

Analiza ekonomiczna

Hizentra[®]

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 kwietnia 2019 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny.....	12
2.1 Populacja	12
2.2 Oceniana interwencja	13
2.3 Komparatory	14
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Hizentra i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	19
3.1 Metodyka.....	19
3.1.1 Cel	19
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	19
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	21
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	21
3.1 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	25
4 Metodyka analizy ekonomicznej	26
4.1 Strategia analityczna.....	26
4.2 Technika analityczna.....	26
4.3 Perspektywa analizy.....	28
4.4 Horyzont czasowy	28
4.5 Dyskontowanie	28
4.6 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	28
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej	28
4.6.1.1 Masa ciała chorych	29
4.7 Analiza kosztów.....	30
4.7.1 Dawkowanie IVIg i SCIg w leczeniu CIDP	31

4.7.2	Koszt leczenia SCIg	37
4.7.3	Koszt leczenia IVIg	41
4.7.4	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	43
5	Walidacja modelu	45
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	45
5.2	Walidacja konwergencji	45
5.3	Walidacja zewnętrzna	46
6	Zestawienie parametrów modelu	47
7	Wyniki analizy ekonomicznej	48
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	48
7.2	Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej	49
7.3	Analiza wrażliwości	50
8	Wartość parametrów CUR dla porównanych terapii	57
9	Dyskusja i ograniczenia analizy	59
10	Wnioski końcowe	62
11	Załączniki	64
	[REDAKTOWANA STRONA]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
	[REDAKTOWANA STRONA] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
11.3	Wykaz preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 (MZ 27/02/2019). 65	
	[REDAKTOWANA STRONA] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
11.5	Sprzedaż preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 - 2018 r.(NFZ DGL 2018)	73
11.6	Sprzedaż preparatów IVIg i SCIg refundowanych w ramach programu lekowego B.17 - 09.2012-08.2014 r.(NFZ DGL 2018).	75
11.7	Sprzedaż leku Hizentra w 2018 r.(NFZ DGL 2018).	78
11.8	Użyteczności stanów zdrowia	78
11.9	Analiza wrażliwości – charakterystyka testowanych parametrów	80
11.9.1	Masa ciała chorych na CIDP	80
11.9.2	Analiza kosztów	80

11.9.3 Warunki refundacji leku Hizentra.....	83
Wkład autorów w opracowanie raportu	84
Spis Tabel	85
Spis Wykresów	87
Piśmiennictwo.....	88

Wykaz skrótów

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AANEM	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. z ang. Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIDP	Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>)
CMAs	<i>Croatian Medical Association</i>
CUR	Współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Cost Utility Ratio</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQoL 5 – Dimension Questionnaire</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IgG	Immunoglobulina G
INCAT	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>
IVIg	Immunoglobulina dożylna (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulines</i>)

MMN	Wielogniskowa neuropatia ruchowa (z ang. <i>Multifocal Motor Neuropathy</i>)
MRC	Skala siły mięśniowej (z ang. <i>Medical Research Council</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NAC	<i>National Advisory Committee</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
PNO	Pierwotne niedobory odporności (z ang. <i>Primary Immunodeficiency Disease</i>)
PPP	Perspektywa Płatnika Publicznego
PPP+P	Perspektywa Płatnika Publicznego i Pacjenta
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RODS	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SCIg	Podskórna immunoglobulina (z ang. <i>Subcutaneous immunoglobulin</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SCIg) (Hizentra) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Hizentra w następujących prezentacjach:

- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 50 ml (EAN: 5909991067380)
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml (EAN: 5909990869572)
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml (EAN: 5909990869657)
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml (EAN: 5909990869541).

Metodyka

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Hizentra będący normalną immunoglobuliną ludzką zawierającą w głównej mierze immunoglobulinę G. Preparat składa się z roztworu 20% ludzkiej immunoglobuliny o specjalnej formule z wysokim stężeniem IgG do podania podskórnego (SCIg).

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej (przegląd systematyczny dowodów naukowych), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz technologii alternatywnych. Komparatory wybrano w oparciu o aktualną polską praktykę leczenia oraz badania kliniczne włączone do analizy klinicznej. Za najbardziej właściwy komparator dla produktu leczniczego Hizentra przyjęto immunoglobuliny dożylne objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.67 (MZ 27/02/2019).

Ogółem, wyniki odnalezionych w ramach analizy klinicznej prób wskazują na podobny efekt terapeutyczny SCiG i IViG. W związku, z czym na podstawie wniosków analizy klinicznej przyjęto, że porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, dlatego do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Jednakże, uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszty związane z podaniem SCiG i IViG w ramach programu lekowego oszacowano w oparciu o aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ (NFZ 75/2018).

Dla kluczowych parametrów modelu takich jak masa ciała chorych, zużycie IViG, zużycie SCiG oraz koszt jednostkowy IViG przeprowadzono analizę wrażliwości.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa (PPP=PPP+P)

[Redacted content]

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości miała przyjęta cena jednostkowa komparatorów.

Wnioski końcowe

Preparat Hizentra jest stosunkowo nową formacją immunoglobuliny podawanej podskórnie, pozwalającą na zastąpienie terapii podtrzymującej dożylną immunoglobuliną u chorych z CIDP.

[Redacted content]

[Redacted content] zwrócić uwagę na korzyści jakie zyska pacjent, który będzie miał możliwość zastosowania terapii SCIG. Immunoglobuliny podawane podskórnie, które są absorbowane w obręb tkanki podskórnej, a następnie stopniowo uwalniane zapewniają stałe stężenie substancji aktywnej. Wg niektórych autorów to utrzymanie stabilnego stężenia immunoglobulin w osoczu odpowiada za stabilizację objawów choroby. Wobec powyższego wydaje się, że podskórnie podawane immunoglobuliny mogą odpowiadać na niezaspokojone potrzeby pacjentów cierpiących z powodu CIDP i częstszych nawrotów choroby, zapewniając stabilizację i redukcję objawów, a także długotrwałe utrzymanie tego efektu. Istotną potrzebą pacjentów jest również zmiana sposobu podawania Ig, która umożliwiłaby chorym samodzielne podawanie w domu, zamiast częstych wizyt w placówkach medycznych, co wpłynęłoby pozytywnie na jakość życia chorych.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SCIg) (Hizentra) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Propozycja wnioskodawcy zakłada, że lek Hizentra zostanie dopisany do już istniejącego programu lekowego: „B.67. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.0, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” (dla uproszczenia opisu analizy, w treści dokumentu mając na myśli wyżej wymieniony program lekowy posługiwano się skrótem „B.67”) (MZ 27/02/2019).

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna do wstrzykiwań podskórnych (SCIg)), w następujących prezentacjach:

- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 50 ml (EAN: 5909991067380)
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml (EAN: 5909990869572)
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml (EAN: 5909990869657)
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml (EAN: 5909990869541).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy CSL Behring.

2 Problem decyzyjny

2.1 Populacja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Hizentra populację stanowią pacjenci z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), u których uzyskano stabilizację za pomocą IVIg.

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Hizentra będący normalną immunoglobuliną ludzką, zawierającą immunoglobulinę G jako główny składnik. Preparat składa się z roztworu 20% ludzkiej immunoglobuliny o specjalnej formule z wysokim stężeniem IgG do podania podskórnego (*Berger 2018*). Przybliżony skład procentowy podklas IgG to:

- IgG1 – 62-74%
- IgG2 – 22-34%
- IgG3 – 2-5%
- IgG4 – 1-3% (*ChPL Hizentra*).

Lek zawiera również śladowe ilości IgA, około 98% składu preparatu to immunoglobulina G, stężenie IgA szacuje się na poziomie około $\leq 50 \mu\text{g/ml}$. Nie stwierdza się dodatków cukrów, a funkcję stabilizatora pełni L-prolina (*Berger 2018*). Lek przeznaczony jest do podawania podskórnego, a dawkę należy dobrać indywidualnie. Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg w zalecanej dawce 0,2 do 0,4 g/kg mc. na tydzień (*ChPL Hizentra*).

Procedura dopuszczenia do obrotu w Europie produktu leczniczego Hizentra rozpoczęła się w marcu 2010 roku. W świetle uwzględnionych całościowych dowodów komisja *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydała pozytywną opinię odnośnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Hizentra w lutym 2011 roku, a lek został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w kwietniu 2011 roku (*EMA 2011*). Rejestracja produktu leczniczego obejmowała wskazania do leczenia: wrodzonych agammaglobulinemii i hipogammaglobulinemii, pospolitych zmiennych niedoborów immunologicznych, ciężkich niedoborów odporności, hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń (*CHMP 2011*). We wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią, jako terapia podtrzymująca po stabilizacji za pomocą IVIg, Hizentra uzyskała pozytywną opinie komitetu CHMP 25 stycznia 2018 roku (*CHMP 2018*).

Produkt leczniczy Hizentra został zarejestrowany przed FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) do stosowania we wskazaniu do leczenia pierwotnych niedoborów odporności w 2010 roku (*FDA Hizentra 2010*). Ponadto, w 2018 roku komisja FDA wydała pozytywną opinię dotyczącą rejestracji produktu

lecniczego Hizentra we wskazaniu do terapii podtrzymującej po IVIg u dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (*FDA Hizentra 2018*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku (*MZ 02/04/2012*).

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (*AOTMiT 2016*).

Według zaleceń ekspertów towarzystw naukowych dotyczących postępowania z chorymi obciążonymi CIDP, leczenie tej jednostki chorobowej opiera się na podawaniu kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin oraz przeprowadzaniu zabiegów plazmaferezy (*APD Hizentra 2019*). Spośród wymienionych, praktyką, która zostanie prawdopodobnie zastąpiona przez lek Hizentra są immunoglobuliny podawane dożylnie, gdyż zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg. Scenariusz ten jest prawdopodobny, ponieważ lek Hizentra zostanie dopisany do już istniejącego programu leczenia chorób neurologicznych za pomocą przetoczeń immunoglobulin B.67, w ramach którego właśnie preparaty IVIg w leczeniu chorych na CIDP są finansowane z budżetu płatnika publicznego. Preparaty refundowane z tytułu leczenia w ramach programu B.67 to: *Flebogamma DIF*[®], *Privigen*[®], *Kiovig*[®], *Panzyga*[®], *IgVENA*[®], *Octagam*[®], *Octagam 10%* (Rozdział 11.3). Należy zaznaczyć, że wskazanie do leczenia chorych na CIDP znajduje się jedynie w charakterystykach produktów leczniczych *IgVena*[®], *Octagam 10%*, *ChPL Kiovig* oraz *Privigen*[®] (*ChPL IgVENA*[®], *ChPL Privigen*[®], *ChPL Kiovig*, *ChPL Octagam 10%*).

Z tego względu jako najbardziej właściwy komparator dla produktu leczniczego Hizentra należy przyjąć immunoglobuliny dożylnie objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.67 (*MZ 27/02/2019*).

Dobór komparatorów dla leku Hizentra został omówiony szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (*APD Hizentra 2019*).

2.4 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej podjęto próbę porównania IVIg i SCIg pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w kontekście rozważanego wskazania. W celu identyfikacji badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Hizentra (lub innych preparatów SCIg) we wnioskowanej populacji, oraz porównania IVIg, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w dużych bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane). Wykorzystana strategia wyszukiwania pozwoliła na identyfikację prób klinicznych bez względu na metodykę, w zakładanej populacji, oceniających SCIg i IVIg.

Ostatecznie, w ocenie uwzględniono 12 publikacji, spełniających przyjęte kryteria włączenia, pozwalające na przeprowadzenie następujących analiz:

- ocena porównawcza produktu Hizentra z PBO: 2 publikacje, badanie *PATH* (*van Schaik 2016, van Schaik 2018*);
- dodatkowa ocena produktu Hizentra w badaniach bez grupy kontrolnej: 2 publikacje – *Cocito 2017* oraz *Cirillo 2018*;
- porównanie podskórnego podania IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg): 7 publikacji opisujących 6 badań – *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014, Cocito 2016*), *Cocito 2011, Cocito 2016a, Markvardsen 2014, Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*;
- porównanie IVIg z PBO w badaniach RCT: 1 publikacja opisująca badanie *ICE* (*Hughes 2008*) – celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator.

