

AESTIMO

Analiza wpływu na budżet płatnika

Hizentra[®]

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Wersja 1.0
Kraków 2019

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 kwietnia 2019 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	13
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	15
2.3 Perspektywa analizy.....	17
2.4 Horyzont czasowy	17
3 Populacja docelowa.....	18
3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	18
3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej	19
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	24
3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	24
3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	25
3.5.1 Scenariusz istniejący.....	25
3.5.2 Scenariusz nowy	28
4 Charakterystyka populacji docelowej.....	34
4.1 Masa ciała chorych	35
5 Analiza kosztów	36
5.1.1 Dawkowanie IVIg i SCIg w leczeniu CIDP	36
5.1.2 Koszt leczenia SCIg	43
5.1.3 Koszt leczenia IVIg	46
5.1.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	48
5.2 Podsumowanie analizy kosztów	50
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu	51
7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	52

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.</i> z ang. <i>Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact Analysis</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>
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NAC	<i>National Advisory Committee</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</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
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>)
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>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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.

Metodyka

Analiza została wykonana na zlecenie firmy CSL Behring w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia 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).

Jako komparatory dla produktu leczniczego Hizentra przyjęto immunoglobuliny dożylnie objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.67 (MZ 27/02/2019).

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym - stanowiącym przedłużenie (na lata 2020-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Hizentra w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym,
- oraz nowym - przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Hizentra w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na CIDP (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2020 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Hizentra we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. IVIg) aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię SCIg.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2020-2021 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refun-

dacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2020 roku.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, a ponieważ uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów wyniki z PPP były takie same jak z PPP+P.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Hizentra populację docelową stanowią chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, u których uzyskano stabilizację za pomocą IVIg. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie rzeczywistych danych dotyczących liczby chorych na CIDP leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych oraz na podstawie charakterystyki populacji docelowej w badaniu klinicznym z randomizacją *PATH* (*van Schaik 2018, AOTMiT 2014*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

Dla kluczowych parametrów modelu takich jak masa ciała chorych, zużycie IVIg, zużycie SCiG, koszt jednostkowy IVIg i SCiG oraz udziały porównywanych technologii w scenariuszu nowym przeprowadzono analizę wrażliwości.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

[Redacted]

Analiza podstawowa (PPP=PPP+P)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza wrażliwości

Wariant minimalny

[Redacted]

Wariant maksymalny


[Redacted]



Wnioski końcowe

Propozycja wnioskodawcy zakłada refundację 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.

W scenariuszu nowym 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)”.



Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o podobnej biodostępności (profil farmakokinetyki), skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Hizentra w odniesieniu do komparatorów (IVIg).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Wydaje się, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna chorych na CIDP na terapie, które zapewnią stabilne stężenie immunoglobulin w organizmie, redukując w ten sposób częstość nawrotów, uciążliwe objawy choroby oraz skutki uboczne wynikające z wahań stężenia Ig. Ponadto, 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

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji 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 analizy w treści dokumentu mając na myśli wyżej wymieniony program lekowy posługiwano się skrótem „B.67”) (MZ 27/02/2019).

Analiza wpływu na budżet płatnika jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – 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 pomiotu odpowiedzialnego firmy CSL Behring.

2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia lekiem Hizentra w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie zużycia SCIg w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Hizentra nie jest refundowany w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na CIDP) oraz nowym (stan, w którym produkt leczniczy Hizentra jest refundowany w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na CIDP w ramach programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Hizentra.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Oszacowanie populacji docelowej wykonano w oparciu o rzeczywiste dane dotyczące liczby pacjentów chorych na CIDP leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (*AOTMiT 2014*). Natomiast udział chorych na CIDP, którzy charakteryzują się ustabilizowaną chorobą po terapii IVIg oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano efektywność kliniczną immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórną (SCIg) w dwóch dawkach, wysokiej 0,4 g/kg mc. oraz niskiej 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo: *PATH*.

Dla uproszczenia opisu części wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku

refundacyjnego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2010.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 8.2).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- 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*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano prognozowane wydatki płatnika w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym:

- **Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie (na lata 2020-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Hizentra w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym.
- **Scenariusz nowy** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Hizentra w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na CIDP (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2020 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Hizentra we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. IVlg) aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię SCIg.

2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table contains approximately 10 columns and 15 rows of data. The majority of the cells are obscured by black redaction bars. A light blue shaded header row is present at the top of the table's data area. The redactions vary in length and position across the rows, with some cells being completely blank or containing only a small portion of text visible through the bars.

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

2.3 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).

2.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

W Wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się, aby w analizie wpływu na budżet przyjęty został przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W celu spełnienia powyższych wytycznych *AOTMiT 2016* oraz *MZ 02/04/2012* w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2020-2021 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2020 roku.

3 Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Hizentra populację docelową stanowią chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, u których uzyskano stabilizację za pomocą IVIg.

3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia jest chorobą autoimmunologiczną powodującą demielinizację pni nerwowych, korzeni i splotów nerwowych. Schorzenie to charakteryzuje się postępującym i nawracającym wiotkim niedowładem kończyn dolnych, ramion i rąk (*Siemiński 2014*). CIDP najczęściej występuje u osób w wieku od 40 do 70 lat i jest diagnozowana nieco częściej u mężczyzn (*Siemiński 2014*).

Częstość CIDP szacowana jest na 1 na 100 000 mieszkańców w różnym wieku, z czego około 10% stanowią dzieci (*AOTMiT 2014*). Należy zauważyć, że ze względu na rzadkie występowanie CIDP oraz niejednorodne kryteria rozpoznawania (kryteria EFNS/PNS lub AAN) występują znaczne różnice w wielkości wskaźników epidemiologicznych CIDP raportowanych w literaturze (*APD Hizentra 2019*).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, u których uzyskano stabilizację za pomocą IVIg. Aktualnie chorzy z CIDP otrzymują leczenie IVIg w ramach programu lekowego „B.67 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Do programu kwalifikowani są pacjenci z CIDP u których potwierdzono chorobę badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów

lub badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego oraz u których wykazano brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub występują przeciwwskazania do ich stosowania.

Zgodnie z danymi AOTMiT przedstawionymi w aneksie do analiz weryfikacyjnych dotyczących finansowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych liczebność populacji docelowej obejmującej chorych na CIDP kwalifikujących się do programu lekowego wynosi średnio 200 chorych (zakres: 100-400) (AOTMiT 2014).

3.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Hizentra populację docelową stanowią chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, u których uzyskano stabilizację za pomocą IVIg. Oszacowanie liczebności populacji docelowej możliwe było na dwa sposoby:

- oszacowanie na podstawie rzeczywistych danych dotyczących liczby chorych na CIDP leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (AOTMiT 2014);
- oszacowanie epidemiologiczne, w oparciu o zidentyfikowane w literaturze wskaźniki epidemiologiczne.

Rzeczywiste dane dotyczące liczby chorych na CIDP, którzy są leczeni w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych zostały opublikowane przez AOTMiT w aneksie do analiz weryfikacyjnych w zakresie stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych. Zgodnie z danymi AOTMiT w 2014 roku do programu lekowego kwalifikowało się 200 (od 100 do 400) chorych na CIDP (AOTMiT 2014).

