejsza liczbę nieobecności w szkole/pracy, liczbę dni hospitalizacji; koszt leczenia dotychczas stosowanych SCIg jest niższy niż IVIg (Kanada, Niemcy, Francja); powodują zmniejszenie kosztów własnych pacjenta – mniej wizyt.</p> <p>Wnioskowana technologia (w stosunku do SCIg) dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (rHUPH20) i podaniu jej podskórnym bezpośrednio przed infuzją immunoglobuliny umożliwia podanie jednorazowo (z jednego wkłucia) znacznej objętości leku. rHUPH20, bowiem hydrolizując główny składnik macierzy międzykomórkowej (ECM), jakim jest hialuronian, czasowo do czasu odtworzenia hialuronianu (do 48h), powoduje wzrost przepuszczalności ECM. rHUPH20 – Hylenex została zaaprobowana przez FDA, jako adjuwant zwiększający dyspersję i adsorpcję płynów podawanych podskórnym, leków oraz środków kontrastowych stosowanych w urografii podskórnej. rHUPH20 stosowano z lekiem p/wymiotnym – ondasteron – u 12 ochotników oraz z rekombinowaną ludzką insuliną w badaniu klinicznym u 46 pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1.</p> <p>[...] Leczenie HyQvia okazało się skuteczne w prewencji infekcji, bezpieczne i możliwe do stosowania w domu 1x w miesiącu, co stanowi novum w stosunku do innych SCIg. W porównaniu z IVIg stosowanie HyQvia powoduje mniej reakcji systemowych, więcej natomiast reakcji lokalnych w miejscu wkłucia. Wnioskowana technologia łączy w sobie cechy IVIg (całkowita dawka podawana jeden raz w miesiącu) z podskórną drogą podania SCIg.</p> <p>Argumentami za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego jest jej skuteczność, bezpieczeństwo, możliwość leczenia domowego 1x w miesiącu. Zarówno personel medyczny jak i pacjenci wymagają rzetelnej edukacji oraz w związku z możliwymi miejscowymi działaniami niepożądanymi – nabycia umiejętności radzenia sobie z nimi.</p> <p>Wątpliwość budzi brak badań długofalowych z użyciem leku HyQvia oraz brak danych w piśmiennictwie o długoletnim stosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy.</p>	Brak argumentów przeciw finansowaniu.	<p>Poza przytoczonymi argumentami za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych, uważam, że pacjent z chorobą rzadką, chorobą całego życia, chorobą, która poza powikłaniami infekcyjnymi daje inne, częstokroć niebezpieczne powikłania – przewlekłą śródmiąższową chorobę płuc, zajęcie przewodu pokarmowego, czy wreszcie występujące w tej grupie częściej nowotwory, że taki pacjent powinien mieć możliwość optymalnego leczenia. Leczenia, które w ciągu całego życia pozwoli realizować plany osobiste i zawodowe.</p> <p>Stąd mimo wątpliwości przedstawionych wcześniej uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w podanych wskazaniach w ramach programu lekowego.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 lutego 2015 r., znak: PLA.4600.10.2015.1.JOS (data wpływu do AOTM: 4 luty 2015 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: HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072926; HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902; HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896; HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889; HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872 w ramach istniejącego programu lekowego: 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, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9).

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 w podaniu dożylnym lub podskórnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 20 badań spełniających kryteria włączenia, w tym: 1 badanie otwarte, typu „przed-po” porównujące skuteczność fSClg z IVlg (Wasserman 2012), 2 badania RCT w schemacie grup naprzemiennych porównujące IVlg/SClg z SClg/IVlg, 2 badania otwarte z grupą kontrolną oraz 15 badań jednoramiennych typu „przed-po” porównujących IVlg z SClg. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Podstawowe badanie włączone do analizy (Wasserman 2012) stanowi otwarte, prospektywne badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w systemie „przed-po”, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fSClg (produkt leczniczy HyQvia) u pacjentów z PNO. W badaniu uwzględniono wyniki pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie przez 3 miesiące, u których następnie zastosowano terapię fSClg (14–18 miesięcy). Terapię fSClg stosowano w odstępach 3- lub 4-tygodniowych: rekombinowaną ludzką hialuronidazę podawano w dawce 75U/g IgG, a następnie 108% uprzednio stosowanej dawki IgG. W badaniu uczestniczyło 87 chorych (dzieci i dorośli w wieku od 4–78 lat (mediana 35 lat)), spośród których 31 osób brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo SClg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVlg. Odsetek dorosłych wynosił 84%, przy czym jako dorosłych traktowano pacjentów w wieku 12 lat lub więcej.