Na podstawie wyników badania *PATH* oraz badania *ICE* wykonano porównanie pośrednie IVIg i SCIg. Tylko w przypadku dwóch punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego: ryzyko nawrotu oraz AE prowadzące do wykluczenia z badania. Pozostałe punkty końcowe obu badań nie mogły zostać zestawione ze sobą ze względu na różnice w sposobie przedstawienia wyników. Dla punktów końcowych ciągłych (INCAT, siła uchwytu, MRC) zarówno w badaniu *ICE* jak i w *PATH* oceniano zmianę wyniku w trakcie badania i analizowano różnicę tych zmian w grupie interwencji oraz kontroli. W badaniu *ICE* przedstawiono różnicę średnich zmian od wartości wyjściowej wraz z 95%

przedziałem ufności dla porównania interwencji z kontrolą, natomiast w badaniu *PATH* wyniki przedstawiano w postaci różnicy median zmiany od wartości wyjściowej wraz z 95% przedziałem ufności. Wobec powyższego, ze względu na różnorodne miary efektu przedstawione w badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tych punktów końcowych. Jedyne możliwe do porównania punkty końcowe obejmowały ryzyko wystąpienia nawrotu choroby oraz ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator (placebo) nie odnotowano istotnych różnic między produktem Hizentra a IVIg w leczeniu podtrzymującym (*AKL Hizentra 2019*).

Podsumowując dostępne dane kliniczne można wnioskować, że SCIg jest efektywnym lekiem w leczeniu chorych na CIDP, jednakże, brak jest wiarygodnych dowodów by jednoznacznie rozstrzygnąć o różnicach między SCIg i IVIg, z tego względu uznano, że leki te można traktować jako równie skuteczne w leczeniu chorych na CIDP.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Hizentra i wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted content]

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 17 kwietnia 2019 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase, Pubmed, Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP - Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 318 128
#2	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies' OR 'chronic inflammato-	5 096

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
	ry demyelinating polyneuropathy' OR CIDP	
#3	subcutaneous AND ((immunoglobulin OR immune) AND globulin OR igg) OR 'sc ig' OR scig	5 940
#4	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	30
Data przeszukania: 17 kwietnia 2019 r.		

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP - Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	7794 591
#2	"chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies" OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" OR CIDP	2 746
#3	subcutaneous AND ((immunoglobulin OR immune) AND globulin OR igg) OR scig OR scig	9 751
#4	#1 AND #2 AND #3	14
Data przeszukania: 17 kwietnia 2019 r.		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP - Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	economic review OR cost effectiveness OR cost effectiveness OR pharmacoeconomic OR cost minimization OR cost-minimization OR cost utility OR cma OR cea OR cua OR economic OR cost OR costs OR economic evaluation	73 513
#2	"chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies" OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" OR CIDP	268
#3	subcutaneous AND ((immunoglobulin OR immune) AND globulin OR igg) OR 'sc ig' OR scig	871
#4	#1 AND #2 AND #3	6
Data przeszukania: 17 kwietnia 2019 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 37 publikacji, które zostały podane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*) (chorzy z CIDP muszą stanowić przynajmniej 50% populacji docelowej);
- Interwencja: immunoglobulina ludzka normalna do wstrzykiwań podskórnych (z ang. *subcutaneous immunoglobulin, SCIg*);
- Komparator: Immunoglobulina ludzka normalna do stosowania dożylnego (z ang. *intravenous immunoglobulin, IVIg*);
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

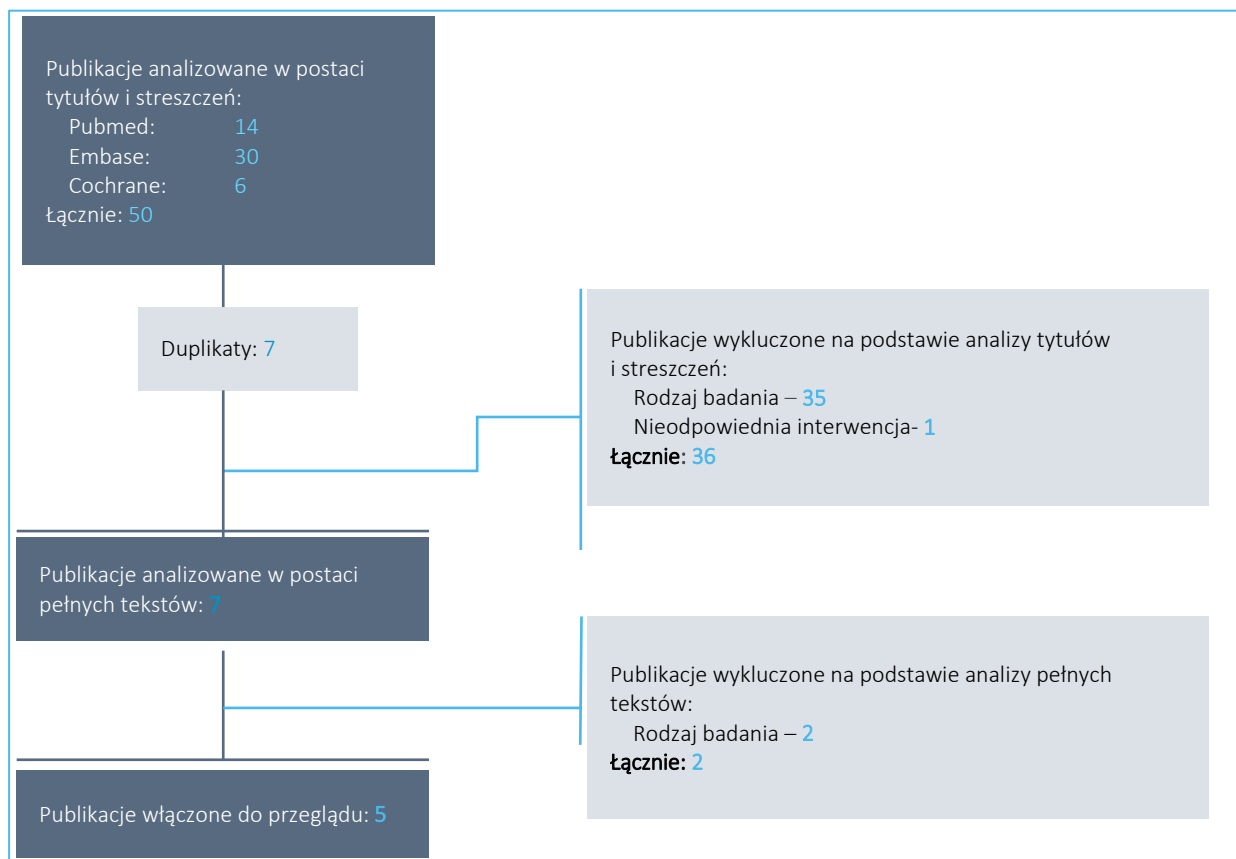
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 45 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 5 opracowań ekonomicznych: *Cocito 2012*, *Cocito 2012a*, *Lazzaro 2014*, *Mallick 2018* oraz *Runken 2017*. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analizy ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania leczenia SCIG w porównaniu do terapii IVIg w leczeniu chorych na CIDP.

Tabela 4. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Cocito 2012, Cocito 2012a</i>			
Włochy	Populacja: CIDP (n=5), MMN (n=5) leczeni IVIg (1 g/kg mc. /msc) przez przynajmniej 6 msc; Sposób modelowania: oszacowanie na podstawie symulacji	IVIg vs SCIG	<u>Łączny roczny koszt terapii (oszacowany na podstawie symulacji):</u> 43 456 € vs 42 772 €, w tym: Ig: 40 320 € vs 41 328 € Pompy infuzyjne: 0 € vs 266 €

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	oraz danych rzeczywistych; Typ analizy: CMA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 roczny, 6 miesięczny; Dyskontowanie: bd.		Akcesoria do infuzji: 384 € vs 1 072 € Opieka medyczna: 1 332 € vs 106 € Premedykacja: 25 € vs 0 € Monitorowanie i leczenie AE: 1 332 € vs 0 € Leki do leczenia AE: 63 € vs 0 € <u>Łączny 6-miesięczny koszt terapii (oszacowany na podstawie danych rzeczywistych):</u> 21 088 € vs 20 878 € Wniosek: Koszt terapii SClg jest niższy (oszczędności w czasie rocznej terapii 684 €)
<i>Lazzaro 2014</i>			
Włochy	Populacja: CIDP; Sposób modelowania: bd; Typ analizy: CMA Perspektywa: płatnika społeczną; Horyzont: 1-roczny; Dyskontowanie: bd.	IVlg vs SClg	<u>Łączny roczny koszt terapii w przeliczeniu na chorego:</u> 50 895,73 € vs 49 534,75 € Wniosek: Koszt terapii SClg jest niższy (oszczędności w czasie rocznej terapii 1 360,98 €)
<i>Mallick 2018</i>			
Stany Zjednoczone	Populacja: CIDP; Sposób modelowania: bd; Typ analizy: CMA Perspektywa: płatnika; Horyzont: 1-roczny; Dyskontowanie: bd.	IVlg vs SClg (Hizentra)	<u>Łączny roczny koszt terapii w przeliczeniu na chorego:</u> 137 300\$ vs 136 900\$ Wniosek: Koszt terapii SClg jest niższy (oszczędności w czasie rocznej terapii 400 \$ na pacjenta)
<i>Runken 2017</i>			
Stany Zjednoczone	Populacja: CIDP; Sposób modelowania: bd; Typ analizy: CMA Perspektywa: płatnika; Horyzont: 1-roczny; Dyskontowanie: bd.	IVlg (1 g/kg mc./3 tyg.) vs SClg (0,2 g/ kg mc./tydz.) vs SClg (0,4 g/ kg mc./tydz.)	<u>Łączny koszt terapii na cykl w przeliczeniu na chorego:</u> 8 124\$ vs 16 188\$ vs 8 700\$ Wniosek: Koszt terapii SClg jest wyższy

Populację docelową we włoskiej analizie ekonomicznej opublikowanej w postaci abstraktu konferencyjnego *Cocito 2012* oraz listu *Cocito 2012a* stanowili chorzy na CIDP (n=5) oraz MMN (n=5), którzy byli leczeni za pomocą IVlg (dawka: 1 g/kg mc./miesiąc) przez okres przynajmniej 6 miesięcy. Przed zmianą terapii na SClg konieczne było osiągnięcie przez chorych poprawy klinicznej oraz stabilizacji przez okres co najmniej 3 miesięcy. Miesięczna dawka SClg odpowiadała miesięcznej dawce dotychczas stosowanego IVlg (1 g/kg mc./miesiąc) oraz pierwsze podanie SClg następowało 7-15 dni po

ostatniej dawce IVIg. Ponieważ terapie SCiG i IVIg charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną została przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów. Analiza ekonomiczna została wykona zarówno na podstawie danych zbieranych od pacjentów jak i za pomocą metody symulacji. Oszacowany na podstawie przeprowadzonej symulacji roczny koszt terapii SCiG wyniósł 42 772 €, natomiast terapii IVIg był równy 43 456 € (biorąc pod uwagę wyłącznie koszty bezpośrednie). Struktura kosztów prezentowała się następująco: koszty leków (97% - SCiG, 93% - IVIg), koszty opieki medycznej (3% - IVIg, 0,2%-SCiG), koszty materiałów medycznych (1% - IVIg, 3% -SCiG) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (3% - IVIg). Koszty terapii oszacowane na podstawie danych rzeczywistych przedstawiają się nieco odmiennie, w czasie 6 miesięcy łączny koszt terapii IVIg wyniósł 21 088 €, a SCiG był równy 20 878 €. Terapia SCiG była nieznacznie tańsza niż leczenie IVIg, głównie z powodu braku kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz niższych kosztów związanych z opieką medyczną. W ramach badania *Cocito 2012* przeprowadzono również ocenę jakości życia, chorzy potwierdzili, że terapia SCiG wiązała się z większą niezależnością oraz mniejszym niepokojem związanym z leczeniem, 90% chorych po 6 miesiącach stosowania SCiG zadeklarowało, że preferują ten rodzaj leczenia (*Cocito 2012*).

Kolejną zidentyfikowaną analizą ekonomiczną jest praca *Lazzaro 2014*, mająca na celu porównanie kosztów terapii SCiG i IVIg w populacji chorych na CIDP w jednorocznym horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej we Włoszech. W analizie założono, że średnia masa chorego na CIDP wyniesie 80 kg, a chory będzie sobie podawał 10 g SCiG dwa razy w tygodniu (96 × 10 g podań na rok), natomiast w ramieniu IVIg pacjent otrzyma 40 g IVIg dwa razy w miesiącu w ciągu dwóch kolejnych dni w warunkach szpitalnych (24 podań × 40 g na rok). Całkowite roczne koszty przypadające na leczenie jednego chorego wyniosły 49 534,75 € oraz 50 895,73 € odpowiednio dla SCiG i IVIg. Główną składową kosztów całkowitych terapii stanowi koszt immunoglobulin (odpowiednio: 94,06% i 86,06%), natomiast zdecydowanie mniejszy udział kosztów związanych z podaniem leku oraz opieką medyczną wykazano w terapii SCiG (*Lazzaro 2014*).