Założono, że liczba chorych na CIDP w kolejnych latach tj. począwszy od 2015 roku do 2021 roku będzie zmieniać się proporcjonalnie do ludności w Polsce. Prognozy dotyczące ludności w Polsce zaczerpnięto z danych Głównego Urzędu Statystycznego opublikowanych w ramach Dziejnowych Baz Wiedzy (GUS 2018). Znając liczebność chorych na CIDP, leczonych IVIg w ramach programu lekowego na podstawie danych literaturowych oszacowano udział chorych, u których zostanie uzyskana stabilizacji choroby po leczeniu IVIg.

Odsetek chorych na CIDP, którzy charakteryzują się ustabilizowaną chorobą po terapii IVIg oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oce-

niano efektywność kliniczną immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie (SCIg) w dwóch dawkach, wysokiej 0,4 g/kg mc. oraz niskiej 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo: *PATH*. Po etapie skryningu, wszyscy chorzy spełniający kryteria włączenia mieli szansę na udział w badaniu *PATH*, które obejmowało trzy etapy. W pierwszym etapie oceniano zależność od terapii Ig (do 12 tygodni), w czasie którego chorym nie podawano immunoglobuliny w żadnej postaci. U pacjentów w odstępach 2-tygodniowych oceniano (w ramach wizyty w ośrodku badawczym lub telefonicznie) wyniki na skalach I-RODS i INCAT oraz siłę uchwytu. Każdy chory, u którego stwierdzono klinicznie istotny spadek badanych parametrów potwierdzony przez badacza, niezwłocznie kwalifikowany był do kolejnego etapu badania. Badane parametry obejmowały: zwiększenie wyniku całkowitego INCAT o ≥ 1 punkt, spadek wyniku I-RODS o ≥ 4 punktów w pomiarze centylogowym lub średni spadek siły uchwytu o ≥ 8 kPa w jednej dłoni (mierzony samodzielnie przez pacjenta za pomocą ręcznego siłomierza w trzech pomiarach dla każdej z dłoni z przynajmniej 30 sekundowym odstępem między pomiarami wykonywanymi codziennie o stałej porze). Pacjenci, u których odnotowano ustabilizowanie się choroby lub poprawę kliniczną w zakresie badanych parametrów proszeni byli w 4. tygodniu o odroczenie przyjęcia następnej dawki immunoglobuliny w podaniu dożylnym (IVIg) oraz kontynuację samodzielnej oceny I-RODS i siły uchwytu. Chorzy, u których nie odnotowano konieczności stosowania IgG w kontrolowaniu objawów choroby po 12 tygodniach byli wykluczeni z dalszego udziału w badaniu. Następnie następował kolejny etap, w którym pacjenci poddani byli ponownej stabilizacji leczenia Ig w podaniu dożylnym (IVIg) (10 lub 13 tygodni). Do tego etapu dopuszczono 207 chorych, u których stwierdzono konieczność stosowania IVIg. Poprzez ustabilizowanie w trakcie terapii IVIg rozumiano: osiągnięcie poprawy wyniku całkowitego INCAT do \geq wartości odnotowanej w trakcie skryningu oraz pacjentów których wynik całkowity INCAT utrzymywał się na stabilnym poziomie w 7 i 10 tygodniu (lub w 10 i 13 tygodniu). 21 chorych nie zostało zakwalifikowanych do badania RCT z powodu niespełniania kryterium stabilizacji choroby, a 14 chorych z innych powodów. Jest to jednoznaczne, że stabilizacji choroby podczas leczenia IVIg nie osiągnięto u 10,88% chorych ($= 21/(207-14)$), pozostali chorzy zostali zakwalifikowanie do terapii SCIg, w ramach badania *PATH*.

Podsumowując, oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na następujących założeniach:

- rzeczywista liczba chorych leczonych w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w 2014 roku została zaczerpnięta z analizy *AOTMiT 2014*;

- liczba chorych na CIDP w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy będzie zmieniać się proporcjonalnie do ludności w Polsce (*GUS 2018*);
- udział chorych na CIDP, u których nie uzyskano ustabilizowania w trakcie terapii IVIg równy 89,12% oszacowano na podstawie badania klinicznego z randomizacją *PATH* (*van Schaik 2016, van Schaik 2018*).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o rzeczywiste dane dotyczące liczby chorych na CIDP, którzy są leczeni w aktualnie obowiązującym programie leczenia chorób neurologicznych.

Tabela 1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie rzeczywistych danych z *AOTMiT 2014*.

	2020 r.	2021 r.
Oszacowanie PODSTAWOWE		
Liczba chorych na CIDP w Polsce leczonych w ramach PL (<i>AOTMiT 2014, GUS 2018</i>)	198	198
<i>Udział chorych ze stabilizacją po IVIg (van Schaik 2018)</i>		89,12%
Liczebność populacji docelowej	177	176
Oszacowanie MINIMALNE		
Liczba chorych na CIDP w Polsce leczonych w ramach PL (<i>AOTMiT 2014, GUS 2018</i>)	99	99
<i>Udział chorych ze stabilizacją po IVIg (van Schaik 2018)</i>		89,12%
Liczebność populacji docelowej	88	88
Oszacowanie MAKSYMALNE		
Liczba chorych na CIDP w Polsce leczonych w ramach PL (<i>AOTMiT 2014, GUS 2018</i>)	396	396
<i>Udział chorych ze stabilizacją po IVIg (van Schaik 2018)</i>		89,12%
Liczebność populacji docelowej	353	353

Liczebność populacji docelowej wyniesie w 2020 roku 177 chorych, a w 2021 roku 176 chorych.

Alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o zidentyfikowane literaturowe wskaźniki epidemiologiczne. Jednak z uwagi na rzadkie występowanie CIDP oraz niejednorodne kryteria rozpoznawania (kryteria EFNS/PNS lub AAN) oszacowanie liczebności populacji docelowej oparte na wskaźnikach epidemiologicznych obarczone jest znaczną niepewnością. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi zidentyfikowanymi w *APD Hizentra 2019* wartości wskaźników chorobowo-

wości CIDP są mocno zróżnicowane zarówno ze względu na wiek jak i rejon geograficzny: od 0,23/100 000 w populacji dzieci do 15 roku życia w Japonii, do 6,7/100 000 wśród osób w podeszłym wieku (70-79 lat) w Australii (*Vanasse 2013, Said 2013*). Poza tym nie zidentyfikowano polskiego badania mającego na celu oszacowanie wskaźników chorobowości na CIDP w Polsce. Jedynym źródłem odnoszącym się do Polski są dane epidemiologiczne pochodzące z *AOTMiT 2014*, zgodnie, z którymi chorobowość CIDP jest na poziomie 1,0/100 000 mieszkańców. W poniższej tabeli przedstawiono wartości wskaźnika chorobowości CIDP ze źródeł danych dotyczących krajów europejskich w populacji ogółem.

Tabela 2. Wskaźniki chorobowości CIDP w krajach europejskich.

