



Rekomendacja nr 97/2015

z dnia 14 grudnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego HyQvia
100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego,
Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiołka 300 ml normalnej
immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 15 ml rekombinowanej
hialuronidazy ludzkiej; HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji
do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale,
1 fiołka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka
10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej; HyQvia 100 mg/ml
roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum
humanum normale, 1 fiołka 100 ml normalnej immunoglobuliny
ludzkiej oraz 1 fiołka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej;
HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego,
Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiołka 50 ml normalnej
immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 2,5 ml rekombinowanej
hialuronidazy ludzkiej; HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji
do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale,
1 fiołka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka
1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 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)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych HyQvia 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)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie pod warunkiem zrównania kosztów ocenianej terapii z innymi dostępnymi na rynku preparatami immunoglobulin.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznaje za zasadne finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego HyQvia we wskazaniu leczenie pierwotnych niedoborów odporności.

Wnioskowana technologia, z uwagi na drogę podania i częstość aplikacji, nie wymaga podawania w warunkach szpitalnych, gdyż pacjent po odpowiednim przeszkoleniu może sam sobie wykonywać iniekcje, co jednocześnie umożliwia mu normalne funkcjonowanie na polu zawodowym i prywatnym.

Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie dowodów naukowych o średniej i niskiej jakości, wskazują na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem. Nadmienić należy, że z uwagi na rzadkość występowania choroby nie należy spodziewać się publikacji doniesień o wyższej jakości w tym wskazaniu. Jednocześnie wniosek wynikający z analizy klinicznej jest zgodny z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, które zalecają stosowanie preparatów immunoglobulin z równoczesnym wskazaniem na równoważność różnych produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie.

Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet wykazały, że objęcie finansowaniem ocenianej technologii wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Choć wzrost wydatków publicznych prezentowany w analizach wnioskodawcy nie wydaje się wysoki, to należy mieć na uwadze ograniczenia jakim podlegają prezentowane wyniki. Istotna niepewność związana jest z oszacowaniem populacji, która docelowo stosowałaby oceniany lek, ponieważ założenia dotyczące przejęcia rynku wydają się nie mieć przełożenia na rzeczywistość ze względu na drogę podania preferowaną przez pacjentów i lekarzy.

W związku z powyższym należy wprowadzić instrument dzielenia ryzyka, dzięki któremu koszty stosowania wnioskowanej terapii byłyby zbliżone do kosztów stosowania terapii alternatywnych i zmniejszyłyby ryzyko płatnika związane z refundacją tej technologii medycznej.

Jednocześnie należy zmodyfikować proponowany program lekowy w taki sposób, aby jego zapisy odnosiły się wprost do zastosowania preparatu zawierającego normalną immunoglobulinę ludzką oraz rekombinowaną hialuronidazę ludzką.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego HyQuvia, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto za poszczególne opakowania wynosi:

- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego, Immunoglobulinum humanum normale, 1 fiołka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiołka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, EAN 5909991072872 - [redacted];

- 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, EAN 5909991072889 - [REDACTED];
- 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, EAN 5909991072896 - [REDACTED];
- 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, EAN 5909991072902 - [REDACTED];
- 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, EAN 5909991072926 - [REDACTED];

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych”, z poziomem odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej (1066.1 Immunoglobulinum humanum subcutaneum). Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to grupa schorzeń związana z upośledzeniem układu odpornościowego wynikającego z wrodzonych wad układu immunologicznego. Najliczniejsza grupa schorzeń PNO, to te wymagające terapii polegającej na substytucji (uzupełnianiu) immunoglobulin w organizmie pacjenta. Do tej grupy zaliczane są zaburzenia określane jako pierwotne niedobory przeciwciał (upośledzenie funkcjonowania limfocytów B), a także zaburzenia mieszane związane z zaburzeniami funkcjonowania obu rodzajów limfocytów (niedobór limfocytów T z równoczesnym nieprawidłowym funkcjonowaniem limfocytów B, mimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości; niedobór zarówno limfocytów T i limfocytów B).

Jedną z głównych przyczyn występowania zaburzeń odporności są zaburzenia genetyczne wywołane pojedynczymi defektami w genach recesywnych, sprzężonych z płcią. W zależności od mechanizmu patogenyzy komitet ekspertów ds. PNO Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (IUIS) określiło 170 schorzeń pogrupowanych w 8 kategoriach uwzględniających główną przyczynę PNO: niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniami syntezy przeciwciał), niedobory odporności komórkowej, złożone niedobory odporności. Należy pamiętać, że niektóre schorzenia nadal nie mają poznanych przyczyn powstawania.