W analizie *Mallick 2018* porównywano wpływ na budżet płatnika w Stanach Zjednoczonych stosowania SCiG (Hizentra) oraz IVIg w leczeniu CIDP, oprócz wyników analizy wpływu na budżet płatnika przedstawiono również w sposób uproszczony koszty tych terapii w przeliczeniu na chorego. Skuteczność terapii przyjęto z badań klinicznych *PATH* oraz *ICE*. Całkowite roczne koszty przypadające na leczenie jednego chorego wyniosły 136 900 \$ oraz 137 300 \$ odpowiednio dla SCiG i IVIg (*Mallick 2018*).

Ostatnią zidentyfikowaną analizą jest badanie *Runken 2017*, mające na celu porównanie kosztów 3-tygodniowego cyklu leczenia IVIg w dawce 1,0 g/kg mc./ 3 tyg., SCIg w dawce 0,2 g /kg mc./tydz. oraz SCIg w dawce 0,4 g/kg mc./tydz. W analizie założono, że koszt podania SCIg wyniesie 20\$ natomiast IVIg 300\$. Koszt 3 tygodniowej terapii wyniósł kolejno 8 064\$, 16 128\$ oraz 16 128\$ licząc wyłącznie koszty leków IVIg w dawce 1,0 g/kg mc./ 3 tyg., SCIg w dawce 0,2 g /kg mc./tydz. oraz SCIg w dawce 0,4 g/kg mc./tydz., natomiast doliczając koszty podania będą one równe kolejno 8 124\$, 16 188\$ oraz 8 700\$ (*Runken 2017*).

3.1 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Hizentra w leczeniu chorych na CIDP uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Hizentra 2019*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej produktu Hizentra w leczeniu chorych na CIDP na stronach wymienianych agencji oraz w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*APD Hizentra 2019*);
- analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania SCIg w porównaniu z komparatorami w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (*AKL Hizentra 2019*).

Niniejszą analizę oparto na analizie problemu decyzyjnego (wybór komparatorów) oraz wynikach analizy klinicznej (dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa). W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii z zastosowaniem immunoglobuliny podskórnej leku Hizentra (SCIg) z leczeniem immunoglobuliną dożylną.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej. Zadbano by model ekonomiczny był edytowalny pod względem danych wejściowych.

4.2 Technika analityczna

Ogółem, wyniki odnalezionych w ramach analizy klinicznej prób wskazują na podobny efekt terapeutyczny SCIg i IVIg. Ponadto w ramach analizy klinicznej wykonano porównanie pośrednie wyników badania *PATH* z wynikami drugiej fazy badania *ICE*, w której uczestniczyli chorzy dobrze odpowiadający na terapię IVIg. Takie porównanie było możliwe jedynie dla ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs; w obu przypadkach nie wykazano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami (*AKL Hizentra 2019*).

Na podstawie wniosków analizy klinicznej przyjęto, że porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, w związku z czym do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

W analizie założono, że skuteczność produktu Hizentra jest porównywalna z innymi dostępnymi preparatami IVlg. Biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeństwa leku Hizentra oraz komparatorów, przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Podsumowując zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analiza podstawowa zawiera:

- zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Hizentra) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:
 - oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Hizentra, w następujących prezentacjach:

- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 50 ml (EAN: 5909991067380);
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml (EAN: 5909990869572);
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml (EAN: 5909990869657);
- Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml (EAN: 5909990869541);

przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (*MZ 02/04/2012*).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Należy zauważyć, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami zdrowotnymi i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu w wykonanej analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy.

4.5 Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

4.6 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

W niniejszej analizie nie szacowano wyników zdrowotnych, w związku, z czym nie było wymagane uwzględnienie wielu elementów charakterystyki populacji docelowej (np. płeć, wzrost, czas jaki upły-

nał od zdiagnozowania CIDP, występowanie chorób współtowarzyszących). Jedynymi elementami charakterystyki populacji znajdującym zastosowanie w niniejszej analizie była masa ciała, służąca wyznaczeniu dawkowania leku Hizentra oraz komparatorów.

4.6.1.1 Masa ciała chorych

W analizie podstawowej masa ciała została zaczerpnięta z aneksu do analiz z zakresu stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych opracowanego przez AOTMiT. Średnia masa ciała przyjęta dla chorych na CIDP wynosiła wówczas 72,96 kg – masa ciała chorych została oszacowana na podstawie średniej masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, że uzyskana wielkość obarczona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych wykorzystanych do uśrednienia, poza tym zauważono, że średnia masa ciała pacjentów nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce (AOTMiT 2014)

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano masy ciała zaczerpnięte z badań klinicznych włączonych w ramach analizy klinicznej: *PATH* i *Cocito 2017*. Dane dotyczące masy ciała chorych na CIDP zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Masa ciała chorych na CIDP.

Źródło	Masa ciała (zakres) [kg]	Uwagi	Wybrany parametr
AOTMiT 2014	72,96 (58,36-87,55)	Masa ciała chorych została oszacowana na podstawie średniej masy ciała w populacji Polski, wartość przyjęta w aneksie do analiz z zakresu stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych opracowanego przez AOTMiT.	Analiza podstawowa
	80,0 (72,0-93,0)	Ramię: SClg 0,2 g/kg mc., N = 57, RCT, do badania włączano wyłącznie dorosłych (18+ lat)	-
Badanie PATH (van Schaik 2018)	80,0 (60,3 -96,0)	Ramię: SClg 0,4 g/kg mc., N = 58, RCT, do badania włączano wyłącznie dorosłych (18+ lat)	Analiza wrażliwości – minimalna masa ciała z badania klinicznego, na poziomie najniższej wartości z podanego zakresu tj. 60,3 kg (Rozdział 11.9.1)
	86,5 (73,5-98,0)	Ramię: PBO, N = 57, RCT, do badania włączano wyłącznie dorosłych (18+ lat)	Analiza wrażliwości – maksymalna masa ciała z badania klinicznego, na poziomie średniej masy ciała tj. 86,5 kg. W analizie wrażliwości nie testowano wariantu, w którym przyjęto masę ciała na poziomie najwyższej wartości z zakresu tj. 98 kg uznając, że wariant ten byłby nierealistyczny.

Źródło	Masa ciała (zakres) [kg]	Uwagi	Wybrany parametr (Rozdział 11.9.1)
	82,2	Średnia ważona	-
<i>Cocito 2017</i>	66,17 (47-77)	Badanie bez randomizacji, N = 7, kryterium wykluczenia z badania: masa ciała >80 kg mc.	-

4.7 Analiza kosztów

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

4.7.1 Dawkowanie IVIg i SCIg w leczeniu CIDP

Dożylne immunoglobuliny

Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w przypadku terapii podtrzymującego CIDP dawkowanie leków ustala się indywidualnie. Z tego względu wykonano szybki przegląd potencjalnych źródeł danych dotyczących rekomendowanego dawkowania IVIg w leczeniu CIDP. Dane dotyczące dawkowania zidentyfikowano w:

- krajowych wytycznych klinicznych (*Korsak 2014*);
- zagranicznych wytycznych klinicznych (*AAAAI 2017, AWMF 2015, CMAAs 2012, EFNS 2010, AA-NEM 2009, NAC 2007*);
- charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Privigen, ChPL IgVena, ChPL Octagam 10%, ChPL Kiovig*);
- badaniach klinicznych włączonych w ramach analizy klinicznej (*van Schaik 2018, Cocito 2016a, Hadden 2015*);
- badaniach ekonomicznych włączonych w ramach przeglądu badań ekonomicznych (*Cocito 2012, Cocito 2012a, Lazzaro 2014*).

W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące dawkowania IVIg w leczeniu chorych na CIDP z odnalezionych źródeł.

Tabela 6. Dawkowanie IVIg w leczeniu chorych na CIDP.

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie IVIg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
Krajowe wytyczne kliniczne		
<i>Korsak 2014</i>	„Dawka: początkowo immunoglobuliny należy podawać w dawce 0,2 g/kg mc. przez 5 dni, przy długotrwałym leczeniu 0,2-0,4 g/kg mc. co 4-8 tygodni.”	13,00 [6,5 – 26,0] (=0,3 g/kg mc. x 5 dni x (52 tyg. / 6 tyg.))
Zagraniczne wytyczne kliniczne		
<i>AAAAI 2017</i>	Standardowa dawka IVIg wynosi 0,4 g/kg mc. /dzień przez 5 dni, ale zaleca się, aby u pacjentów z nawrotami powtórzyć terapię co 2-8 tygodni w celu utrzymania efektu leczenia.	20,8 [13,0 – 52,0] (=0,4 g/kg mc. x 5 dni x (52 tyg. / 5 tyg.))
<i>AWMF 2015</i>	Dawka podtrzymująca 1 g/kg mc. przez 1-2 dni co trzy tygodnie	17,3

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie IVIg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
		(=0,4 g/kg mc. × (52 tyg. / 3 tyg.))
<i>CMA</i> s 2012	IVIg w dawce 2 g/kg mc. przez 2-5 dni	Nie oszacowano, ze względu na brak informacji o częstotliwości dawkowania
<i>EFNS</i> 2008	IVIg w dawce 2 g/kg mc. przez 2-5 dni	Nie oszacowano, ze względu na brak informacji o częstotliwości dawkowania
<i>AANEM</i> 2009	W dawce 0,5 g/kg mc. co 2 tygodnie, 1 g/kg mc. co 3 tygodnie lub 2 g/kg mc. co miesiąc przez 2 lub 3 miesiące*	13,0 [8,0-17,3] (=0,5 g/kg mc. × (52 tyg. / 2 tyg.))
<i>NAC</i> 2007	Rekomenduje się stosowanie dawki 2 g/kg mc. przez 2-5 dni jako leczenie wstępne. Dla pacjentów wymagających leczenia podtrzymującego IVIg należy określić minimalną skuteczną dawkę. Maksymalna dawka IVIg na jeden kurs powinna wynosić 2g/kg mc.	Nie oszacowano, ze względu na brak informacji o częstotliwości dawkowania
Charakterystyka Produktu Leczniczego		
<i>ChPL Privigen</i>	Następnie podaje się dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie.^	17,3 (= 1g/kg mc. × (52 tyg. / 3 tyg.))
<i>ChPL IgVena</i>	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. przez 4 kolejne dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego. Dawka podtrzymująca: lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszyć dawkowanie i dostosować częstość podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej. Wykazano, że dawka początkowa była dobrze tolerowana przez 7 kolejnych cykli terapeutycznych prowadzonych przez ponad 6 miesięcy.	29,7 [26,0-34,7]^ ^{^^} (= 2 g/kg mc. × (52 tyg. / 3,5 tyg.))
<i>ChPL Octagam 10%</i>	<ul style="list-style-type: none"> 2 g (20 ml)/kg mc. jako dawka początkowa w dawkach podzielonych przez maksymalnie 5 kolejnych dni co 4 tygodnie; Dawkę podtrzymującą (dawkę i odstępowanie między dawkami) należy dostosować do indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Jeżeli nie ma poprawy w ciągu pierwszych 3 miesięcy, podejmowane leczenie należy przerwać 	Dawka początkowa: 26,0 (= 2 g/kg mc. × (52 tyg. / 4. tyg.)) Dawkę podtrzymującą ustala indywidualnie
<i>ChPL Kiovig</i>	Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez okres 2-5 kolejnych dni Dawki podtrzymujące: 1 g/kg przez okres 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie. Efekt leczenia powinien być oceniany po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie powinno zostać przerwane. W przypadku, gdy leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące. Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. Dawka podtrzymująca: 17,3 (= 1 g/kg mc. × (52 tyg. / 3 tyg.))
Badania kliniczne włączone w ramach analizy klinicznej		
<i>Badanie PATH (Van Schaik 2017)</i>	Dawka IVIg w czasie 3 miesięcy przed skriningiem	Placebo (N =57): 2,3 [1,3-3,4] g/kg mc. Niska dawka SClg (N =57): 2,3 [1,3-3,0] g/kg mc.