Mediana czasu podawania IVlg wyniosła 91 dni, natomiast fSClg (produkt HyQvia) 366 dni. W 12-miesięcznym okresie stosowania fSClg odnotowano wystąpienie 2 ciężkich infekcji (bakteryjne zapalenie płuc, niewymagające hospitalizacji, leczone antybiotykoterapią). Dodatkowo, 1 przypadek ciężkiej infekcji bakteryjnej wystąpił podczas fazy wstępnej podania fSClg (niewłączonej do analizy podstawowej).

Roczny wskaźnik zweryfikowanych ostrych ciężkich infekcji bakteryjnych (SBI) w trakcie podawania fSClg oszacowano na poziomie 0,025 (górną granicę jednostronnego 99% CI: 0,046). W badaniu osiągnięto cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Ogólny odsetek infekcji w trakcie podawania fSClg był niższy niż w trzymiesięcznym okresie dożylnego podawania IVlg: estymacja punktowa odsetka wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wyniosła 2,97 (95% CI: 2,51–3,47) dla produktu leczniczego HyQvia i 4,51 (95% CI: 3,50–5,69) dla IVlg. Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (Wasserman 2014) w trakcie stosowania fSClg wynosiła 2,86.

Mediana liczby miejsc infuzji fSClg, IVlg i SClg w ciągu miesiąca wyniosła odpowiednio 1,09 oraz 1,34 oraz 21,43. Ponadto, odnotowano 10 minutowe zmniejszenie mediany czasu trwania infuzji (2,13 vs 2,33 h) w grupie fSClg w porównaniu z IVlg.

Podczas stosowania fSClg obserwowano łącznie 384 zdarzenia niepożądane: 265 (69%) o łagodnym charakterze, 114 (30%) – umiarkowanym, a 5 (1,3%) – ciężkim. Do poważnych działań niepożądanych

należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania leku, obrzęk genitaliów) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). U żadnego z pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Jako najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia występujące z częstością 0,203 na infuzję były działania o charakterze miejscowym: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. Wskaźnik występowania przejściowych, miejscowych zdarzeń niepożądanych (całkowita liczba zdarzeń podzielona przez całkowitą liczbę wlewów) zaistniałych w czasie infuzji w okresie 72 godzin po podaniu leku wyniósł odpowiednio 0,199 w grupie fSClg vs 0,011 w grupie IVlg.

Układowe działania niepożądane raportowano u 8,3% pacjentów w grupie fSClg w porównaniu do 25%. Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny (265/384 pacjentów) do umiarkowanego (114/384 pacjentów).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia, fSClg, ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą – facilitated subcutaneous immunoglobulin) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u dorosłych.

Analiza kliniczna nie wykazała przewagi leku HyQvia nad komparatorami. Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów. W konsekwencji przyjętej metodyki analizy nie uwzględniono danych dotyczących efektywności interwencji, zaś obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane kosztowe.

W związku z wystąpieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowane o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Komparatorem o najniższym współczynniku kosztów i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów z PNO jest terapia immunoglobulinami w podaniu dożylnym finansowana na poziomie limitu finansowania.

Leki finansowane w ramach programów lekowych wydawane są pacjentom bezpłatnie w związku z powyższym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatników (płatnik publiczny + pacjent), w związku z powyższym obie perspektywy analizy są sobie równe.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w programie lekowym są równe i wynoszą w przypadku uwzględnienia cen uwzględniających marże hurtowe [redacted] zł w pierwszym roku terapii i [redacted] zł w kolejnych latach terapii.