Źródło	Kraj	Wskaźnik chorobowości (n/100 000)
<i>AOTMiT 2014</i>	Polska	1,00
<i>Chio 2007</i>	Włochy	3,58 – kryteria AAN, współczynnik surowy 3,41 – kryteria AAN, współczynnik standaryzowany
<i>Lunn 1999</i>	Wielka Brytania	1,00 – kryteria AAN
<i>Mygland 2001</i>	Norwegia	7,70 - kryteria Albers and Kelly 1989
<i>Lefter 2016</i>	Irlandia	5,87
<i>Orphanet 2018</i>	Europa	3,7
<i>Deenen 2015*</i>	Oszacowano na podstawie 6 badań epidemiologicznych	4,0
<i>Mahdi-Rogers 2014</i>	Południowa Anglia	2,84 – współczynnik surowy 2,92 - współczynnik standaryzowany
<i>Rajabally 2009</i>	Wielka Brytania	4,77– kryteria EFNS/PNS 1,97 – kryteria AAN,

* na pods. *Mygland 2001, Chio 2007, Laughlin 2009, Rajabally 2009, Mahdi-Rogers 2014*.

Należy zaznaczyć, że spośród zidentyfikowanych europejskich danych epidemiologicznych wartość chorobowości na CIDP podawana dla Polski jest najniższa (1,0/100 000) - dla porównania chorobowość CIDP w Norwegii jest 7,7 razy wyższa. Nie do końca jasna jest jednoznaczna przyczyna tak znacznych różnic, z całą pewnością widoczny jest wpływ zastosowanych kryteriów rozpoznawania schorzenia, wieku i płci chorych oraz być może również zależność od regionu geograficznego. Ze względu na znaczne różnice w zidentyfikowanych wartościach wskaźnika chorobowości na CIDP oszacowanie liczebności populacji oparte na literaturowych danych epidemiologicznych jedynie w zbliżony sposób określa liczebność populacji chorych na CIDP.

W kolejnym kroku ustalenia liczebności populacji docelowej należało oszacować ilu spośród chorych na CIDP kwalifikuje się do programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin, tj. zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego włączani są chorzy, u których wykazano brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub występują przeciwwskazania do ich stosowania (MZ 27/02/2019). Z racji tego, że CIDP należy do chorób rzadkich nie zidentyfikowano wiarygodnych polskich danych dotyczących częstości stosowania oraz skuteczności terapii kortykosteroidami. Zgodnie z danymi klinicznymi z badania RCT dotyczącymi skuteczności terapii kortykosteroidów w leczeniu CIDP, niepowodzenie leczenia stwierdzono u 52% chorych (niepowodzenie leczenia u 11 z 21 chorych na CIDP po 6 miesiącach terapii dożylnym metyloprednizolonem) (Nobile-Orazio 2012). Zakładając, że pacjenci po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami w następnej kolejności otrzymają terapię IVIg, należało ustalić u ilu spośród nich wystąpi stabilizacja choroby po leczeniu IVIg. Na podstawie danych z badania RCT van Schaik 2018 oszacowano, że u 89% chorych osiągnięta jest stabilizacja choroby po leczeniu IVIg (van Schaik 2018).

Tabela 3. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

		2020 rok	2021 rok
Ludność w Polsce (GUS)		38 137 804	38 070 314
Chorobowość CIDP (AOTMiT 2014, Mygland 2001)	Min		1,0/100 000
	Max		7,7/100 000
Liczba chorych na CIDP	Min	381	381
	Max	2 937	2 931
Odsetek chorych z niepowodzeniem terapii glikokortykosteroidami (Nobile-Orazio 2012)			52,38%
Liczba chorych na CIDP po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami	Min	200	199
	Max	1 538	1 536
Udział chorych ze stabilizacją po IVIg (van Schaik 2018)			89,12%
Liczba chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SCIg	Min	178	178
	Max	1 371	1 368

Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie literaturowych danych epidemiologicznych wynosi od 178 do 1 368 osób rocznie.

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Aktualnie lek Hizentra jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych:

- B.17. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89);
- B. 62. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9).

Zgodnie z najnowszymi danymi z Uchwał Rady NFZ w 2016 i 2017 roku w programie lekowym B.17 było leczonych odpowiednio 393 i 435 chorych, natomiast w programie B.62 – 377 i 417 chorych. Biorąc pod uwagę dostępne dane roczna liczba chorych leczonych w ramach tych programów lekowych wzrosła o 40-42 pacjentów. Zakładając, że trend ten się utrzyma w kolejnych latach, prognozowana liczba chorych w 2019 roku leczonych w ramach programu B.17 wyniesie 519 pacjentów, a w programie B.62 będzie równa 497 chorych (*UR NFZ 2016, UR NFZ 2017*).

Dodatkowo zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populację docelową stanowią chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, u których uzyskano stabilizację za pomocą IVIg. Liczebność wnioskowanej populacji docelowej oszacowano na około 177 chorych rocznie (Tabela 1).

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana wynosi około 1 193 chorych w 2019 roku.

3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Hizentra jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych:

- B.17. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89);
- B. 62. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9).
- Zgodnie z najnowszymi danymi z Uchwał Rady NFZ w 2017 roku w programie lekowym B.17 było leczonych 435 chorych, natomiast w programie B.62 – 417 chorych. Do oszacowania udziałów chorych z PNO, którzy otrzymują SCiG wykorzystano dane z polskiego rejestru chorych *Pac 2016*. W publikacji *Pac 2016* przedstawiono dokładne dane dotyczące liczby dzieci i dorosłych chorych na PNO leczonych za pomocą SCiG i IViG w latach 2012-2014.

Tabela 4. Liczba chorych na PNO leczonych za pomocą SCiG i IViG z uwzględnieniem wieku chorych w latach 2012-2014 (*Pac 2016*).

Rok	SCiG		IViG	
	N	%	N	%
Dzieci				
2012 r.	101	29,79%	238	70,21%
2013 r.	105	30,52%	239	69,48%
2014 r.	158	35,91%	282	64,09%
Dorośli				
2012 r.	38	24,68%	116	75,32%
2013 r.	43	17,34%	205	82,66%
2014 r.	60	25,75%	173	74,25%

Wykorzystując najnowsze dane z 2014 roku dotyczące udziałów SCiG i IViG w terapii PNO oszacowano, że terapię SCiG średnio otrzymuje 156 dzieci chorych na PNO ($= 435 \times 35,91\%$) oraz 107 dorosłych chorych na PNO ($= 417 \times 25,75\%$).