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie IVIg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
		Wysoka dawka SCIG (N =58): 2,7 [1,3-3,4] g/kg mc.
Cocito 2014	IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie (infuzje w ciągu dwóch kolejnych dni, z wyjątkiem jednego chorego otrzymującego infuzję jednodniową co 2 tygodnie [1 g/kg mc. co 2 tygodnie])	18 [12,0-24,0] (= 1,5 g/kg mc. × 12 mies.)
Cocito 2016a	IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie (zgodnie z indywidualną kliniczną odpowiedzią pacjenta), średnia dawka 1,25 (SD: 0,38) g/kg mc. /miesiąc	15 [10,44- 19,56] (=1,25 × 12 mies.)
Hadden 2015	IVIg w średniej dawce 14,3 (SD: 4,9) (oszacowanie własne) g/tydzień u 4 chorych: <ul style="list-style-type: none"> • Preparat Vigam (5%) w dawce 17,5 g/tydzień • Preparat Privigen (10%) w dawce 20 g/tydzień • Preparat Privigen (7,3%) w dawce 7,3 g/tydzień • Preparat Flebogamma (5%) w dawce 12,5 g/tydzień 	743,6 [379,6 – 1 040] g/pacjenta/rok (= 14,3 g/tydz. × 52 tyg.)
Badanie ICE (Hughes 2008)	Immunoglobulina (Gamunex) podawana dożylnie w dawce 1g/kg mc. podanie wykonywane w 1 lub 2 dniu, co trzy tygodnie, przez 24 tygodnie	17,3 (= 1g/kg mc. × (52 tyg. / 3 tyg.))
Badanie ekonomiczne włączone w ramach przeglądu badań ekonomicznych		
Cocito 2012, Cocito 2012a	1 g/kg mc. /miesiąc	12,0 (= 1 g/kg mc. /miesiąc × 12 mies.)
Lazzaro 2014	Założono: 1 g / kg mc. / miesiąc przy masie ciała chorego równej 80 kg mc. 40 g IVIg dwa razy w miesiącu w ciągu dwóch kolejnych dni w warunkach szpitalnych	960 g / pacjent / rok

* rozpoczęcie leczenia od dawki IVIg 2g/kg mc. przez 2-5 dni;

^ zalecana dawka początkowa wynosi 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 kolejnych dni;

^^ oszacowano na podstawie wskazań do leczenia początkowego, ze względu na brak dokładnych wytycznych dotyczących leczenia podtrzymującego.

Na podstawie zidentyfikowanych źródeł roczna dawka IVIg wyniosła od 13,0 do 29,7 g/kg mc. /pacj./rok. W analizie podstawowej przyjęto, że średnia dawka IVIg podawana w czasie leczenia podtrzymującego CIDP wyniesie 17,3 g/kg mc. /pacj./rok, zgodnie ze schematem dawkowania 1 g/kg mc. podany w 1 lub 2 dni, co trzy tygodnie. Taki schemat dawkowania jest zgodny z przyjętym w badaniu ICE (włączone do analizy główne badanie dla IVIg), do którego włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii. Badanie ICE składało się z trzech etapów, z czego podczas pierwszego etapu badania pacjenci poddani randomizacji byli leczeni w dwóch grupach, z których jedna otrzymywała terapię IVIg, a druga placebo. Drugi etap badania (*response conditional crossover*) został zaprojektowany w celu zapewnienia terapii ratunkowej pacjentom, którzy

nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (*adjusted-INCAT non-responders*). Ukończenie pierwszego etapu próby lub etapu *crossover* oraz utrzymanie poprawy sprawności w skali aINCAT ≥ 1 w stosunku do wartości wyjściowej było kryterium koniecznym do spełnienia w celu kwalifikacji do 24-tygodniowej fazy rozszerzonej badania *ICE*. Pacjenci spełniających warunki trzeciego etapu badania byli poddawani ponownej randomizacji do dwóch grup: otrzymującej IVIg lub placebo. W rozszerzonej fazie badania *ICE* pacjentom zakwalifikowanym do grupy IVIg podawano immunoglobulinę (Gamunex) dożylnie w dawce 1 g/kg mc. przez 1-2 dni, co trzy tygodnie przez 24 tygodnie badania (*Badanie ICE*).

Ponadto schemat dawkowania z badania *ICE* jest zgodny z dawkowaniem wskazanym w *ChPL Privigen* oraz z niemieckimi wytycznymi *Association of the Scientific Medical Societies in Germany* oraz zawiera się w zakresie dawkowania wskazanego w krajowych wytycznych klinicznych *Korsak 2014*, a także amerykańskich wytycznych *AWMF 2015 i AANEM 2009* oraz badaniach klinicznych *Cocito 2014 i Cocito 2016a*.

Podskórne immunoglobuliny

Dane dotyczące dawkowania podskórnego immunoglobulin w leczeniu CIDP zidentyfikowano w:

- charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Hizentra*);
- badaniach klinicznych włączonych w ramach analizy klinicznej (*van Schaik 2017, Cocito 2017, Cirillo 2018, Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014*);
- badaniach ekonomicznych włączonych w ramach przeglądu badań ekonomicznych (*Cocito 2012, Cocito 2012a, Lazzaro 2014*).

Należy zwrócić uwagę, że podskórna Ig Hizentra została zarejestrowana do stosowania na terenie Unii Europejskiej oraz USA we wskazaniu do leczenia CIDP w 2018 roku, z tego powodu zalecenia towarzyszących naukowych publikowane we wcześniejszym czasie mogą nie uwzględniać preparatu w schema-

cie postępowania terapeutycznego. Najnowsze zidentyfikowane w ramach *APD Hizentra 2019* wytyczne kliniczne pochodzą z 2017 roku i nie zawierają zaleceń dotyczących stosowania SClg w leczeniu CIDP (*AAAAI 2017*).

W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące dawkowania SClg w leczeniu chorych na CIDP z odnalezionych źródeł.

Tabela 7. Dawkowanie SClg w leczeniu chorych na CIDP.

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie SClg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
Charakterystyka Produktu Leczniczego		
<i>ChPL Hizentra</i>	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Hizentra leczenie immunomodulacyjne u pacjentów z CIDP rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg, a zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg mc. na tydzień. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIg (obliczaną jako dawka tygodniowa).	15,6 [10,4-20,8] (= 0,3 g/kg mc. × 52 tyg.)
Badania kliniczne włączone w ramach analizy klinicznej		
<i>Badanie PATH (Van Schaik 2017)</i>	Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie (SClg) w dwóch dawkach, wysokiej 0,4 g/kg mc./tydz. oraz niskiej 0,2 g/kg mc. mc./tydz.	Dawka wysoka: 20,8 (= 0,4 g/kg mc. × 52 tyg.) Dawka niska: 10,4 (= 0,2 g/kg mc. × 52 tyg.)
<i>Cocito 2017</i>	Leczenie oceniane: <ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulina ludzka normalna w stężeniu 20% podawana podskórnie (Hizentra) za pomocą programowalnej pompy infuzyjnej sprzężonej ze strzykawką o pojemności 50 ml połączoną z dwiema podskórnymi igłami motylkowymi <u>podanie konwencjonalne:</u> SClg w dawce 1 g/kg mc./miesiąc podawane co tydzień, w zależności od masy ciała chorego w 1-2 kolejno następujących po sobie dniach. Dawka leku na końcu okresu leczenia SClg w podaniu konwencjonalnym wyniosła 1 g/kg mc./miesiąc (średnio 75 g/miesiąc [SD: 14], zakres: 50-80). SClg był podawany chorym, którzy uzyskali stabilizację na IVIg w dawce 1-2 g/kg mc./miesiąc.	12,0 (= 1 g/kg mc. × 12 mies.)
<i>Cirillo 2018</i>	Leczenie oceniane: <ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulina ludzka normalna w stężeniu 20% podawana podskórnie (Hizentra) w dawce 0,4 g/kg mc./tydzień podawana w 2 infuzjach na tydzień przez 24 miesiące 	20,8 (= 0,4 g/kg mc. × 52 tyg.)
<i>Cocito 2014</i>	Dawka odpowiadająca terapii IVIg podawana podskórnie 1-3 razy/tydzień, samodzielnie przez pacjenta przy pomocy pompy (chro-no-speed 50, Cane S.p.a, Italy)	259,5 [165,0- 600] g/pacjenta/rok (= 86,5 g/4 mies. × 3)

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie SClg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
	Średnia dawka w grupie CIDP (N = 66) wyniosła 86,5 (SD: 32,7) g (zakres: 55-200) w czasie 4 miesięcy Chory otrzymali dawkę SClg równoważną wcześniej otrzymywanej dawce IVIg równej 1-2 g/kg mc./miesiąc.	
<i>Hadden 2015</i>	SClg w średniej dawce 15,1 (SD: 5,1) (oszacowanie własne) u 4 chorych: <ul style="list-style-type: none"> • Preparat Hizentra 20% w dawce 17 g/tydzień • Preparat Hizentra 20% w dawce 22 g/tydzień • Preparat Hizentra 20% w dawce 8 g/tydzień • Preparaty Vivaglobin 16%, Hizentra 20%, Gammanorm 16,5% w dawce 13,2 g/tydzień <p>Wielkość pierwszej dawki SClg obliczono poprzez podzielenie dawki IVIg przez przedział czasowy trwania terapii IVIg (w tygodniach) i zaokrąglono w górę lub w dół do pełnej fiołki. Następnie dawka SClg została dostosowana w zależności od stanu klinicznego pacjenta.</p>	785,2 [416 – 1 144] g/pacjenta/rok (= 15,1 g/tydz. × 52 tyg.)
<i>Markvardsen 2014</i>	SClg, preparat Subcuvia (16%) w średniej dawce 0,33 (zakres: 0,20-0,51) g/kg mc./tydzień (28 g/tydzień, zakres: 15-47,5) Wyjściowo: 0,33 (0,20-0,51) Po 3 miesiącach: 0,34 (0,20-0,51) Po 6 miesiącach: 0,35 (0,20-0,48) Po 12 miesiącach: 0,37 (0,20-0,48) Pierwszą iniekcję podawano w szpitalu pod nadzorem pielęgniarki, następne chory administrował samodzielnie w domu; iniekcje podawano 2-3 razy w tygodniu w maksymalnej objętości 20 ml/miejsce wkłucia, pojedyncza procedura obejmowała 4 miejsca wkłucia a infuzja trwała od 0,5 do 2 godzin Dawka SClg ustalona w zależności od dawki IVIg podawanej uprzednio.	17,16 (= 0,33 g/kg mc. /tydz. × 52 tyg.)
Badanie ekonomiczne włączone w ramach przeglądu badań ekonomicznych		
<i>Cocito 2012, Cocito 2012a</i>	Równowartość dawki IVIg: 1 g/kg mc./miesiąc	12,0 (= 1 g/kg mc./miesiąc × 12 mies.)
<i>Lazzaro 2014</i>	Założono: 1 g / kg mc./ miesiąc przy masie ciała chorego równej 80 kg mc., 10 g SClg dwa razy w tygodniu (96 × 10 g podań na rok) w warunkach domowych	960 g / pacjent / rok

W większości odnalezionych źródeł danych dotyczących dawkowania SClg w leczeniu podtrzymującym pacjentów z CIDP dawka SClg, jaką otrzymywali chorzy zależała od wielkości uprzednio stosowanej dawki IVIg (*Cocito 2017, Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014*), w części badań z czasem dawka SClg była dostosowywana, co było zależne od stanu klinicznego chorego (*Hadden 2015, Markvardsen 2014*). Z kolei zgodnie z dawkowaniem z *ChPL Hizentra* zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4

g/kg mc. na tydzień, jednakże początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIg. Takie podejście przyjęto w dwóch zidentyfikowanych analizach ekonomicznych *Cocito 2012* oraz *Lazzaro 2014*, w których chorzy otrzymywali SCIg i IVIg w takiej samej dawce (roczne zużycie było równe). Podsumowując, zastosowana dawka SCIg w czasie leczenia chorych na CIDP przynajmniej początkowo jest dobierana w zależności od wcześniej stosowanej dawki IVIg i zgodnie z *ChPL Hizentra* początkowa dawka podskórna jest zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIg. W analizie przyjęto, że dawkowanie SCIg będzie na tym samym poziomie co IVIg. Prawdopodobne jest, że u części pacjentów dawka SCIg na późniejszym etapie leczenia może ulec zmianie, jednak nie ma możliwości na podstawie dostępnych danych wiarygodnego ustalenia kierunku tej zmiany (wzrost/spadek dawki) czy punktu czasowego, w którym to nastąpi. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, że dawka SCIg będzie stała przez cały okres leczenia.