Obniżona odporność charakteryzuje się częstymi, przewlekłymi, opornymi na antybiotyki i nawracającymi zakażeniami, rzadko autoimmunizacją. Głównymi patogenami wywołującymi zakażenia w niedoborach odporności są drobnoustroje, które przy prawidłowej pracy układu immunologicznego nie wywołują zakażeń.

Rokowanie uzależnione jest od rodzaju schorzenia będącego przyczyną obniżonej odporności oraz od zastosowanej terapii. Wczesne wykrycie choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia zmniejsza częstość infekcji i powikłań układowych takich jak: zaburzenia oddechowe, żołądkowo-jelitowe, hepatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne, onkologiczne, skórne i neurologiczne.

Pierwotne niedobory odporności są chorobami rzadko występującymi. Średnia częstość występowania wynosi 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.

Alternatywna technologia medyczna

Standardową terapią stosowaną u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności jest stosowanie immunoglobulin. Pacjenci powinni otrzymać wybór preparatu w zależności od drogi podawania (dożylnie, podskórne), a także miejsca prowadzenia terapii (szpital, dom). Obecnie nie zaleca się podawania immunoglobulin domięśniowo.

Preparaty immunoglobulin do podania dożylnego i do podania podskórnego, są w Polsce objęte refundacją 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).”

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy HyQvia to zestaw dwóch fiolek składający się z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Ig 10%) i jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

Immunoglobuliny to białka układu odpornościowego wytwarzane na drodze odpowiedzi na antygen znajdujący się w organizmie. Do zadań immunoglobulin jest wiązanie się z antygenem mikroorganizmu chorobotwórczego i rozpoczęcie/aktywowanie odpowiedzi prowadzącej do zniszczenia patogenu.

Rekombinowana ludzka hialuronidaza jest enzymem naturalnie występującym w organizmie ludzkim, który hydrolizuje kwas hialuronowy – składnik macierzy pozakomórkowej w tkance podskórnej. W wyniku działania tego enzymu następuje zwiększenie przepuszczalności struktury skóry, dzięki czemu ułatwiony jest transport różnych czynników w obrębie tkanki. Struktura skóry ulega rekonstrukcji w ciągu 24–48 godzin po podaniu hialuronidazy.

Zarejestrowane wskazania produktu leczniczego HyQvia obejmują:

- leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności, takimi jak: wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia, pospolity zmienny niedobór odporności, ciężki złożony niedobór odporności, niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami.
- leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) ze szpiczakiem lub przewlekłą białaczką limfocytową z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

Wniosek dotyczy stosowania produktu leczniczego HyQvia we wskazaniu: zespoły pierwotnych niedoborów odporności.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną preparatu HyQvia zawierającego normalną immunoglobulinę ludzką oraz rekombinowaną hialuronidazę ludzką we wnioskowanym wskazaniu oparto na następujących dowodach naukowych:

- Wasserman 2012 wraz z jego kontynuacją Wasserman 2014 - Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej. W badaniu oceniano: efektywność i bezpieczeństwo stosowania fSClg (immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie z rekombinowaną ludzką hialuronidazą) w porównaniu z IVlg (immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie), u pacjentów z PNO. Oceniano także biodostępność i bezpieczeństwo fSClg względem SClg (immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie, bez rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej). Badanie przeprowadzono w dwóch etapach: 1) IVlg przez 3 mies.; 2) fSClg w dawce stanowiącej 108% dawki IVlg przez 14–18 mies. Po zakończeniu badania pacjenci mogli kontynuować terapię fSClg podczas przedłużonej fazy (extension), do której włączono 66 chorych. W publikacji uwzględniono wyniki pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie przez 3 miesiące, u których następnie zastosowano terapię fSClg (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 SClg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVlg. Odsetek dorosłych wynosił 84%, przy czym jako dorosłych traktowano pacjentów w wieku 12 lat lub więcej. Wiarygodność badania została oceniona na 6/8 punktów w skali NICE, ze względu na brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak opisu kryteriów wykluczenia.
- Desai 2009 - Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnie u pacjentów z PNO. Interwencja obejmowała: stosowanie IVlg, następnie SClg vs SClg a następnie IVlg; badana populacja obejmowała zarówno pacjentów dorosłych jak i dzieci IVlg/SClg. Badanie objęło 12 pacjentów (dorosłych i dzieci). Wiarygodność badania oceniona została na 1/5 pkt w skali Jadad.
- Chapel 2000 - Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnie u pacjentów z PNO. Pacjentów dorosłych przyjmujących IVlg było 27 a SClg 30. Wiarygodność badania oceniona została na 2/5 pkt w skali Jadad.
- Espanol 2014 - Retrospektywne badanie ankietowe oceniające wpływ PNO i terapii substytucyjnej Ig na jakość życia pacjentów, oraz badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVlg lub SClg. W badaniu udział wzięło 300 pacjentów. Wiarygodność badania oceniona została na 4/8 pkt w skali NICE.
- Bezrodnik 2013 - Prospektywne badanie obserwacyjne, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVlg. Ocena okresu IVlg odbywała się retrospektywnie. W badaniu wzięło udział 15 pacjentów pediatrycznych. Wiarygodność badania oceniona została na 6/8 pkt w skali NICE.
- Empson 2012 – Prospektywne, nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVlg. Ocena okresu IVlg odbywała się retrospektywnie. W badaniu wzięło udział 35 pacjentów (dzieci i dorosłych). Wiarygodność badania oceniona została na 6/8 pkt w skali NICE.
- Wasserman 2011 - Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne, oceniano w nim skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę preparatu Gammagard. W badaniu wzięło

udział 49 pacjentów (dzieci i dorosłych). Wiarygodność badania oceniona została na 7/8 pkt w skali NICE.

- Jolles 2011 - Prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne fazy III. Oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę preparatu Hizentra (SClg). 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. W badaniu wzięło udział 46 pacjentów – dzieci i dorosłych. Wiarygodność badania oceniona została na 7/8 pkt w skali NICE.
- Kanegane 2014 - Prospektywne badanie jednoramienne fazy III, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę SClg (IgPro20) względem IVIg. W badaniu wzięło udział 25 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 6/8 pkt w skali NICE.
- Berger 2010 - Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. W badaniu wzięło udział 51 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 5/8 pkt w skali NICE.
- Thépot 2010 - Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SClg w obniżonej dawce względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. W badaniu wzięło udział 65 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 6/8 pkt w skali NICE.
- Wasserman 2010 - Prospektywne, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano przydatność współczynnika konwersji dawki dla przejścia z terapii IVIg na SClg u pacjentów z PNO. W badaniu wzięło udział 32 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 5/8 pkt w skali NICE.
- Shapiro 2010 - Retrospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano dwie formy podania SClg: za pomocą pompy oraz w szybkim wstrzyknięciu. 43% pacjentów zostało przełączonych z terapii IVIg na SClg i w analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej grupy. Badanie objęło 173 pacjentów – dzieci i dorosłych. Wiarygodność badania oceniona została na 5/8 pkt w skali NICE.
- IDF 2008 - Retrospektywne badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SClg. W grupie IVIg było 716 pacjentów, w grupie SClg 239 pacjentów. Populacja badana obejmowała dzieci i dorosłych. Wiarygodność badania oceniona została na 5/8 pkt w skali NICE.
- Fath 2007 - Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci (12 dzieci) stosowało IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. Wiarygodność badania oceniona została na 5/8 pkt w skali NICE.
- Kittner 2006 - Retrospektywne badanie kwestionariuszowe, w którym oceniano nastawienie pacjentów w stosunku do terapii SClg w domu. W analizie klinicznej wyniki przedstawiono wyłącznie dla grupy pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu zarówno SClg, jak i IVIg. Grupę drugą wykluczono z analizy - obejmowała pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu IVIg i wyrażających jedynie swoje hipotetyczne odczucia w odniesieniu do terapii SClg. W badaniu wzięło udział 33 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 5/8 pkt w skali NICE.
- Ochs 2006 - Prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję terapii SClg względem okresu

wyjściowego podczas którego pacjenci stosowali IVIg. W badaniu wzięło udział 65 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 6/8 pkt w skali NICE.