3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

3.5.1 Scenariusz istniejący



[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 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 text block]

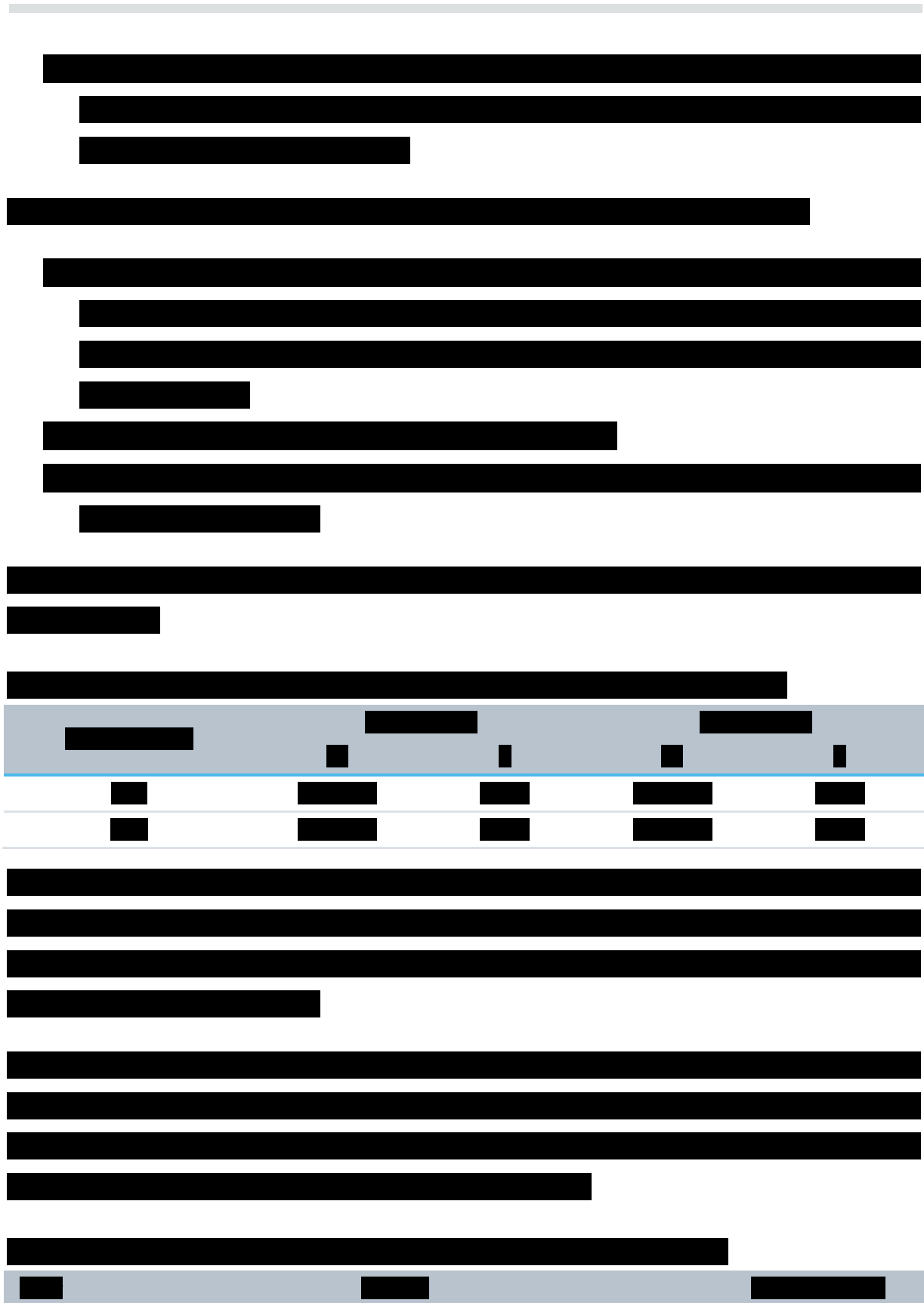
3.5.2 Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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



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

rakterystyki populacji znajdującym zastosowanie w niniejszej analizie była masa ciała, służąca wyznaczeniu dawkowania leku Hizentra oraz komparatorów.

4.1 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
Badanie PATH (van Schaik 2018)	80,0 (72,0-93,0)	Ramię: SCIg 0,2 g/kg mc., N = 57, RCT, do badania włączano wyłącznie dorosłych (18+ lat)	-
	80,0 (60,3 -96,0)	Ramię: SCIg 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 13.7.1)
	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. (Rozdział 13.7.1)
	82,2	Średnia ważona	-

Źródło	Masa ciała (zakres) [kg]	Uwagi	Wybrany parametr
Cocito 2017	66,17 (47-77)	Badanie bez randomizacji, N = 7, kryterium wykluczenia z badań: masa ciała >80 kg mc.	-

5 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na CIDP.

W analizie przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, należy zauważyć, że ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorcy w niniejszej analizie PPP=PPP+P (szczegóły: Rozdział 2.3);
- w analizie uwzględniono koszty leków:
 - 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);
 - Preparaty IVIg refundowane w ramach programu lekowego B.67 (wykaz przedstawiono w Rozdziale 13.4)

[Redacted text block]

- średnia masa ciała chorych na CIDP przyjęto z raportu AOTMiT dotyczącego leczenia chorób neurologicznych (AOTMiT 2014, szczegóły: Rozdział 4.1)
- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (Ustawa 2011).

5.1.1 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, CMAs 2012, EFNS 2010, AANEM 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. × 5 dni × (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. × 5 dni × (52 tyg. / 5 tyg.))
<i>AWMF 2015</i>	Dawka podtrzymująca 1g/kg mc. przez 1-2 dni co trzy tygodnie	17,3 (=0,4 g/kg mc. × (52 tyg. / 3 tyg.))
<i>CMAs 2012</i>	IVIg w dawce 2 g/kg mc. przez 2-5 dni	Nie oszacowano, ze względu na brak informacji o częstotliwości dawkowania
<i>EFNS 2008</i>	IVIg w dawce 2g/kg mc. przez 2-5 dni	Nie oszacowano, ze względu na brak informacji o częstotliwości dawkowania

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie IVIg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
AANEM 2009	W dawce 0,5g/kg mc. co 2 tygodnie, 1g/kg mc. co 3 tygodnie lub 2g/kg mc. co miesiąc przez 2 lub 3 miesiące*	13,0 [8,0-17,3] (=0,5 g/kg mc. × (52 tyg. / 2 tyg.))
NAC 2007	Rekomenduje się stosowanie dawki 2g/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 częstości dawkowania
Charakterystyka Produktu Leczniczego		
ChPL Privigen	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.))
ChPL IgVena	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.))
ChPL Octagam 10%	<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 odstęp 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
ChPL Kiovig	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		
Badanie PATH (van Schaik 2018)	Dawka IVIg w czasie 3 miesięcy przed skринingiem	Placebo (N =57): 2,3 [1,3-3,4] g/kg mc. Niska dawka SCIg (N =57): 2,3 [1,3-3,0] g/kg mc. 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	15 [10,44- 19,56] (=1,25 × 12 mies.)

Źródło	Zalecane dawkowanie mc. /miesiąc	Średnie zużycie IVIg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj./ rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
	IVIg w średniej dawce 14,3 (SD: 4,9) (oszacowanie własne) g/tydzień u 4 chorych:	
<i>Hadden 2015</i>	<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.)
<i>Badanie ICE (Hughes 2008)</i>	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		
<i>Cocito 2012, Cocito 2012a</i>	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. 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 2018, 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 towarzystw naukowych publikowane we wcześniejszym czasie mogą nie uwzględniać preparatu w schemacie postępowania terapeutycznego. Najnowsze zidentyfikowane w ramach *APD Hizentra 2019* wytyczne kliniczne pochodzą z 2017 roku i nie zawierają zaleceń dotyczących stosowania SCIg w leczeniu CIDP (*AAAAI 2017*).