[Redacted text block]

4.7.2 Koszt leczenia SCIg

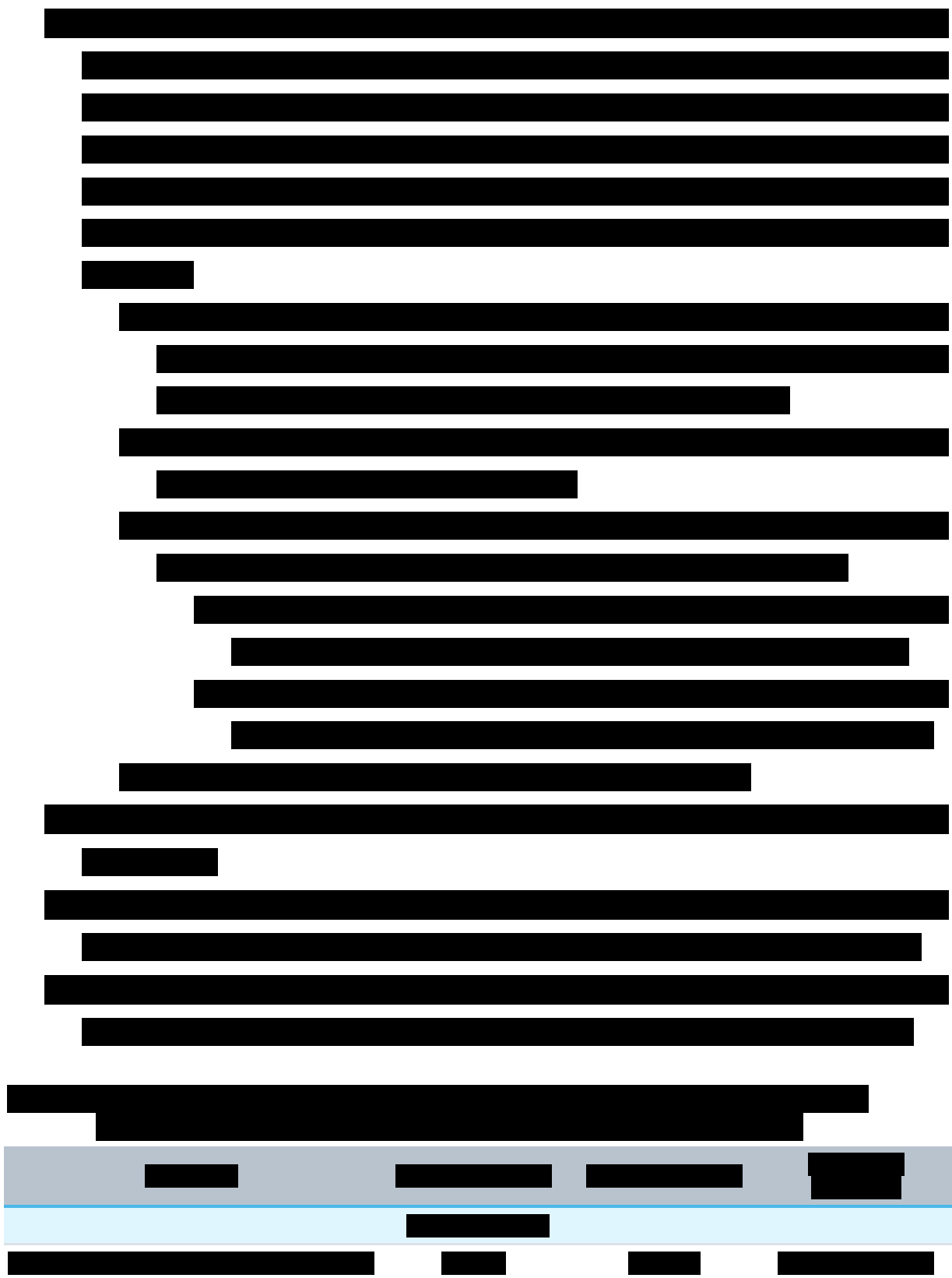
Koszt leku Hizentra

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Koszt podania i monitorowania przebiegu leczenia lekiem Hizentra

[Redacted text block]



skórnice w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoglobulinę dożylnie, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej zarówno w porównaniu z SClg w dawce 0,2 g/kg mc. (RR = 12,50 [95% CI: 0,14; 1136,00]) jak i w dawce 0,4 g/kg mc. (RR = 12,33 [95% CI: 0,14; 1114,15]) (AKL Hizentra 2019).

W ramach analizy klinicznej dla leku Hizentra włączono również:

- Trzy opisy przypadków (*Cocito 2016a*, *Hadden 2015*, *Yoon 2015*), prospektywne badanie obserwacyjne (*Cocito 2014*, *Cocito 2016*) oraz badania opisujące fazę wydłużonej obserwacji dla badania RCT (*Markvardsen 2014*) porównujące terapię SClg i IVIg. Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa w badaniach porównujących SClg vs IVIg odnaleziono w publikacjach *Cocito 2014*, *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*.

W publikacji *Hadden 2015* opisano jednego pacjenta z CIDP, który początkowo przyjmował produkt leczniczy Vivaglobin, ale ze względu na wycofanie go z obrotu zmieniono terapię na produkt Hizentra, po którym odnotowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: wysypka pokrzywkowa i ogólne złe samopoczucie. Następnie zdecydowano o zmianie terapii na produkt Gammanorm, po którym nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Ponadto, 2 (50%) pacjentów zgłosiło łagodne zmęczenie w trakcie terapii. W badaniu *Cocito 2014* analiza bezpieczeństwa została przedstawiona wspólnie dla populacji pacjentów z rozpoznaniem CIDP oraz MMN, dlatego wyniki nie zostały zawarte w niniejszym raporcie. W publikacji *Yoon 2015* podano występowanie łagodnego obrzęku i zaczerwienienia w miejscu podania u jednego pacjenta, które uległy poprawie podczas trwania terapii. U dwóch innych pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane w postaci łagodnego zaczerwienienia w miejscu podania, które również poprawiły się w trakcie leczenia.

Podsumowując, nie istnieją dane kliniczne pozwalające na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, w związku z czym w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

5 Walidacja modelu

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2010);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.3.

5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leku Hizentra w leczeniu chorych na CIDP. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 3. Do przeglądu badań ekonomicznych włączono cztery badania ekonomiczne opisane w pięciu publikacjach: *Cocito 2012*, *Cocito 2012a*, *Lazzaro 2014*, *Mallick 2018* oraz *Runken 2017*. Jednakże ze względu na odmienną populację docelową (w badaniu *Cocito 2012*, *Cocito 2012a* chorzy na CIDP stanowili 50% populacji docelowej) oraz metodykę (badanie *Lazzaro 2014* przeprowadzono z perspektywy społecznej, co oznacza, że uwzględniono zarówno koszty bezpo-

średnie jak i pośrednie, opis metodyki badania *Mallick 2018* był bardzo uproszczony, a badanie *Runken 2017* przedstawiało wyniki w przeliczeniu na 3 tygodniowy okres) niż w niniejszej analizie, walidacja konwergencji nie była możliwa. Należy jednak zaznaczyć, że w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych wybrano technikę minimalizacji kosztów, zakładającą brak różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia IVlg i SCIg, co jest również zgodnie z założeniem niniejszej analizy.

5.3 Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (*AOTMiT 2016*).

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty, natomiast nie szacowano wyników zdrowotnych (np. liczba lat życia, liczba lat życia skorygowanych o jakość). Wobec powyższego walidacja zewnętrzna mogłaby dotyczyć jedynie wyników wyrażonych w kosztach.

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową SCIg stosowanego u chorych na CIDP nie dostarczył polskich danych empirycznych, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

6 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 3.1).

Tabela 8. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Masa ciała chorych na CIDP (Rozdział 4.6.1.1)	72,96 kg
Liczba 3-tygodniowych cykli w ciągu roku (Rozdział 4.7)	17,4 cykli/rok
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Wycena świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Rozdział 4.7.2)	108,16 zł (NFZ 75/2018)
Wycena świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu (Rozdział 4.7.3)	486,72 zł (NFZ 75/2018)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont czasowy (Rozdział 4.4)	1 rok
Dyskontowanie (Rozdział 4.5)	Brak dyskontowania
Perspektywa analizy (Rozdział 4.3)	PPP, przy czym PPP=PPP+P

7 Wyniki analizy ekonomicznej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono dla porównania SCIg vs IVIg:

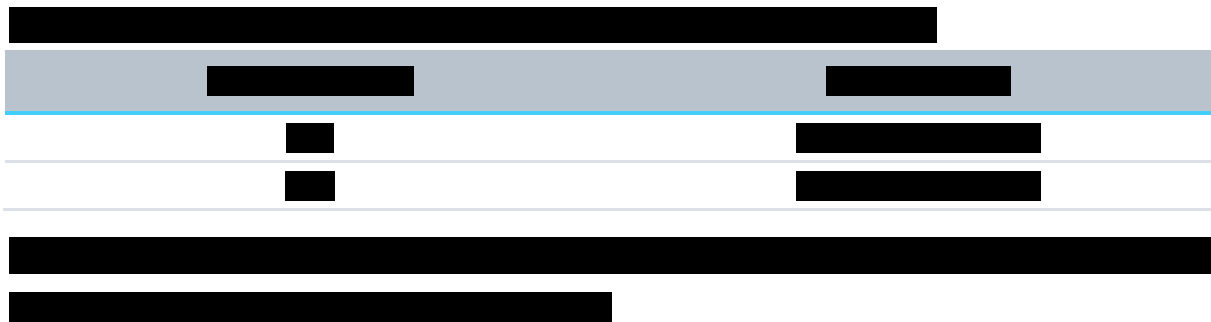
- oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Hizentra (SCIg), przy której powyższa różnica kosztów wynosi 0.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

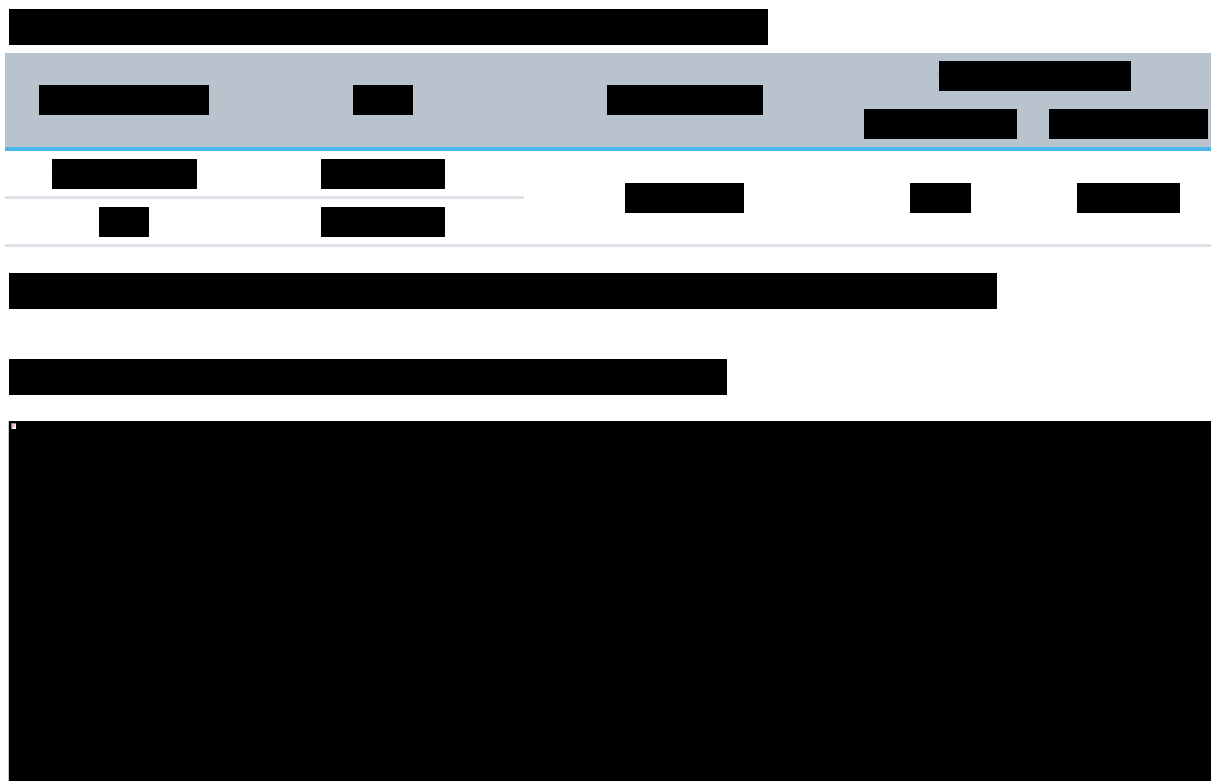
Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie

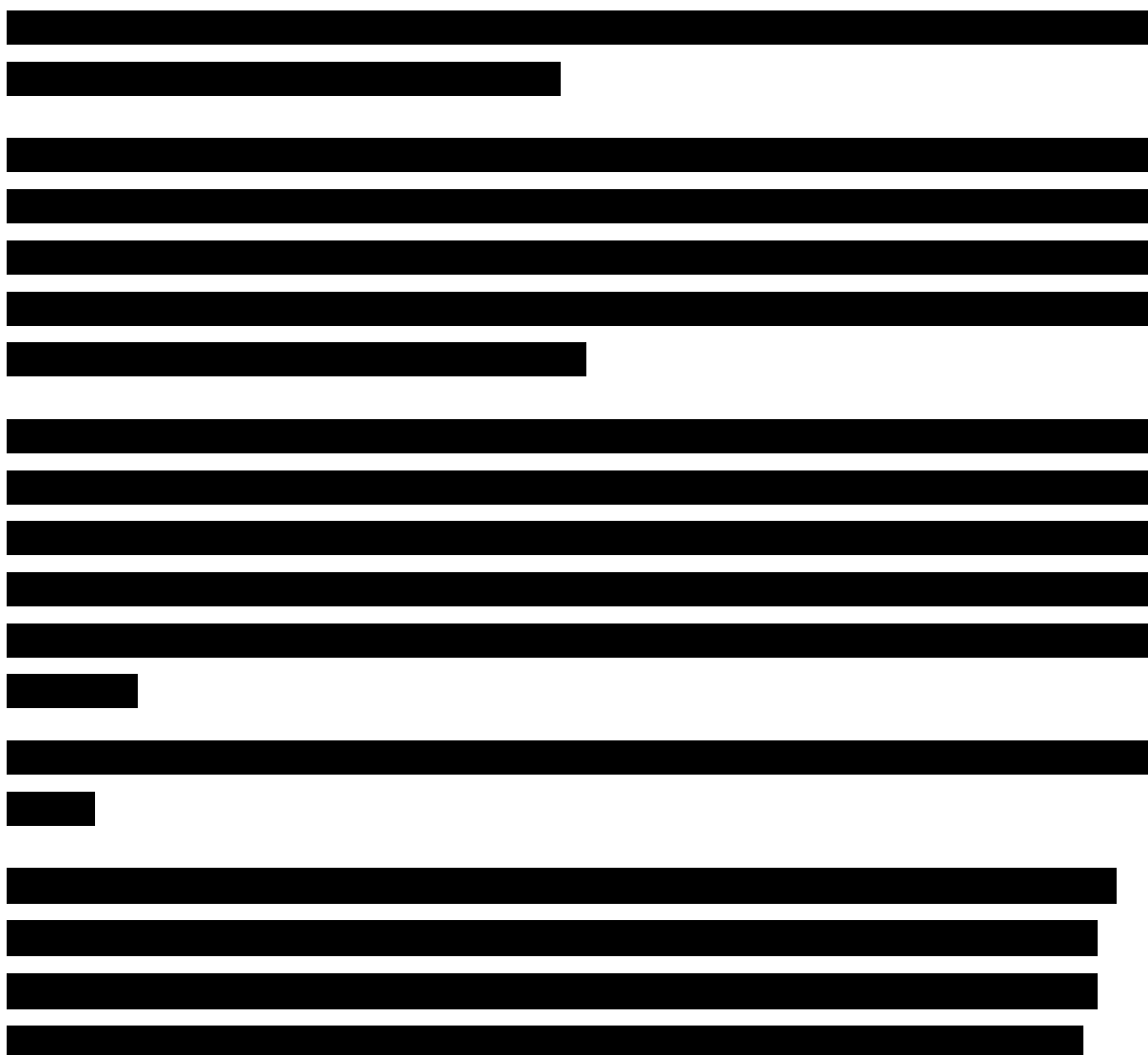
rocznym. Ze względu na metodykę niniejszej analizy ekonomicznej wyniki zdrowotne nie zostały uwzględnione.



7.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego terapię SCIg (lek Hizentra) lub terapię IVIg w leczeniu CIDP oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia leczenia IVIg terapią SCIg.





7.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obarczonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury lub założeń własnych.


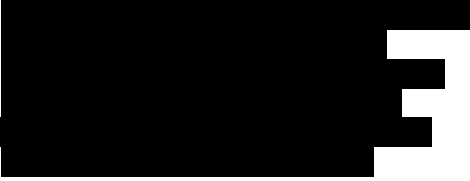

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym należy zauważyć, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 9. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Masa ciała chorych na CIDP	Podstawowa masa ciała: 72,96 kg - masa ciała została zaczerpnięta z aneksu do analiz z zakresu stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych opracowanego przez AOTMiT (AOTMiT 2014) (Rozdział 4.6.1.1)	Niższa masa ciała: 60,3 kg mc. – jest to minimalna masa ciała z badania klinicznego PATH, na poziomie najniższej wartości z podanego zakresu w ramieniu chorych otrzymujących SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. (n = 58) (Badanie PATH) (Rozdział 4.6.1.1, Rozdział 11.9.1) Wyższa masa ciała: 86,5 kg mc. – maksymalna masa ciała z badania klinicznego PATH, na poziomie średniej masy ciała w ramieniu chorych otrzymujących PBO (n = 57) W analizie wrażliwości nie testowano wariantu, w którym przyjęto masę ciała na poziomie najwyższej wartości z zakresu tj. 98 kg mc. uznając, że wariant ten byłby nierealistyczny. (Badanie PATH) (Rozdział 4.6.1.1, Rozdział 11.9.1)
		

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

[Redacted content]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości do analizy minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii:

- Hizentra (SCIg) vs IVIg;
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Hizentra,
- jeśli jest to możliwe to oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Hizentra, przy której powyższa różnica kosztów wynosi 0.

Wyniki analizy wrażliwości z PPP

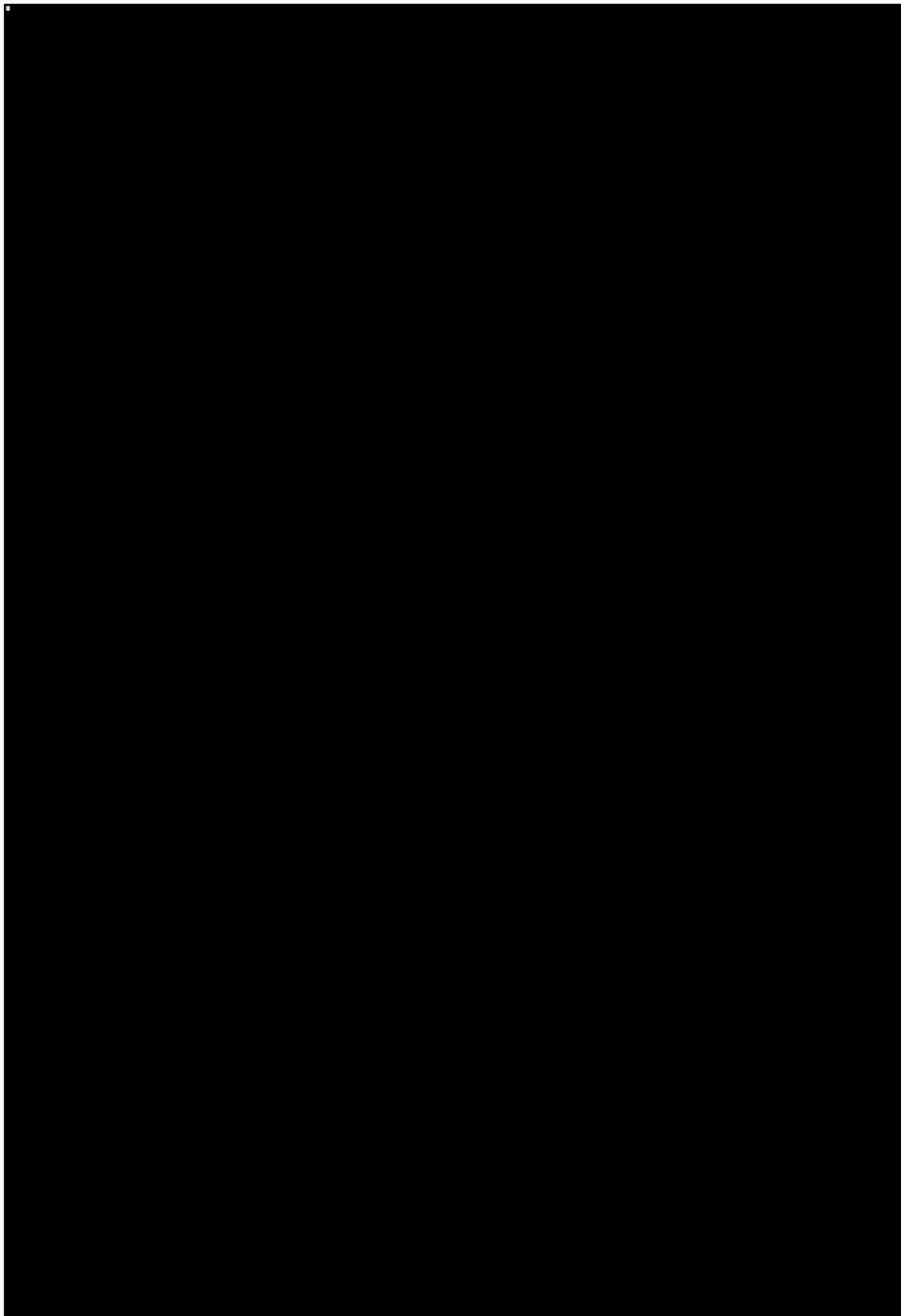
Tabela 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P).

Wariant AW	Strategia leczenia	Koszt	Różnica kosztów	Cena progowa	
				Płatnika (brutto)	Cena zbytu netto
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant AW	Strategia leczenia	Koszt	Różnica kosztów	Cena progowa	
				Płatnika (brutto)	Cena zbytu netto
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej wyniki uzyskane w analizie wrażliwości przedstawiono w formie graficznej, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów porównywanych terapii.

Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P).



W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe otrzymane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto oraz brutto za opakowanie.

Wariant AW	Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 50 ml	Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 10 ml	Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 20 ml	Hizentra 0,2 g/ml, 1 fiol. a 5 ml
I				
II				
III				
IV				
V				
VI				
VII				
VIII				
IX				
X				
XI				
XII				
XIII				

8 Wartość parametrów CUR dla porównanych terapii

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Hizentra (SClg) nad IVIg tj. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (lek Hizentra), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne (IVIg), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;

9 Dyskusja i ograniczenia analizy

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia należy do chorób postępujących lub przebiegających w postaci rzutów. U podłoża schorzenia leży demielinizacyjne uszkodzenie nerwów obwodowych i korzeni nerwowych. Klasyczna postać choroby objawia się zazwyczaj symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej z towarzyszącymi zaburzeniami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi (*APD Hizentra 2019*). Celem leczenia CIDP jest zredukowanie objawów neurologicznych, a tym samym poprawa sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotom choroby. Dąży się do poprawy siły mięśniowej oraz funkcjonowania podczas aktywności życia codziennego, a także zmniejszenia częstości nawrotów choroby oraz progresji (*Bamrungsawad 2016*). Jedną ze skutecznych terapii jest dożylnie podawanie immunoglobuliny IgG (IVIg) i wielu chorych z CIDP pozostaje zależnym od takiego leczenia. W Polsce leczenie chorych na CIDP za pomocą IVIg możliwe jest w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (MZ 27/02/2019). Obecnie uznaje się za korzystne podskórne podanie immunoglobuliny, które niesie ze sobą dodatkowe korzyści, szczególnie w długotrwałym leczeniu podtrzymującym, przy takiej samej efektywności leczenia.

Celem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (Hizentra) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych, w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Jako komparator w niniejszej analizie przyjęto immunoglobuliny do podawania dożylnego finansowane z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.67 (MZ 27/02/2019). Ponieważ wyniki analizy klinicznej wskazują na zbliżony efekt terapeutyczny leku Hizentra (SCIg) i IVIg - między innymi

porównanie pośrednie w zakresie ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs, nie wykazało znamienych statystycznie różnic - do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (AKL *Hizentra 2019*). Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w jednorocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (przy czym, ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to PPP=PPP+P).

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach informacji medycznych. Do przeglądu badań ekonomicznych włączono dwa badania ekonomiczne opisane w trzech publikacjach: *Cocito 2012*, *Cocito 2012a* oraz *Lazzaro 2014*. Jednakże ze względu na odmienną populację docelową (w badaniu *Cocito 2012*, *Cocito 2012a* chorzy na CIDP stanowili 50% populacji docelowej) oraz metodykę (badanie *Lazzaro 2014* przeprowadzono z perspektywy społecznej, co oznacza, że uwzględniono zarówno koszty bezpośrednie jak i pośrednie) niż w niniejszej analizie walidacja konwergencji nie była możliwa. Należy jednak zaznaczyć, że w obydwu zidentyfikowanych analizach ekonomicznych wybrano technikę minimalizacji kosztów, zakładającą brak różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia IVIg i SCIg, co jest również zgodnie z założeniem niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] zwrócić uwagę na korzyści jakie zyska pacjent, który będzie miał możliwość zastosowania terapii SCIg. Podanie podskórne zamiast podania dożylnego związane jest ze zmniejszeniem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, kosztem zwiększenia częstości występowania miejscowych reakcji, które jednak są łagodne i lepiej tolerowane przez chorych niż zdarzenia ogólnoustrojowe. Wlew podskórny trwa krócej (1-2 godzin) niż wlew dożylny, a procedura jest na tyle prosta, że może być wykonana samodzielnie przez pacjenta w domu, przy użyciu specjalnego zestawu z pompą lub wykorzystując technikę bez użycia pompy (z ang. *rapid push*) (IPOPPI 2012). Wlewy podskórne wykonuje się częściej, co przyczynia się do bardziej stabilnego stężenia IgG w surowicy i zmniejszenia jego fluktuacji między podaniami. W większości przypadków leczenie podskórne nie wymaga premedykacji (APD Hizentra 2019).