- Pac 2005 - Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. W badaniu wzięło udział 15 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania oceniona została na 3/8 pkt w skali NICE.
- Gardulf 2004 - Prospektywne, wielośrodkowe badanie jednoramienne, w którym oceniano jakość życia oraz satysfakcję z leczenia podczas terapii SCIg w domu, w porównaniu do 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. W grupie IVIg wzięło udział 15 pacjentów, a w grupie SCIg 32 pacjentów (dzieci + dorośli). Wiarygodność badania Gardulf 1991 oceniono na 5/8 pkt w skali NICE.
- Gaspar 1998 – Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, w czasie którego pacjenci stosowali SCIg (ramię A) lub IVIg (ramię B). w analizie przedstawiono jedynie wyniki grupy B. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie. W badaniu wzięło udział 26 pacjentów pediatrycznych. Wiarygodność badania oceniona została na 4/8 pkt w skali NICE.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Porównanie skuteczności fSCIg vs IVIg/SCIg na podstawie badania Wasserman 2012

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

Roczny wskaźnik zweryfikowanych ostrych ciężkich infekcji bakteryjnych (SBI) w trakcie podawania fSCIg oszacowano na poziomie 0,025 (górną granicę jednostronnego 99% przedziału ufności (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 fSCIg był niższy niż w trzymiesięcznym okresie terapii z zastosowaniem IVIg: 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 IVIg. Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (Wasserman 2014) w trakcie stosowania fSCIg wyniosła 2,86.

U większości uczestników badania utrzymywano taki sam odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego HyQvia jak przy podaniu dożylnym. 78 z 83 (94%) pacjentów osiągnęło ten sam schemat dawkowania raz na 3 lub 4 tygodnie: u 1 pacjenta doszło do zwiększenia 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 fSCIg, IVIg i SCIg w ciągu miesiąca wyniosła odpowiednio 1,09 oraz 1,34 oraz 21,43. Odnotowano 10 minutowe zmniejszenie mediany czasu trwania infuzji (2,13 vs 2,33 h) w grupie fSCIg porównaniu z IVIg.

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, u jednego pacjenta wystąpiła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego zakażeniem przez gronkowca. 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 fSClg oraz 0,33 dla terapii IVlg. Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy (niezależnie od wystąpienia infekcji) w przeliczeniu na rok wynosiła 0,28 w trakcie terapii fSClg oraz 0,23 podczas stosowania IVlg.

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

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

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 IVlg)

Na podstawie danych uzyskanych z badań, do których włączano pacjentów dorosłych lub populację mieszaną, tj. pacjentów dorosłych i dzieci, zaobserwowano istotnie statystyczne różnice na korzyść terapii w zakresie:

- satysfakcja z terapii dla porównania SClg vs IVlg w zakresie ogólnej satysfakcji z terapii i pozytywnej oceny wyгоды leczenia (badanie Espanol 2014);
- częstość infekcji na pacjenta/rok - Desai 2009 (badanie trwało 6 miesięcy i przeliczono wynik na 12);
- częstość infekcji górnych dróg oddechowych na pacjenta / 6 mc - Kittner 2006;
- poziom IgG mierzony przed podaniem kolejnej dawki IG - Desai 2009, 3 mc; Gardulf 2004 (dorośli);
- satysfakcja z terapii: LQI:
 - leczenie zakłóceń czynności życia codziennego (I) - Gardulf 2004, Empson 2012, Ochs 2006;
 - problemy związane z terapią (II) - Ochs 2006;
 - ustawienie terapii (III) - Gardulf 2004, Empson 2012, Ochs 2006;
 - koszty leczenia (IV) - Gardulf 2004;
- satysfakcja z terapii: TSQM- Jolles 2011;
- satysfakcja z terapii: 1-7 pkt (Satysfakcja z drogi podania; Satysfakcja z miejsca terapii) - Ochs 2006;
- jakość życia: SF-36 :
 - funkcja społeczna - Gardulf 2004 (dorośli),
 - zdrowie psychiczne- Gardulf 2004 (dorośli),
 - witalność - Ochs 2006,
 - rola-fizyczne - Ochs 2006,
 - ogólne zdrowie - Ochs 2006,
 - zdrowie przejściowe - Ochs 2006.

Bezpieczeństwo na podstawie badania Wasserman 2012

Podczas stosowania fSClg obserwowano łącznie 384 zdarzenia niepożądane: 265 (69%) o łagodnym charakterze, 114 (30%) – o umiarkowanym, a 5 (1,3%) – o 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 niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny (265 z 384 pacjentów) do umiarkowanego (114 z 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.