W poniższej tabeli zastawiono dane dotyczące dawkowania SCIg 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 2018)</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.)
Leczenie oceniane:		
<i>Cocito 2017</i>	<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. <p>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).</p> <p>SClg był podawany chorym, którzy uzyskali stabilizację na IVIg w dawce 1-2 g/kg mc./miesiąc.</p>	12,0 (= 1 g/kg mc. × 12 mies.)
Leczenie oceniane:		
<i>Cirillo 2018</i>	<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>	<p>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)</p> <p>Średnia dawka w grupie CIDP (N = 66) wyniosła 86,5 (SD: 32,7) g (zakres: 55-200) w czasie 4 miesięcy</p> <p>Chory otrzymali dawkę SClg równoważną wcześniej otrzymywanej dawce IVIg równej 1-2 g/kg mc./miesiąc.</p>	259,5 [165,0- 600] g/pacjenta/rok (= 86,5 g/4 mies. × 3)
<i>Hadden 2015</i>	<p>SClg w średniej dawce 15,1 (SD: 5,1) (oszacowanie własne) u 4 chorych:</p> <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 	785,2 [416 – 1 144] g/pacjenta/rok (= 15,1 g/tydz. × 52 tyg.)

Źródło	Zalecane dawkowanie	Średnie zużycie SClg w przeliczeniu na pacjenta na rok (g /kg mc. / pacj. / rok) [min-max] (oszacowanie zużycia średniego)
	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.	
<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 SClg i IVIg w takiej samej dawce (roczne zużycie było równe). Podsumowując, zastosowana dawka SClg 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 SClg będzie na tym samym poziomie co IVIg. Prawdopodobne jest, że u części pacjentów dawka SClg 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]

5.1.2 Koszt leczenia SCIg

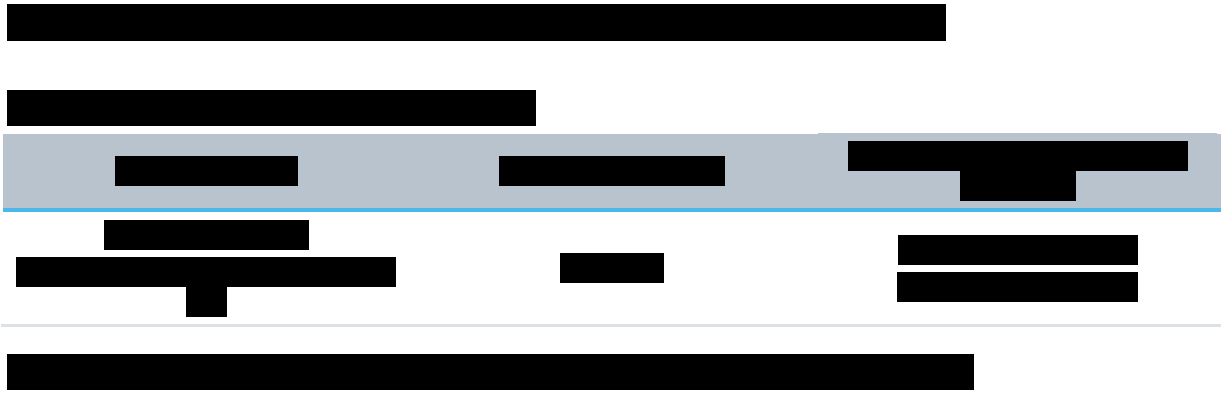
Koszt leku Hizentra

[Redacted text block]

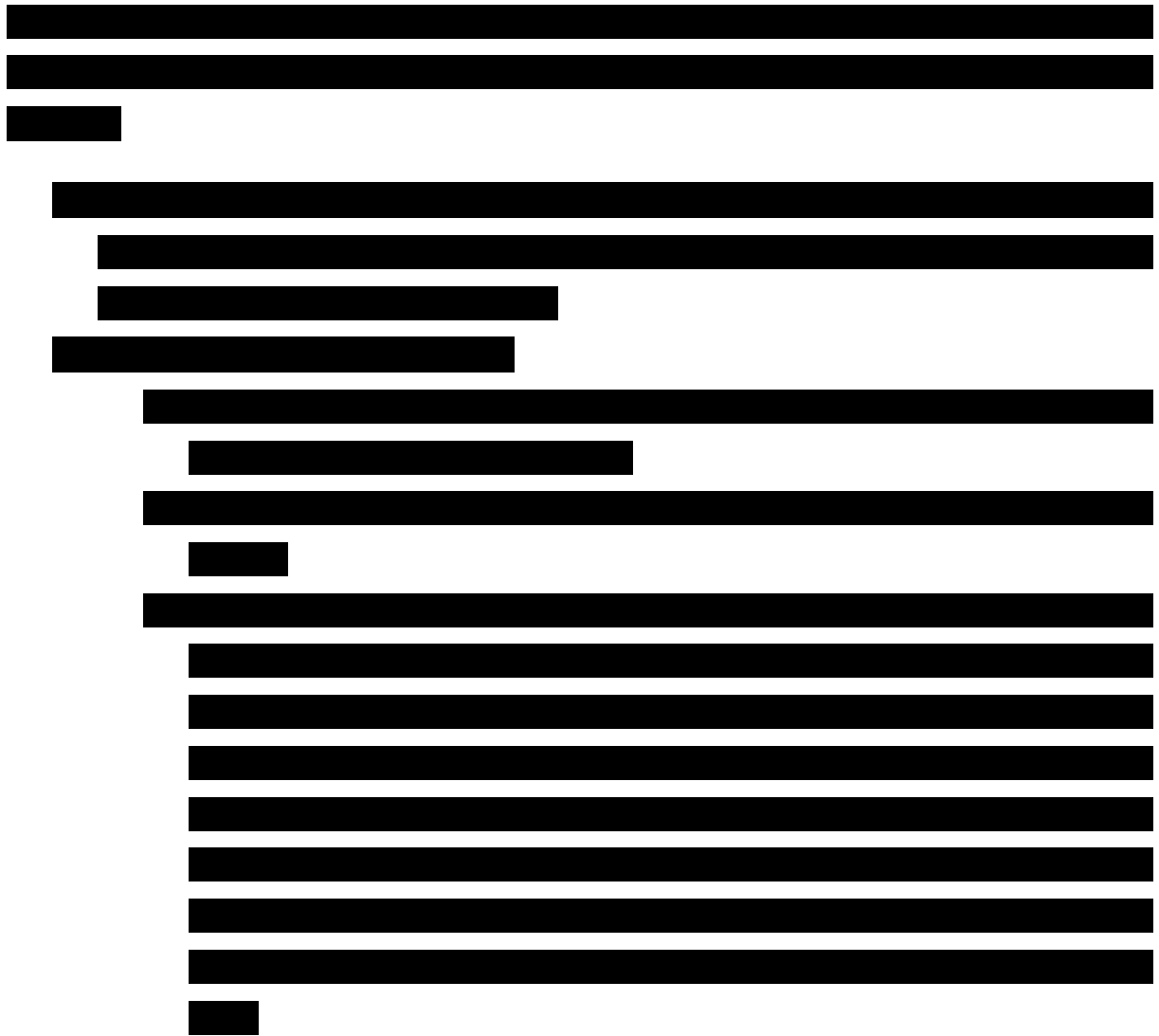
[Redacted text block]

Koszt podania i monitorowania przebiegu leczenia lekiem Hizentra

[Redacted text block]

A table with redacted content, consisting of several rows of black bars of varying lengths and widths, obscuring the data.