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących lek Hizentra z komparatorami (IVIg) we wnioskowanej populacji pacjentów;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Ze względu na sposób dawkowania IVIg i SCIg w przeliczeniu na masę ciała w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych na CIDP z wiarygodnego źródła, jakim był aneks do analiz z zakresu stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych opracowanego przez AOTMiT (AOTMiT 2014). Z drugiej strony każde przyjęcie średniej wartości w analizie ekonomicznej

wiąże się z niepewnością, w związku z czym parametr ten został przetestowany w ramach analizie wrażliwości – nie zmieniło to wnioskowania z analizy.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

co zapewniło wysoką jakość przeprowadzonych oszacowań.

10 Wnioski końcowe

- Produkt leczniczy Hizentra jest stosunkowo nową formacją immunoglobuliny podawanej podskórnie, pozwalającą na zastąpienie terapii podtrzymującej dożylną immunoglobuliną u chorych z CIDP.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Podanie podskórne zamiast podania dożylnego związane jest ze (*APD Hizentra 2019*):
 - zmniejszeniem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, kosztem zwiększenia częstości występowania miejscowych reakcji, które jednak są łagodne i lepiej tolerowane przez chorych niż zdarzenia ogólnoustrojowe;
 - krótszym czasem wlewu (1-2 godzin) – poprawia to jakość życia chorych;

- prostszą procedurą – może być wykonana samodzielnie przez pacjenta w domu, przy użyciu specjalnego zestawu z pompą lub bez użycia pompy;
- zapewnieniem pacjentom dostępu do terapii, która zapewnia stabilne stężenie immunoglobulin w surowicy krwi w organizmie;
- w większości przypadków leczenie podskórne nie wymaga premedykacji.

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Poziom odpłatności	Wskazanie refundacyjne
	do infuzji, 50 mg/ml	100 ml				<3>B.67.
5909990797875	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 200 ml	1 620,00	1 701,00	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990797882	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 400 ml	3 240,00	3 402,00	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990797899	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	405,00	425,25	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990725793	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	2 052,00	2 154,60	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990725809	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 200 ml	4 104,00	4 309,20	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990725823	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	513,00	538,65	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991078676	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 400 ml	8 208,00	8 618,40	bezpłatny	<1>B.62.; <2>B.67.
5909990725786	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	1 026,00	1 077,30	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990425143	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	205,20	215,46	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990425174	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	2 052,00	2 154,60	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990425181	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	4 104,00	4 309,20	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990425150	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	513,00	538,65	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990782208	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	6 156,00	6 463,80	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990425167	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	1 026,00	1 077,30	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991268480	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 100 ml	1 620,00	1 701,00	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991268473	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 200 ml	3 240,00	3 402,00	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991268459	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 300 ml	4 860,00	5 103,00	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991268497	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 50 ml	810,00	850,50	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991268503	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 60 ml	972,00	1 020,60	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909991268466	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	162,00	170,10	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.

Hizentra®
(immunoglobulina ludzka normalna SC1g)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Poziom odpłatności	Wskazanie refundacyjne
5909991268510	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	405,00	425,25	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990049875	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol. po 100 ml + zest. do infuzji	793,80	833,49	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990049882	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol. po 200 ml + zest. do infuzji	1 587,60	1 666,98	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990049851	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol. po 50 ml + zest. do infuzji	396,90	416,75	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.
5909990762712	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	1 but. po 200 ml	2 007,12	2 107,48	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.
5909990762514	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	1 but. po 50 ml	501,78	526,87	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.
5909990762613	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	1 but. po 100 ml	1 003,56	1 053,74	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.
5909990763887	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but. po 100 ml	2 007,12	2 107,48	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.
5909990763863	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but. po 20 ml	401,43	421,50	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.
5909990763894	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but. po 200 ml	4 014,23	4 214,94	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.
5909990763870	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but. po 50 ml	1 003,56	1 053,74	bezpłatny	<1>B.17.; <2>B.67.

11.4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

11.5 Sprzedaż preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 - 2018 r.(NFZ DGL 2018).

Tabela 14. Sprzedaż preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 – 01.-12.2018 r. (NFZ DGL 2018).

EAN	Nazwa produktu	Liczba g w opak. [g]	Sprzedaż w 2018 roku			Koszt jedn. [zł/g]	Udział
			Opak.	Kwota [zł]	[g]*		
5909990836055	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	10	0	0,00	0	-	0,00%
5909990836062	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	20	0	0,00	0	-	0,00%
5909990836079	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	5	0	0,00	0	-	0,00%
5909990797868	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	5	390	321 650,00	1 950	164,95	0,60%
5909990797875	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	10	133	223 265,00	1 330	167,87	0,41%
5909990797882	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 400 ml	20	0	0,00	0	-	0,00%
5909990797899	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	3	62	25 342,50	155	163,50	0,05%
5909990725793	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	10	3 782	6 241 194,25	37 822	165,01	11,67%
5909990725809	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	20	2 773	9 152 607,70	55 46	165,01	17,12%
5909990725823	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 25 ml	3	361	149 833,25	903	166,02	0,28%
5909991078676	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 400 ml	40	245	1 621 870,00	9 810	165,33	3,03%
5909990725786	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	5	3 328	2 757 081,74	16 642	165,67	5,14%
5909990425143	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	1	629	102 610,00	629	163,26	0,19%
5909990425174	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml	10	2 841	4 616 264,57	28 405	162,51	8,77%

EAN	Nazwa produktu	Liczba g w opak. [g]	Sprzedaż w 2018 roku			Koszt jedn. [zł/g]	Udział
			Opak.	Kwota [zł]	[g]*		
5909990425181	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml	20	1 439	4 623 928,90	28 783	160,65	8,88%
5909990425150	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	3	342	139 576,37	856	163,09	0,26%
5909990782208	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 300 ml	30	1 100	5 263 456,91	32 995	159,52	10,18%
5909990425167	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml	5	4 079	3 269 876,58	20 395	160,33	6,29%
5909991268480	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml	10	0	0,00	0	-	0,00%
5909991268473	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 200 ml	20	0	0,00	0	-	0,00%
5909991268459	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 300 ml	30	0	0,00	0	-	0,00%
5909991268497	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 50 ml	5	0	0,00	0	-	0,00%
5909991268503	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 60 ml	6	0	0,00	0	-	0,00%
5909991268466	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	1	0	0,00	0	-	0,00%
5909991268510	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	3	0	0,00	0	-	0,00%
5909990049875	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 100 ml + zest. do infuzji	5	7 992	6 345 084,60	39 962	158,78	12,33%
5909990049882	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 200 ml + zest. do infuzji	10	3 569	5 639 305,92	35 695	157,99	11,02%
5909990049851	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 50 ml + zest. do infuzji	3	586	234 758,90	1 466	160,14	0,45%
5909990762712	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but.po 200 ml	10	157	274 688,58	1 57	174,65	0,49%
5909990762514	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but.po 50 ml	3	115	48 233,65	288	167,74	0,09%
5909990762613	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but.po 100 ml	5	353	308 181,50	1 763	174,85	0,54%
5909990763887	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 100 ml	10	344	565 348,90	3 443	164,20	1,06%

Hizentra®
(immunoglobulina ludzka normalna SC1g)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

EAN	Nazwa produktu	Liczba g w opak. [g]	Sprzedaż w 2018 roku			Koszt jedn. [zł/g]	Udział
			Opak.	Kwota [zł]	[g]*		
5909990763863	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 20 ml	2	571	202 662,50	1 143	177,39	0,35%
5909990763894	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 200 ml	20	69	223 649,80	1 372	163,01	0,42%
5909990763870	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 50 ml	5	235	194 660,60	1 174	165,81	0,36%

11.6 Sprzedaż preparatów IVIg i SCIg refundowanych w ramach programu lekowego B.17 - 09.2012- 08.2014 r.(NFZ DGL 2018).

Tabela 15. Sprzedaż preparatów IVIg i SCIg refundowanych w ramach programu lekowego B.17 - 09.2012- 08.2014 r.(NFZ DGL 2018).

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania [mg]	Liczba opakowań		Liczba mg	
			09.2012-08.2013	09.2013-08.2014	09.2012-08.2013	09.2013-08.2014
IVIg						
5909990836055	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	10 000	14	1	144 000	11 200
5909990836062	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	20 000	0	6	0	116 000
5909990836079	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	5 000	19	23	94 600	112 800
5909990797868	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	5 000	294	113	1 469 880	567 100
5909990797875	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	10 000	337	162	3 366 720	1 620 140
5909990797882	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 400 ml	20 000	0	0	0	0
5909990797899	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	2 500	136	58	341 080	145 900
5909990725793	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	10 000	0	12	0	123 000

Hizentra®
(immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania [mg]	Liczba opakowań		Liczba mg	
			09.2012-08.2013	09.2013-08.2014	09.2012-08.2013	09.2013-08.2014
5909990725809	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	20 000	0	1	0	20 000
5909990725823	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 25 ml	2 500	8	27	20 000	67 500
5909991078676	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 400 ml	40 000	0	0	0	0
5909990725786	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	5 000	6	101	30 000	503 000
5909990425143	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	1 000	135	225	135 000	225 000
5909990425174	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml	10 000	276	294	2 759 320	2 940 344
5909990425181	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml	20 000	29	67	577 000	1 340 000
5909990425150	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	2 500	297	230	742 816	573 940
5909990782208	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 300 ml	30 000	0	0	6 000	0
5909990425167	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml	5 000	773	1 109	3 866 096	5 545 388
5909991268480	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml	10 000	0	0	0	0
5909991268473	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 200 ml	20 000	0	0	0	0
5909991268459	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 300 ml	30 000	0	0	0	0
5909991268497	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 50 ml	5 000	0	0	0	0
5909991268503	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 butelka 60 ml	6 000	0	0	0	0
5909991268466	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	1 000	0	0	0	0
5909991268510	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	2 500	0	0	0	0
5909990756216	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny	6 250	80	72	497 688	449 850
5909990049875	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 100 ml + zest. do infuzji	5 000	142	209	709 080	1 046 652

Hizentra®
(immunoglobulina ludzka normalna SC1g)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania [mg]	Liczba opakowań		Liczba mg	
			09.2012-08.2013	09.2013-08.2014	09.2012-08.2013	09.2013-08.2014
5909990049882	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 200 ml + zest. do infuzji	10 000	84	72	844 280	719 000
5909990049851	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 50 ml + zest. do infuzji	2 500	112	149	279 900	371 360
5909990049868	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. po 20 ml	1 000	0	0	0	0
5909990762712	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but.po 200 ml	10 000	52	60	524 300	600 000
5909990762514	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but.po 50 ml	2 500	166	48	414 800	119 980
5909990762613	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but.po 100 ml	5 000	446	291	2 227 800	1 456 280
5909990763887	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 100 ml	10 000	23	24	229 000	236 250
5909990763863	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 20 ml	2 000	135	328	269 600	656 219
5909990763894	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 200 ml	20 000	24	15	473 000	300 000
5909990763870	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 50 ml	5 000	92	51	459 700	255 750
5909990354412	Sandoglobulin P, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 g, 1 but	6 000	42	27	249 840	160 002
5909991138981	Nanogy 5%, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	2 500	0	0	0	0
Łącznie IVIg					20 731 500	20 282 654
SCIg						
5909991067380	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 50 ml	10 000	0	0	0	0
5909990869572	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 10 ml	2 000	37	792	74 000	1 584 000
5909990869657	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 20 ml	4 000	0	0	0	0
5909990869541	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml, 1 fiol. po 5 ml	1 000	26	511	26 000	511 000
5909991292898	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. 10 ml	2 000	0	0	0	0
5909991292874	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. 20 ml	4 000	0	0	0	0

Hizentra®
(immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania [mg]	Liczba opakowań		Liczba mg	
			09.2012-08.2013	09.2013-08.2014	09.2012-08.2013	09.2013-08.2014
5909991292904	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. 40 ml	8 000	0	0	0	0
5909991292881	Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	1 000	0	0	0	0
5909990729883	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	1 650	2 266	3 113	3 738 170	5 136 886
5909990729944	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	3 300	0	0	0	0
5909990420490	Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml	1 600	8 625	8 870	13 800 512	14 191 566
5909991072896	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	10 000	0	0	0	0
5909991072902	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 200 ml	20 000	0	0	0	0
5909991072872	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 25 ml	2 500	0	0	0	0
5909991072926	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 300 ml	30 000	0	0	0	0
5909991072889	HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	5 000	0	0	0	0
Łącznie SClg					17 638 682	21 423 452

11.7 Sprzedaż leku Hizentra w 2018 r. (NFZ DGL 2018).

Tabela 16. Sprzedaż leku Hizentra w 2018 r. (NFZ DGL 2018).