Z badania wyłączono 6 z 87 pacjentów (6,9%) 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.

Wyniki na podstawie pozostałych uwzględnionych w analizie badań

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” (NCT 01199705, NCT 01199705 (TR), Wasserman 2010, Wasserman 2011).

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, wynik nieistotny statystycznie). Niemniej w ramieniu SCIg zdarzenia o charakterze ogólnoustrojowym dotyczyły tylko 3,3% infuzji. Pozostałe działania niepożądane 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.

Dane dotyczące rodzaju poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w badaniu RCT (Chapel 2000), w jednym nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) oraz w 3 badaniach jednoramiennych typu „przed-po” (NCT 01199705, Wasserman 2010, Wasserman 2011). Zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym występowały często po podaniu SCIg i sporadycznie po podaniu IVIg. Najczęściej raportowano: rumień, opuchliznę, ból, świąd, wynaczynienie i zasinienie w miejscu podania. Jednocześnie w badaniach zaznaczano, że zdarzenia te miały charakter łagodny i przemijający. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanymi (>10% pacjentów w przynajmniej jednym z badań) były: biegunka, ból głowy, ból gardła, ból mięśni, ból w obrębie jamy brzusznej/nadbrzusza, gorączka/dreszcze, lęk, nudności, nieżyt żołądka/jelit,

zmiana ciśnienia krwi (obniżenie/podwyższenie), wymioty i zmęczenie. W części badań (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.

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego (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.

W ramach analizy odnaleziono alerty informujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych.

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek związane z hemolizą; wykrzepianie wewnątrznaczyniowe - FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) 2012, EMA (Europejska Agencja Leków) 2013; lek Privigen
- Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył (według MHRA (Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych) partia produktu mająca 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)- MHRA 2011, URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) 2012, EMA 2012; lek Vivaglobin
- 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) - MHRA 2010, EMA 2011; lek Octagam.
- Reakcje alergiczne (partie produktu, wywołujące objawy alergii, zostały wycofane z rynku) – FDA 2010, lek Gammagard Liquid.

Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Populację badaną w większości prac stanowili zarówno dorośli, jak i dzieci. Odsetek dorosłych wahał się od 52% do 86%. Należy mieć na uwadze, że w poszczególnych badaniach w różny sposób definiowano „próg dorosłości”. W części badań (Gardulf 2004 i Wasserman 2011)

jako dorosłych kwalifikowano uczestników w wieku 12 lat lub więcej. W badaniu Gaspar 1998 uczestniczyli wyłącznie pacjenci poniżej 16 r.ż., a w badaniach Bezrodnik 2013 i Fasth 2007 wyłącznie osoby poniżej 17 lat. Średnia wieku w badaniach wahała się w zakresie od 10 do 44 lat. Większość publikacji obejmowała populację mieszaną, tj. obejmującą zarówno pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych, zdecydowano o przedstawieniu wyników badań obejmujących populację mieszaną. Wniosek o objęcie refundacją ocenianego leku dotyczy natomiast populacji pacjentów dorosłych (>18 r.ż.), co powoduje że populacja uczestnicząca w badaniach nie jest w pełni spójna z populacją docelową programu lekowego (PL).

- Tylko dwa badania obejmowały dużą populację: Espanol 2014 (300 pacjentów) i IDF 2008 (955 pacjentów). Populacje badane w większości badań liczyły od kilkunastu do kilkudziesięciu uczestników, wobec czego trudno uogólniać wnioski uzyskane na tej podstawie na całą populację wnioskowaną do objęcia refundacją.
- W większości 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), 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. Należy przy tym mieć na uwadze, że proponowany przez wnioskodawcę program lekowy wskazuje na konieczność indywidualnego dostosowania dawkowania. Brak odnalezienia badań dot. skuteczności praktycznej nie pozwala na ustalenie jakie dawkowanie było najczęściej stosowane.
- Jedyne badanie, w którym zastosowano wnioskowaną interwencję (HyQvia) jest oparte na małej populacji (31 pacjentów), niespełniającej kryteriów populacji docelowej pod względem wieku. Wnioskowanie na jego podstawie jest bardzo ograniczone.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej.