Koszt podania i monitorowania przebiegu leczenia IVIg

A table with redacted content, consisting of multiple rows of black bars of varying lengths and widths, obscuring the data.

A large table area that has been almost entirely redacted with black bars. Only a few small black rectangular fragments are visible, suggesting the presence of a table with multiple columns and rows.

Podsumowanie kosztów leczenia IVIg w ramach programu lekowego

A table area that has been almost entirely redacted with black bars. Only a few small black rectangular fragments are visible, suggesting the presence of a table with multiple columns and rows.

5.1.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie nie został uwzględniony koszt leczenia działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia lekiem Hizentra oraz IVIg.

Porównanie bezpieczeństwa w badaniach oceniających SCIg (badanie z randomizacją *PATH*, badania bez randomizacji: *Cocito 2017*, *Cirillo 2018*) oraz terapię IVIg (badanie *ICE*) jest utrudnione, z uwagi na

sposób prezentacji danych. Analiza bezpieczeństwa w badaniu *ICE* została przedstawiona dla całej populacji chorych badania. Odnotowano tylko jeden punkt końcowy, który został przedstawiony wyłącznie dla grupy chorych z rozszerzonej fazy badania – zdarzenia niepożądane prowadzące do wykluczenia z badania. Wobec powyższego w ramach analizy klinicznej wykonano analizę pośrednią niniejszego punktu końcowego porównującą bezpieczeństwo IVIg z SClg. Wykazano, że częściej dochodziło do wykluczenia z badania z powodu AEs w grupie pacjentów otrzymujących immunoglobulinę podskórną w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoglobulinę dożylną, 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.

6 Podsumowanie danych wejściowych 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 2-5).

Tabela 9. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała chorych na CIDP (Rozdział 4.1)	72,96 kg	Masa ciała została zaczerpnięta z aneksu do analiz z zakresu stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych opracowanego przez AOTMiT (AOTMiT 2014)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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	108,16 zł	NFZ 75/2018



8.2 Analiza wrażliwości

Zestawienie założeń analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu BIA, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.

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

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Masa ciała chorych na CIDP	<p>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)</p> <p>(Rozdział 4.1)</p>	<p>Niższa 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) (<i>Badanie PATH</i>) (Rozdział 4.14.1, Rozdział 13.7.1)</p> <p>Wyższa 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. (<i>Badanie PATH</i>) (Rozdział 4.14.1, Rozdział 13.7.1)</p>
[Redacted]	[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
[Redacted]	[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

- [Redacted]
- [Redacted]
- III. Minimalna liczebność populacji docelowej;
- IV. Maksymalna liczebność populacji docelowej;
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- VIII. Zmniejszona masa ciała chorych (*Badanie PATH*);
- IX. Zwiększona masa ciała chorych (*Badanie PATH*);

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości BIA z PPP.

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica kosztów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

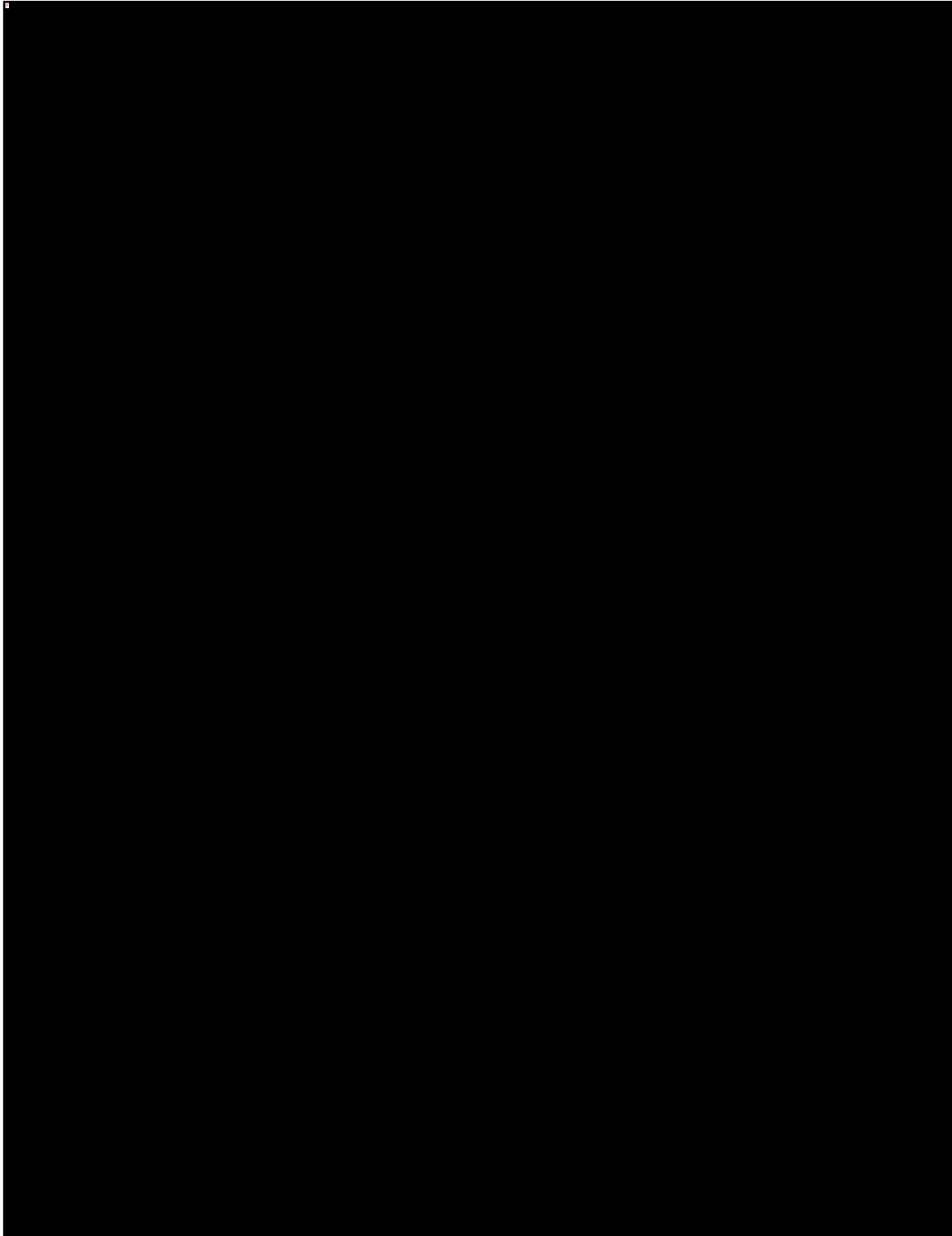
Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica kosztów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica kosztów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica kosztów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej.