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Udziały
5909991067380	Hizentra 0,2 g/ml x 1 fiol. a 50 ml	10 000	722	7 223 988	18,33%
5909990869572	Hizentra 0,2 g/ml x 1 fiol. po 10 ml	2 000	10486	20 972 400	53,21%
5909990869657	Hizentra 0,2 g/ml x 1 fiol. po 20 ml	4 000	2328	9 310 000	23,62%
5909990869541	Hizentra 0,2 g/ml x 1 fiol. po 5 ml	1 000	1912	1 911 697	4,85%

11.8 Użyteczności stanów zdrowia

W celu identyfikacji badań zawierających wartości użyteczności dla populacji chorych na CIDP otrzymujących terapię SClg lub IVlg w dniu 17 kwietnia 2019 roku wykonano systematyczne przeszukanie

Hizentra®
(immunoglobulina ludzka normalna SClg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

bazy danych Medline przez Pubmed. Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji publikacji do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 17. Kryteria włączenia badań do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia.

Kryteria włączenia		Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na CIDP	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Metodyka	Pierwotne badania użyteczności, w których użyteczności uzyskano metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D	Inne niż określone w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową, poszukiwany parametr. Zastosowano również ograniczenie czasowe.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań zawierających wartości użyteczności (Pubmed).

Nr	Zapytania(kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
#1	„chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy”	1 697
#2	„utility” OR „eq-5d”	187 565
#3	#1 AND #2 Filters: published in the last 10 years	19
Data wyszukiwania: 17 kwietnia 2019 rok		

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 19 publikacji, z czego do przeglądu badań użyteczności włączono 1 publikację. Pozostałe badania wykluczono z powodu nieprawidłowego rodzaju badania (n=17) lub nieprawidłowej populacji (n=1).

Do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia włączono badanie *Mahdi-Rogers 2014*, w którym populację docelową stanowi chorzy na CIDP, MMN oraz PNO (wyniki przedstawiono osobno dla każdej populacji). Pomiaru użyteczności dokonano w podgrupie 43 chorych na CIDP, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D. Średnia wartość użyteczności w podgrupie chorych na CIDP wyniosła 0,62 (SD: 0,23) (*Mahdi-Rogers 2014*).

11.9 Analiza wrażliwości – charakterystyka testowanych parametrów

11.9.1 Masa ciała chorych na CIDP

W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie opcjonalnych mas ciała chorych na CIDP. Źródła danych dotyczące masy ciała chorych na CIDP przedstawiono w rozdziale 4.6.1.1. W ramach analiz wrażliwości testowano wartości skrajne masy ciała:

- Minimalna masa ciała: 60,3 kg – jest to minimalna masa ciała z badania klinicznego PATH, na poziomie najniższej wartości z podanego zakresu w ramieniu chorych otrzymujących SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. (n = 58)
- Maksymalna masa ciała: 86,5 kg – maksymalna masa ciała z badania klinicznego PATH, na poziomie średniej masy ciała w ramieniu chorych otrzymujących PBO (n = 57) W analizie wrażliwości nie testowano wariantu, w którym przyjęto masę ciała na poziomie najwyższej wartości z zakresu tj. 98 kg uznając, że wariant ten byłby nierealistyczny.

11.9.2 Analiza kosztów



[Redacted text block]

11.9.3 Warunki refundacji leku Hizentra

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wkład autorów w opracowanie raportu


Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP - Embase.	19
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP - Pubmed.	20
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP - Cochrane Library.	20
Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	22
Tabela 7. Masa ciała chorych na CIDP.	29
Tabela 8. Dawkowanie IVIg w leczeniu chorych na CIDP.	31
Tabela 9. Dawkowanie SCIg w leczeniu chorych na CIDP.	35
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 16. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.	47
[REDACTED]	... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 19. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.	51
Tabela 20. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P).	54
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto oraz brutto za opakowanie.	57
Tabela 22. Wyniki CUR: Hizentra vs IVIg z PPP/PPP+P.	58
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 25. Wykaz preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 (MZ 27/02/2019).	65
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Tabela 27. Sprzedaż preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 – 01.-12.2018 r. (<i>NFZ DGL 2018</i>).	73
Tabela 28. Sprzedaż preparatów IVIg i SCIg refundowanych w ramach programu lekowego B.17 - 09.2012-08.2014 r. (<i>NFZ DGL 2018</i>).	75
Tabela 29. Sprzedaż leku Hizentra w 2018 r. (<i>NFZ DGL 2018</i>).	78
Tabela 30. Kryteria włączenia badań do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia.	79
Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań zawierających wartości użyteczności (Pubmed).	79
zdefiniowano zakładki. Błąd! Nie

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Hizentra.....	22
	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P).	56

Piśmiennictwo

- AAAAI 2017** Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S1-46. Data ostatniego dostępu: 17.09.2018 r.
- AANEM 2009** American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 40: 890-900, 2009. Data ostatniego dostępu: 17.09.2018 r.
- AOTMiT 2014** Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr. AOTM-RK-4351-8-10/2014. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Data ukończenia: listopad 2014.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AWMF 2015** Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015. Data ostatniego dostępu: 17.09.2018 r.
- Bamrungsawad 2016** Bamrungsawad N, Upakdee N, Pratoomsot C, et al. Economic evaluation of intravenous immunoglobulin plus corticosteroids for the treatment of steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in Thailand. *Clin Drug Investig.* 2016 Jul;36(7):557-66.
- Berger 2018** Berger M, Harbo T, Cornblath DR, Mielke O. IgPro20, the Polyneuropathy and Treatment with Hizentra(R) study (PATH), and the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with subcutaneous IgG. *Immunotherapy* 2018.
- Chio 2007** Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1349-1353.
- CHMP 2011** European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorization). Hizentra human normaln immunoglobulin. 17 february 2011, EMA/CHMP/110226/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- CHMP 2018** European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorization). Hizentra human normaln immunoglobulin. 25 January 2018, EMA/CHMP/48689/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- ChPL Hizentra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hizentra z dnia 15 stycznia 2019 roku
Dostęp on-line: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h687.htm>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2019 r.
- ChPL IgVena** Charakterystyka Produktu Leczniczego IgVena.
Dostęp on-line pod adresem:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17688>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2019 r.

- ChPL Kiovig** Charakterystyka Produktu leczniczego Kiovig
Dostęp on-line pod adresem: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190305144050/anx_144050_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019 r.
- ChPL Octagam 10%** Charakterystyka Produktu leczniczego Octagam 10%
Dostęp on-line pod adresem:
<http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22261>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2019 r.
- ChPL Privigen** Charakterystyka Produktu Leczniczego *Privigen* z dnia 4 lutego 2019 roku
Dostęp on-line: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h446.htm>
Data ostatniego dostępu: 28.03.2019 r.
- Cirillo 2018** Cirillo G, Todisco V, Tedeschi G. Long-term neurophysiological and clinical response in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(5):967-973
- CMAs 2012** Croatian Medical Association. Basic-Kes V, Kes P, Zavoreo I, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. As Hoc Committee of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. *Acta Clin Croat* 2012; 51:673-683. Data ostatniego dostępu: 17.09.2018 r.
- Cocito 2011** Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16(2):150-152
- Cocito 2012** Cocito D, Serra G, Paolasso I, Barila DA, Lopiano L, Cattel L. Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17(4):426-428
- Cocito 2012a** Cocito D, Serra G, Paolasso I, Falcone Y, Barilà DA, Cattel L. Economic evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune polyradiculoneuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17:S17-S18
- Cocito 2014** Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, Valentino P, Liguori R, Filosto M, Siciliano G, Clerici AM, Lelli S, Marfia GA, Antonini G, Cecconi I, Nobile-Orazio E, Lopiano L. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* 2014; 261(11):2159-2164
- Cocito 2016** Cocito D, Merola A, Romagnolo A, Peci E, Toscano A, Mazzeo A, Gentile L, Russo M, Fazio R, Filosto M, Siciliano G, Schirinzi E, Nobile-Orazio E, Lopiano L. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(7):791-793
- Cocito 2016a** Cocito D, Romagnolo A, Peci E, Rosso M, Lopiano L, Milla P, Merola A. Subcutaneous vs. intravenous immunoglobulin in CIDP: pharmacokinetic and clinical response. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21(2):114-116
- Cocito 2017** Cocito D, Peci E, Romagnolo A, Rigaldo S, Rosso M, Lopiano L, Merola A. Subcutaneous "bolus" immunoglobulin dose in CIDP: A proof-of concept study. *J Neurol Sci* 2017; 380:54-57
- Deenen 2015** Deenen J., Horlings C, Verschuuren J, Verbeek A, van Engelen B. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *Journal of Neuromuscular Diseases* 2 (2015) 73–85
- EFNS 2008** European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology* 2008, 15: 893–908. Data ostatniego dostępu: 17.09.2018 r.

- EFNS 2010** Van den Bergh PYK , Hadden RDM , Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline in management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 356-363 Data ostatniego dostępu: 17.09.2018 r.
- EMA 2011** European Medicines Agency. Assessment report. Hizentra: human normal immunoglobulin. Procedure No. EMEA/H/C/002127 2011
- FDA Hizentra 2010** Food and Drug Administration. Hizentra. Summary Basis for Regulatory Action. Dostęp on-line pod adresem: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723025958/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM207324.pdf> Data ostatniego dostępu: 13.09.2018 r.
- FDA Hizentra 2018** Food and Drug Administration. Hizentra. Summary Basis of Regulatory Action. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM601862.pdf> Data ostatniego dostępu: 16.09.2018 r.
- Hadden 2015** Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1):14-19
- Hughes 2008** Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2008; 7(2):136-144
- IPOPI 2012** Pierwotne niedobory odporności. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności - poradnik dla pacjentów i ich rodzin. (Wydanie 1), styczeń 2012 International Patient Organisation For Primary Immunodeficiencies (IPOPI). Dostęp on-line: https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/07/leczenie_IPOPI.pdf Data ostatniego dostępu: 27.03.2019 r.
- Korsak 2014** Korsak J, Baranowski W, Jung A, i wsp. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wydanie II. Warszawa 2014.
- Lazzaro 2014** Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. *Neurol Sci* 2014; 35(7):1023-1034
- Mahdi-Rogers 2014** Mahdi-Rogers M., McCrone P., Hughes RAC. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *European Journal of Neurology* 2014, 21: 34–39
- Mallick 2018** Mallick R, Carlton R. Economic and budget impact model of maintenance treatment of CIDP with IgPro20 in the US. *J Peripher Nerv Syst* 2018; 23(4):342-343
- Markvardsen 2013** Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 836-842.
- Markvardsen 2014** Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014; 21(12):1465-1470
- MZ 02/04/2012** 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 12/03/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2019 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
- MZ 27/02/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
- NAC 2007** National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007 Apr; 21 (2 Suppl 1): S57-107.
- NFZ 2019** Informator o umowach NFZ.
Dostęp on-line: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
Data ostatniego dostępu: 20 marzec 2019 rok
- NFZ 75/2018** Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego tekst ujednoczony . Tekst ujednoczony zawiera zmiany wprowadzone zarządzeniem Nr 81/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 sierpnia 2018 r., zarządzeniem Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r., zarządzeniem Nr 124/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2018 r., zarządzeniem Nr 127/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 grudnia 2018 r., zarządzeniem Nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r., zarządzeniem Nr 8/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 stycznia 2019 r. oraz zarządzeniem Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r.
- NFZ DGL 2018** Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, w okresie od września 2012 roku do grudnia 2018 roku publikowane na tronie internetowej <http://www.nfz.gov.pl>
- Runken 2017** Runken C, Gelinas D. Subcutaneous immunoglobulin to treat chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: The costs to payers. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23:S64
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- van Schaik 2016** van Schaik IN, Geloven N, Bril V, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Cornblath DR, Merkies IS. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1):345
- van Schaik 2018** van Schaik IN, Bril V, Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Neurology* 2018; 17(1):35-46
- Yoon 2015** Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(4):153-159