- 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.
- Dane dot. skuteczności pochodzą w głównej mierze z badań o niskiej jakości, jedynie 2 badania są badaniami RCT, większość badań jest badaniami jednoramiennymi lub badaniami bez grupy kontrolnej.

- Ze względu na różnice w metodyce pomiędzy badaniami nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników, co jest dodatkowym ograniczeniem dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów podziału ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii normalną immunoglobuliną ludzką (SClg i IVlg) z rekombinowaną ludzką hialuronidazą do podawania podskórnego (produkt leczniczy HyQvia, fSClg) w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u dorosłych. W tym celu wykonano analizę minimalizacji kosztów ze względu na fakt, że analiza kliniczna nie wykazała przewagi leku HyQvia nad komparatorami. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnych lat terapii. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig, koszty monitorowania terapii Ig, koszty edukacji pacjentów w przypadku terapii fSClg lub SClg w warunkach domowych (uwzględnione w ramach kosztów podania leków).

Analiza wykazała, że całkowite koszty terapii preparatem HyQvia w programie lekowym wynoszą w przypadku uwzględnienia cen uwzględniających marże hurtowe [redacted] w pierwszym roku terapii i [redacted] 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] (należy jednak mieć na uwadze, że 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], a dla porównania z HyQvia vs IVlg finansowanego w ramach lecznictwa szpitalnego generują oszczędności rzędu [redacted] (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).

Największy wpływ na wyniki porównania fSClg vs. SClg miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin. Na wyniki porównania fSClg vs. IVlg największy wpływ na uzyskane wyniki miało przyjęte dawkowanie immunoglobulin, powyższy scenariusz jest zarazem najbardziej prawdopodobny - zgodny z danymi badania klinicznego Wasserman 2012.

Zgodnie z obliczeniami dodatkowymi Agencji, uwzględniającymi zmianę częstości dawkowania i zmianę limitu finansowania, inkrementalne koszty terapii wynikające z włączenia do refundacji leku HyQvia wyniosły od [] do [] dla porównania z SClg finansowanego w ramach programu lekowego oraz od [] do [] dla porównania z IVlg finansowanego w ramach programu lekowego.

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

Najniższą wartość ceny progowej uzyskano dla porównania HyQvia vs IVlg 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.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- W przeprowadzonej analizie nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. W związku z wynikami analizy klinicznej efekty zdrowotne i ewentualne działania niepożądane uznano za elementy nieróżnicujące i je pominięto. W obliczeniach nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Wpływa to na niepewność oszacowań;
- Ze względu na brak danych dotyczących większej wygody stosowania terapii na skali użyteczności stanów zdrowia w analizie nie uwzględniono wpływu poprawy komfortu pacjentów z PNO, stosujących preparaty fSClg w warunkach domowych, na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Wpływa to na niepewność oszacowań;
- Wielkość dawki stosowanych preparatów określono na podstawie badań klinicznych, realne zużycie leków może być inne od przyjętych w analizie. Wpływa to na niepewność oszacowań;
- W związku z różnymi dawkami preparatów uznano, że można pominąć w analizie koszty utylizacji niewykorzystanej części leku, ponieważ dostępne opakowania umożliwiają indywidualne dopasowanie dawkowania dla pacjenta. Wpływa to na niepewność oszacowań;

- Walidacja skoroszytu, w którym wykonano obliczenia wykazała błędy. 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin z użyciem preparatu HyQvia u dorosłych pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta).

Według wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie w 1. roku 317 osób, a w 2. roku 323 osoby, z czego populację osób stosujących wnioskowaną technologię oszacowano na poziomie odpowiednio 16 i 32 osób. Zgodnie z danymi NFZ pacjentów leczonych przetoczeniami immunoglobulin, niezależnie od wskazania (populacja maksymalna) w Polsce w 2014 roku było około 591 osób, w 2013 roku 542 osoby, w 2012 – 434, a w 2011 – 399 osób. Ekspertki oszacowały populację pacjentów na około 233 osób w 2014 (w tym: 173 (IVIg), 60 (SCIg)) i 249 osób w 2013 (w tym: 206 (IVIg), 43 (SCIg)).

Według analizy wnioskodawcy realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANO] w pierwszym roku refundacji i w wysokości [REDAKTOWANO] w drugim roku refundacji.