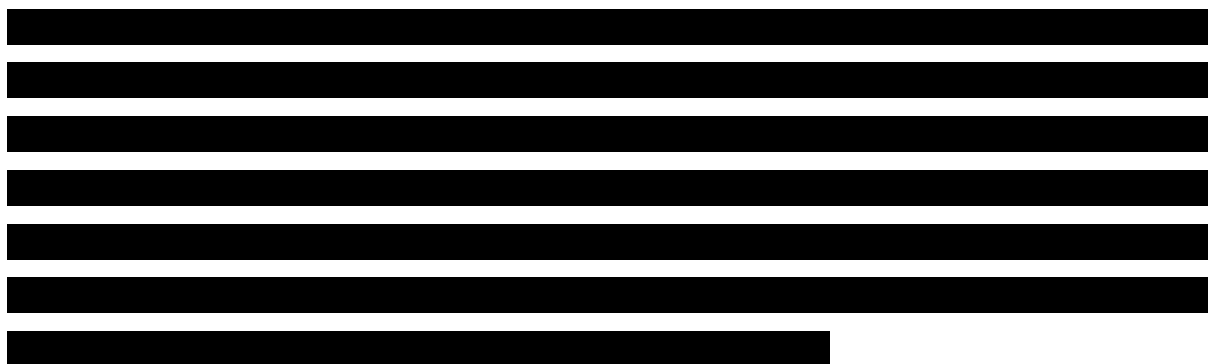
Wykres 1. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP/PPP+P.



Wariant minimalny analizy wrażliwości



Wariant maksymalny analizy wrażliwości



9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania leku Hizentra w postaci podskórnej we wskazaniu obejmującym leczenie chorych na CIDP w ramach programu lekowego nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmiany zasad diagnostyki, ponieważ będą one takie same jak w przypadku obecnie już refundowanych immunoglobulin.

10 Aspekty etyczne i społeczne

Sposób podania immunoglobulin (dożylny lub podskórny) ma wpływ na zróżnicowane właściwości farmakokinetyczne oraz różną dynamikę działania leku. Dożylnie podawanie Ig powoduje okresowe, gwałtowne zwiększenie stężenia immunoglobulin G wynikające z szybkiego przemieszczenia się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Następnie obserwuje się szybki

spadek stężenia Ig, który jest efektem wzmożonego katabolizmu immunoglobulin wynikającego ze zwolnionego przepływu powrotnego do przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Taki mechanizm działania doprowadza do dużych wahań stężeń immunoglobulin w organizmie. Spadek stężenia Ig może doprowadzać do cyklicznych fluktuacji związanych z leczeniem (z ang. *treatment-related fluctuations*) w zakresie niepełnosprawności oraz pojawiania się tzw. efektu wyczerpania dawki (z ang. *wear-off effect*) przed kolejnymi podaniami Ig (efekt końca dawki). Odmienny proces charakteryzuje farmakokinetykę immunoglobulin podawanych podskórnie, które są absorbowane w obręb tkanki podskórnej, a następnie stopniowo uwalniane zapewniając 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 (SCIg) może odpowiadać na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów cierpiących z powodu CIDP i częstszych nawrotów choroby, zapewniając stabilizację i redukcję objawów, a także długotrwałe utrzymanie tego efektu (Leussink 2016, Berger 2018).

Finansowanie leku Hizentra w postaci podskórnej ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki. Decyzja ta również nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 13).

Tabela 13. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Hizentra w leczeniu chorych na CIDP

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Tak
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie

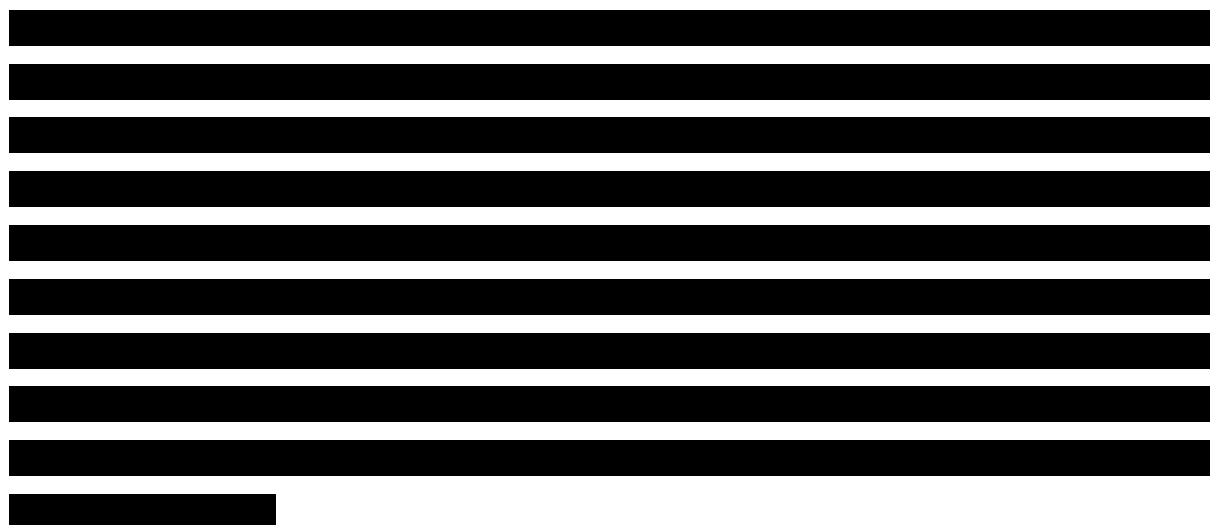
Kryterium	Ocena
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Wymagane będą zmiany w wykazie leków refundowanych
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

11 Dyskusja i ograniczenia

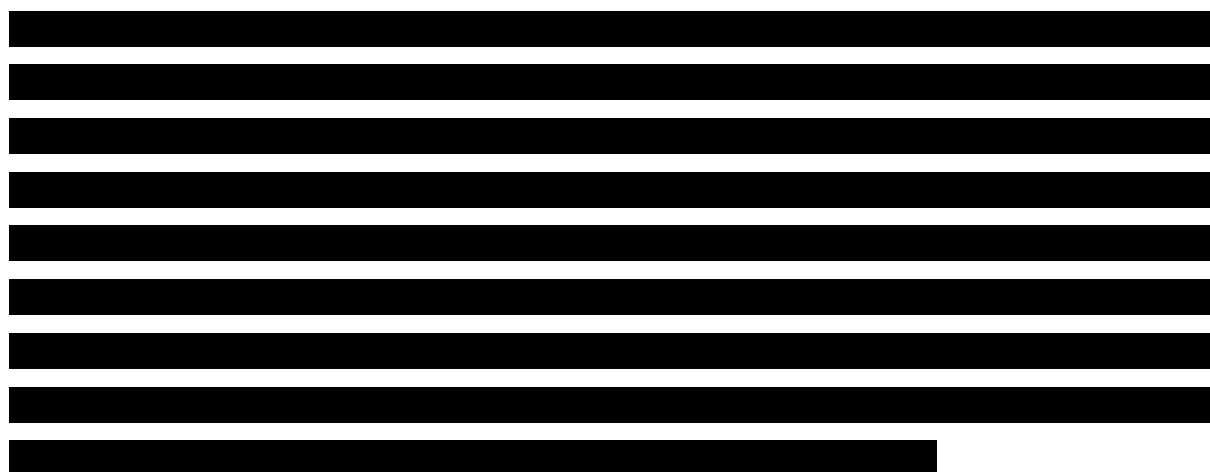
Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SCIg) (Hizentra) w leczeniu immunomodulacyjnym 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.