Dla porównania HyQvia vs SClg finansowanego w ramach programu lekowego koszty inkrementalne terapii równoważą się ([redacted]) a dla porównania HyQvia vs. SClg finansowanego w ramach leczenia szpitalnego przynoszą oszczędności w wysokości [redacted] zł (należy jednak zauważyć, że jest to przypadek marginalny ze względu na fakt, iż udział terapii SClg prowadzonej w ramach lecznictwa szpitalnego jest znikomy).

Dla porównania HyQvia vs IVlg finansowanego w ramach programu lekowego koszty inkrementalne terapii wynoszą [redacted] zł, a dla porównania z HyQvia vs IVlg finansowanego w ramach lecznictwa szpitalnego generują oszczędności rzędu [redacted] zł (od 2015 roku finansowanie IVlg w ramach lecznictwa szpitalnego będzie sukcesywnie maleć na skutek wprowadzania pacjentów do programu lekowego – porównanie o bardzo ograniczonym znaczeniu praktycznym).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą wrażliwości największy wpływ na wyniki porównania fSClg vs. SClg miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin (scenariusz 2d). Na wyniki porównania fSClg vs. IVlg również największy wpływ miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin (scenariusz 2e). Scenariusz 2e został uznany przez Analityka Agencji za najbardziej prawdopodobny w związku z tym, że przyjęta w nim miesięczna dawka leku HyQvia odpowiada w nim 108% dawki IVlg, co jest wartością zgodną z danymi badania klinicznego Wasserman 2012.

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowany błędy w kalkulatorze dostarczonym do analizy ekonomicznej oraz niekonsekwencje w przyjętych w analizie założeniach. W trakcie przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano następujące błędy w skoroszycie kalkulacyjnym:

- W kalkulatorze wnioskodawcy cena zbytu netto leków obliczana była na podstawie ceny hurtowej leków. W związku z faktem, iż obliczenia wnioskodawcy przedstawione zostały w dwóch wariantach: bez marży hurtowej oraz z marżą hurtową w wysokości 5%, zastosowany system obliczeń powoduje przyjęcie odmiennych cen zbytu netto substancji czynnych, zależnie od przyjętego wariantu obliczeń. Zdaniem Agencji to cena zbytu netto proponowana przez producenta jest wartością podstawową i powinna służyć, jako wartość wyjściowa obliczeń.
- W założeniach analizy wnioskodawcy wskazano, iż obliczenia przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, co jest założeniem słusznym. Zgodnie z danymi zawartymi w arkuszu kalkulacyjnym założenie to nie zostało wprowadzone do obliczeń, gdyż w przypadku immunoglobulin w podaniu dożylnym wnioskodawca za cenę leku przyjął cenę podstawy limitu finansowania w danej grupie limitowej.

Agencja zdecydowała o przedstawieniu obliczeń własnych polegających na korekcie błędów zidentyfikowanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W wyniku analizy struktury grupy limitowej zawierającej IVIg i SCIG zdecydowano o zastosowaniu do obliczeń średniej ceny produktów immunoglobulin w danej grupie limitowej ważonej udziałem w sprzedaży na podstawie komunikatów DGL NFZ za rok 2014.

Zarówno IVIg jak i HyQvia mogą być podawane w odstępach 4-tygodniowych lub 3-tygodniowych, zależnie od potrzeb pacjenta. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia dodatkowe analizy ekonomicznej dla schematu podawania IVIg i HyQvia, co trzy tygodnie (3-tyg.).

Ponadto z uwagi na to, że zidentyfikowany przez wnioskodawcę scenariusz 2e analizy wrażliwości, w którym dawkowanie fSCIG ustalono na 108% dawkowania IVIg zgodnie z badaniem Wasserman 2012, został uznany za scenariusz najbardziej prawdopodobny, przeprowadzono również dodatkowe obliczenia analizy ekonomicznej dla scenariusza 2e przy założeniu dawkowania HyQvia i IVIg w odstępach 3- i 4-tygodniowych (3-tyg. + 108%, 4-tyg. + 108%).

Przedstawiono również wariant obliczeń, w których uwzględniono ceny leków na poziomie podstawy limitu finansowania w analizowanych grupach limitowych (podst. + limit).