W przypadku większego niż zakładane przez wnioskodawcę przejęcia rynku przez lek HyQvia (odpowiednio 25% i 50% w kolejnych latach refundacji) wzrost kosztów refundacji może sięgać od ok. [REDAKTOWANO] w pierwszym roku refundacji do ok. [REDAKTOWANO] w drugim roku refundacji (ponad [REDAKTOWANO] 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.

Wpływ na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim poniższe założenia i źródła danych.

- Liczbę pacjentów z PNO w Polsce oszacowano 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 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 na podstawie danych z europejskiego rejestru ESID, w dostępne były dane dotyczące także innych państw europejskich. Uwzględnione dane zagraniczne mogą odbiegać od wartości właściwych dla warunków polskich.
- Na podstawie danych dotyczących zużycia tych leków w ramach programu lekowego dla dzieci oszacowano 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. Założono, że wartości tych parametrów w populacji dorosłych i dzieci z PNO są równe. Założenie to może nie być zgodne z rzeczywistością. Wpływ tego parametru na wyniki oszacowań jest stosunkowo 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 na podstawie prognoz opartych na opiniach ekspertów i dane o sprzedaży preparatu HyQvia w innych państwach europejskich, prognozy te mogą się jednak charakteryzować istotną niepewnością.
- 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. Założenie to nie musi być spełnione i osoby stosujące IVIg i SCIg mogą wybierać w scenariuszu nowym fSCIg z różną częstością. Jednocześnie założenie dotyczące procenta przejęcia rynku wydają się być nierealistyczne.
- Założono, że pacjenci, u których podjęto terapię substytucyjną z zastosowaniem Ig, leczeni są nieprzerwanie do końca życia. Wiele spośród niedoborów odporności można wyleczyć lub zmniejszyć ich negatywne skutki oraz w konsekwencji przerwać leczenie substytucyjne co oznacza że nie jest leczeniem dożywotnim.
- Wielkość dawki Ig u pacjentów w populacji docelowej analizy ustalana jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi, wyników badań diagnostycznych oraz stanu klinicznego pacjenta. W analizie 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 pacjentów z PNO oszacowana została na podstawie danych o średniej masie ciała w populacji ogólnej w Polsce w wyróżnionych grupach wiekowych. Uzyskana wielkość obarczona 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.
- 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie złożył propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. W opinii Agencji niepewność w zakresie wielkości dawki i 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) sprawia że zasadnym jest 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 ramach uwag do zaproponowanego programu lekowego należy rozważyć uwzględnienie (dopisek oznaczono podkreśleniem):

- „Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna (Ig) lub immunoglobulina ludzka normalna w podaniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (Ig + rHuPH20).”
- „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. co 2–4 tygodnie (Ig + rHuPH20), 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: Pacjent odbywa sześć wizyt w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowane rozwiązanie polega na zmianie częstości preskrypcji poszczególnych preparatów sulfasalazyny, która wpłynie na zmianę poziomu limitu. Zamiast preparatu wyznaczającego obecnie podstawę limitu: Sulfasalazin EN Krka 100 tabl. a 500 mg podstawę limitu wyznaczałoby opakowanie Salazopylin En 100 tabl. a 500 mg.

Wnioskodawca wykazał, że wdrożenie zaproponowanego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w ciągu 2 lat w wysokości 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 pokrywają wzrost wydatków wynikający z decyzji o refundacji preparatu HyQvia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów zaleceń klinicznych odnoszących się do stosowania immunoglobulin we wskazaniu pierwotne niedobory odporności: AWMF 2012 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), CBS 2010 (Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products), IDF 2009 (Immune Deficiency Foundation), APIIEG 2009 (Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group), UK-PIN 2009 (UK Primary Immunodeficiency Network), Bonilla 2005, (Konsensus ekspertów AAAAI (American Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) i JCAAI (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) .

W odnalezionych dokumentach nie odnaleziono informacji odnoszących się do konkretnych preparatów immunoglobulin, rekomendacje wskazują na równoważność różnych produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie.

Zastosowanie terapii zastępczej opartej na substytucji immunoglobulin wydłuża przeżycie pacjentów i zmniejsza liczbę występujących infekcji.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu HyQvia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.02.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.10.2015.1.JOS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: 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 we wskazaniu: 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345..), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 154/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072872, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072889, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072896, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072902, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072926, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072872, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072889, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8).
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072896, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8).
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072902, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8).
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), kod EAN 5909991072926, w ramach programu lekowego: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D8).
6. Raport nr AOTMiT-BOR-4351-1/2015. 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.