Zgodnie z obliczeniami dodatkowymi Agencji inkrementalne koszty terapii wynikające z włączenia do refundacji leku HyQvia wyniosły od [] zł do [] zł dla porównania z SCIG finansowanego w ramach programu lekowego oraz od [] zł do [] zł dla porównania z IVIg finansowanego w ramach programu lekowego.

Pomimo zidentyfikowania uchybień w analizie wnioskodawcy wprowadzone poprawki nie wpływają w sposób znaczący na ostateczne wyniki analizy ekonomicznej. Roczne koszty dla porównania HyQvia vs SCIG finansowanego w ramach programu lekowego w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (4-tyg. + 108%) wzrosły o [] zł / rok a roczne koszty dla porównania HyQvia vs IVIg finansowanego w ramach programu lekowego zmalały o [] zł / rok.

Najniższą wartość ceny progowej uzyskano dla porównania HyQvia vs IVIg finansowanego w ramach programu lekowego, zgodnie z oszacowaniami analiz ekonomicznej uzyskano następujące wartości ceny progowej dla poszczególnych preparatów HyQvia:

- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072926 (30 g) – 4 782,60 zł
- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072902 (20 g) – 3 188,40 zł
- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072896 (10 g) – 1 594,20 zł
- HyQvia 100 mg/ml r-r do infuzji do podania podskórnego, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN: 5909991072889 (5 g) – 797,10 zł

Sponsorem większości odnalezionych w literaturze analiz ekonomicznych była firma CSL Behring, cztery analizy finansowane były ze środków publicznych. We wszystkich poza jedną analizą zastosowano w ocenie opłacalności poszczególnych strategii terapeutycznych analizę minimalizacji kosztów. We wszystkich opracowaniach wyniki wskazują, że terapia domowa z wykorzystaniem SCIG jest tańsza niż terapia prowadzona w szpitalu z wykorzystaniem IVIg.

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 z użyciem preparatu HyQvia u dorosłych pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PNO).

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów, z uwagi na brak dopłaty pacjenta do leków finansowanych w ramach programów lekowych. 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 programu lekowego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku wprowadzenia de refundacji nowego produktu immunoglobulin, tj. leku HyQvia (scenariusz nowy).

Prognozowana liczebność populacji dorosłych z PNO stosujących Ig wynosi około 317 osób w 2015 roku i wzrasta do około 323 osób w 2016 roku, HyQvia stosowana będzie odpowiednio przez 16 pacjentów w 2015 roku i 32 pacjentów w 2016 roku.

Inkrementalne koszty finansowania HyQvia w populacji dorosłych pacjentów z PNO wyniosły [redacted] zł w pierwszym roku refundacji i [redacted] zł w drugim roku refundacji. W jednokierunkowych analizach wrażliwości największy wzrost wydatków powodowała zmiana dawkowania immunoglobulin (wariant E4, [redacted] zł w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] zł w drugim roku refundacji).

Zdaniem Agencji możliwe jest większe niż zakładane przez wnioskodawcę przejęcie rynku przez lek HyQvia. W związku z powyższym zdecydowano o wykonaniu obliczeń własnych Agencji, w których stopień przejęcia rynku przez HyQvia ustalono arbitralnie na poziomie 25% w pierwszym roku refundacji i na poziomie 50% w kolejnym roku refundacji, stopień przejęcia pacjentów z poszczególnych terapii (IVIg, SCIg) podobnie jak w analizie podstawowej ustalono na proporcjonalny. W przypadku większego niż zakładane przez wnioskodawcę przejęcia rynku przez lek HyQvia wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [redacted] zł w pierwszym roku refundacji do ok. [redacted] zł w drugim roku refundacji (ponad [redacted] wzrost kosztów refundacji w porównaniu z analizą podstawową). Wzrost kosztów spowodowany jest zwiększeniem nakładów finansowanych na substancję czynną, które nie są rekompensowane oszczędnościami wynikającymi z obniżenia kosztów podania leku.

Ponadto analogicznie do obliczeń własnych Agencji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, dotyczących dawkowania IVIg i fSCiG co 3 tygodnie, które jest dopuszczalne w ramach ChPL produktów immunoglobulin, przeprowadzono odpowiednie obliczenia w ramach analizy wpływu na budżet, pozostałe parametry analizy założono na poziomie zgodnym z analizą podstawową wnioskodawcy. W przypadku częstszego niż zakładane w analizie podstawowej wnioskodawcy dawkowania preparatów fSCiG (HyQvia) i IVIg wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [redacted] zł w pierwszym roku refundacji do ok. [redacted] zł w drugim roku refundacji (prawie [redacted] wzrost kosztów refundacji w porównaniu z analizą podstawową). Wzrost kosztów spowodowany jest zwiększeniem nakładów finansowanych na substancję czynną, które nie są rekompensowane oszczędnościami wynikającymi z obniżenia kosztów podania leku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka we wniosku.

Zdaniem analityków Agencji fakt niepewności co do wielkości dawki oraz częstości podawania leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (analiza wrażliwości wykazała możliwość nawet ponad 5-krotnego przekroczenia wydatków na refundację leku w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy) uzasadniałby zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka polegającego na pay-backu: np. w przypadku przekroczenia przez płatnika uzgodnionego poziomu wydatków rocznych na HyQvia, resztę kosztów leku podanego w danym roku kalendarzowym (albo nadpłatę przy rozliczaniu po zakończeniu roku kalendarzowego) ponosiłby wnioskodawca.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego wraz z propozycjami zmian w treści programu.

Jest	Powinno być
Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna (Ig)	Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna (Ig) <u>lub immunoglobulina ludzka normalna w podaniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (Ig + rHuPH20).</u>
SCiG (podanie podskórne) – dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu jednego tygodnia, a następnie dawki	SCiG (podanie podskórne) – dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu jednego tygodnia (Ig) lub 0,4 do 0,8 g/kg m.c.

Jest	Powinno być
podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu, co najmniej 0,2 g/kg m.c.	<u>co 2–4 tygodnie (Ig + rHuPH20)</u> , a następnie dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu, co najmniej 0,2 g/kg m.c.
Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu: 2) Pacjent odbywa sześć wizyt w odstępach jednotygodniowych; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG.	Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu: 2) Pacjent odbywa sześć wizyt w odstępach <u>zgodnych z dawkowaniem leku</u> ; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

Immunoglobuliny stanowią standard terapii pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Terapia zastępczą oparta o immunoglobuliny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów i prowadzi do redukcji częstości występowania infekcji bakteryjnych. Nie jest możliwe wykazanie wyższej skuteczności jednego z preparatów immunoglobulin nad innymi. Ponadto powinno się oferować pacjentom wybór drogi podawania immunoglobulin (dożylnie, podskórnie) oraz lokalizacji prowadzenia terapii (szpital, dom).

Uwagi dodatkowe

W ramach grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum znajdują się leki finansowane w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u dzieci oraz leczenia PNO u dorosłych. Podstawa limitu może być zatem wyznaczana przez produkt, który refundowany jest wyłącznie w ramach jednego z tych programów lekowych. Dochodzi więc do sytuacji, w której szpital nie ma możliwości podania pacjentowi preparatu, który wyznacza podstawę limitu (tj. generującego najniższe koszty) w tej grupie limitowej. Sytuacja ta może wpływać na ograniczenie dostępu pacjentów do terapii prowadzonej w warunkach domowych i uniemożliwiać zapewnienie pacjentowi wyboru drogi podania leczenia zależnie od zaleceń lekarza prowadzącego i preferencji pacjenta.

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.
- APIIEG 2009** Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. 2nd Edition, July 2009
- Beauté 2010** Beauté 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.
- Bernatowska 2003** Bernatowska E, Pac M, Pietrucha B, i in. Autoimmunizacja i nadwrażliwość u dzieci z niedoborami odporności. *Nowa Pediatria*. 2003; (1):41–44
- Bernatowska 2006** Bernatowska E, Mkołuc B, Krzeski A, i in. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006; 70(9):1587–1592
- 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.
- Bonilla 2005** Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 May; 94(5 Suppl 1): S1-63.
- 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 9 kwietnia 2015 r.] <http://immunologia.czd.pl/standardy%20diagnostyczne%20standardy%20terapeutyczne.php?submenu=6>
- Ducruet 2013** Ducruet T, Levasseur M-C, Des Roches A, i in. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131(2):585–587.e1–3.
- EMA 2013** EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Priviligen. 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
- EMA 2013d** HyQvia: EPAR – Public assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/002491/0000 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002491/human_med_001647.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 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.
- Espanol 2014** Espanol T, Prevot J, Drabwell J, i in. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Preference and Adherence*. 2014; 8:621–629.
- 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
FDA 2014	BLA Clinical Review Memo http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM418607.pdf
Gardulf 1995	Gardulf A, Andersen V, Björkander J, i in. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. <i>Lancet</i> . 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. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> . 2004; 114(4):936–942.
Gaspar 1998	Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. <i>Archives of disease in childhood</i> . 1998; 79(1):48–51.
Gahtmann 2011	B. Gahtmann, N. Binder, S. Ehl G. Kindle for the ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011
Gerth 2014	Gerth WC, Betschel SD, Zbrozek AS. Implications to payers of switch from hospital-based intravenous immunoglobulin to home-based subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immunodeficiencies in Canada. <i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i> . 2014; 10(1):23
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;
Högy 2005	Högy B, Keinecke H-O, 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: HEPAC: health economics in prevention and care</i> . 2005; 6(1):24–29.
IDF 2008	Treatment experiences and preferences among patients with primary immunodeficiency disease. IDF national survey of patients 2008. http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Treatment-Experiences-and-Preferences-among-Patients-with-Primary-Immunodeficiency-Disease-National-Survey-of-Patients-2008.pdf
IDF 2009	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 (Orlando, Fla.)</i> . 2011; 141(1):90–102.
Kanegane 2014	Kanegane H, Imai K, Yamada M, i in. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014; 34(2):204–211.
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 2013	Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, i in. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. <i>Transfusion medicine (Oxford, England)</i> . 2013; 23(1):55–60
McCusker 2011	C McCusker, R Warrington, Primary immunodeficiency. <i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i> 2011, 7(Suppl 1):S11
Membe 2008	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, x.
Membe 2008a	Membe SK, Ho C, Cimon K, i in. Cost-Utility Analysis of Subcutaneous Immunoglobulin. Cost-Utility Analysis of Subcutaneous Immunoglobulin. ISPOR 13th Annual International Meeting; maj 2008; Toronto, Ontario, Canada.
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.
Polski rejestr PNO	Oddział Immunologii Centrum Zdrowia Dziecka. Polski rejestr PNO – podsumowanie danych z rejestru. http://www.immunologia.czd.pl/ogolnopolski%20rejestr%20pierwotnych%20niedoborow%20odporno sci.php?submenu=6 (29.11.2013).

Sanford 2014	Sanford M. Human immunoglobulin 10 % with recombinant human hyaluronidase: replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders. <i>BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy</i> . 2014; 28(4):411–420.
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.
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.
Wasserman 2012	Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, i in. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> . 2012; 130(4):951–957.e11..
Wasserman 2014	Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. <i>Immunotherapy</i> . 2014; 6(5):553–567
Wolska-Kuśnierz 2005	Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Pietrucha B, i in. Polski rejestr pierwotnych niedoborów odporności we współpracy z internetowym rejestrem ESID (europejskiego towarzystwa niedoborów odporności). Polski rejestr pierwotnych niedoborów odporności we współpracy z internetowym rejestrem ESID (europejskiego towarzystwa niedoborów odporności). XXVIII Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego; 16 czerwiec 2005; Rzeszów.
Wolska-Kuśnierz 2005a	Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Pietrucha B, i in. Twenty five years of investigations into primary immunodeficiency diseases in the Department of Immunology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw. <i>Centr Eur J Immuno</i> . 2005; 30(3–4):104–114.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna, HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności; Wersja 1.0, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna, HyQvia w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności; Wersja 1.0; Kraków, listopad 2014;
- Zal. 3. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna, immunoglobulina ludzka do podania podskórnego – preparat HyQvia – w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności; Wersja 1.0; Kraków, listopad 2014.