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 (Berger 2018). 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, a lek został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w kwietniu 2011 roku (EMA 2011). We wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentów z przewle-

klą zapalną demielinizacyjną polineuropatią, jako terapia podtrzymująca po leczeniu IVIg, Hizentra uzyskała pozytywną opinię 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 leczniczego Hizentra we wskazaniu do terapii podtrzymującej po IVIg u dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (*FDA Hizentra 2018*).



Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie rzeczywistych danych dotyczących liczby chorych na CIDP leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych oraz na podstawie charakterystyki populacji docelowej w badaniu klinicznym z randomizacją *PATH* (*van Schaik 2016, van Schaik 2018, AOTMiT 2014*). Liczebność populacji docelowej wyniesie w 2020 roku 177 chorych, w 2021 roku 176 chorych.



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;

- 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 analizy wrażliwości – nie zmieniło to wnioskania z analizy;

12 Wnioski końcowe

Propozycja wnioskodawcy zakłada refundację 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.

W scenariuszu nowym 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)”.

Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o podobnej biodostępności (profil farmakokinetyki), skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Hizentra w odniesieniu do komparatorów (IVIg).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Wydaje się, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna chorych na CIDP na terapię, które zapewnią stabilne stężenie leków w organizmie, redukując w ten sposób częstość nawrotów, uciążliwe objawy choroby oraz skutki uboczne wynikające z wahań stężenia Ig. Ponadto, 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.

13 Załączniki

13.1

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

13.2 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

13.3 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

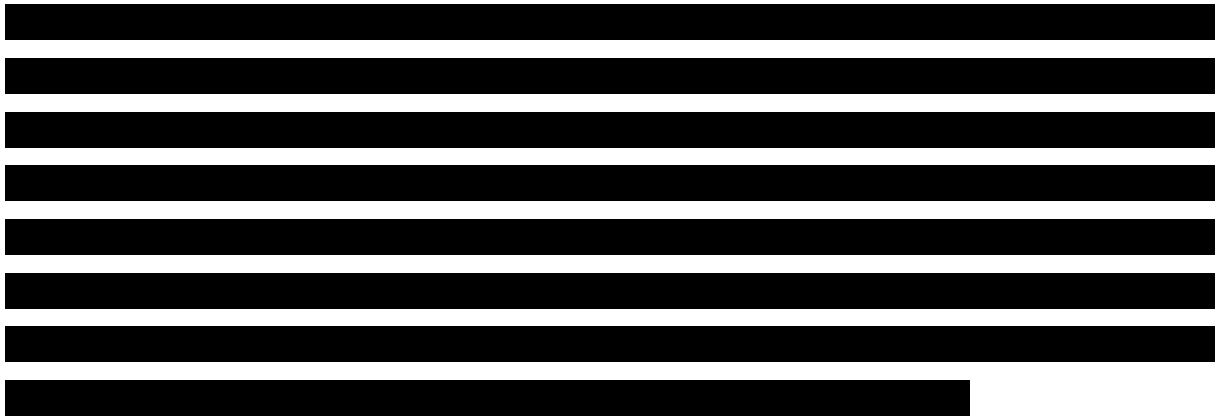
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I	II	III	IV	V
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I
I	I	I	I	I

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



13.4 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%
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%

EAN	Nazwa produktu	Liczba g w opak. [g]	Sprzedaż w 2018 roku			Koszt jedn. [zł/g]	Udział
			Opak.	Kwota [zł]	[g]*		
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%
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%

EAN	Nazwa produktu	Liczba g w opak. [g]	Sprzedaż w 2018 roku			Koszt jedn. [zł/g]	Udział
			Opak.	Kwota [zł]	[g]*		
	ml						
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%

13.5 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
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	40 000	0	0	0	0

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
	mg/ml, 1 fiol. po 400 ml					
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
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

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
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 IVlg					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
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 wstrzyki-	3 300	0	0	0	0

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
	wań, 165 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml					
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 SCIg					17 638 682	21 423 452

13.6 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%

13.7 Analiza wrażliwości – charakterystyka testowanych parametrów

13.7.1 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 4.1. W ramach analiz wrażliwości BIA 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.

13.7.2 Analiza kosztów

Parametrami mającymi wpływ na koszty leczenia CIDP, które charakteryzują się największą zmiennością są:

- Cena komparatorów;
- Schemat dawkowania IVIg;
- Zmiana wielkości dawki SCIg w czasie leczenia.

W związku z powyższym zostały one przetestowane w analizie wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Table Content]

13.7.3 Liczebność populacji docelowej

Ponieważ dane AOTMiT 2014 na podstawie których oszacowano liczebność populacji docelowej zawierały zakres zmienności w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne liczebności populacji docelowej:

[Redacted text]

Szczegółowy sposób oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 3.2

13.7.4 [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 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]

Wkład autorów w opracowanie raportu

Spis Tabel

.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie rzeczywistych danych z <i>AOTMiT 2014</i>	21
Tabela 4. Wskaźniki chorobowości CIDP w krajach europejskich.	22
Tabela 5. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.	23
Tabela 6. Liczba chorych na PNO leczonych za pomocą SCiG i IViG z uwzględnieniem wieku chorych w latach 2012-2014 (<i>Pac 2016</i>).	25
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano
zakładki.	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 14. Masa ciała chorych na CIDP.	35
Tabela 15. Dawkowanie IViG w leczeniu chorych na CIDP.	37
Tabela 16. Dawkowanie SCiG w leczeniu chorych na CIDP.	41
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano
zakładki.	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie
zdefiniowano zakładki.	
Tabela 23. Podsumowanie kosztów leczenia CIDP lekiem Hizentra oraz IViG w ramach programu lekowego.	50
Tabela 24. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.	51
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P).	54

Tabela 27. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.	55
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości BIA z PPP.....	59
Tabela 29. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Hizentra w leczeniu chorych na CIDP	65
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 33. Sprzedaż preparatów IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 – 01-12.2018 r. (NFZ DGL 2018).	77
Tabela 34. Sprzedaż preparatów IVIg i SCIg refundowanych w ramach programu lekowego B.17 - 09.2012-08.2014 r.(NFZ DGL 2018).....	79
Tabela 35. Sprzedaż leku Hizentra w 2018 r. (NFZ DGL 2018).	82
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Spis Wykresów

.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP/PPP+P.....	63

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: 17.09.2018 r.
- ChPL Octagam 10%** Charakterystyka Produktu leczniczego Octagam 10%
Dostęp on-line pod adresem:

- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22261>
Data ostatniego dostępu: 11.00.2018 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 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
- CMA's 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.
- GUS 2018** Główny Urząd Statystyczny w Polsce.
Dostęp on-line pod adresem: <http://stat.gov.pl/> 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
- 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.
- Laughlin 2009** Laughlin, R. S., Dyck, P. J., Melton, L. J., 3rd, Leibson, C., Ransom, J. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009; 73(1): 39-45.
- 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
- Lefter 2016** Lefter S., Hardiman O., Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*, 2017;88:1–10
- Leussink 2016** Leussink VI, Hartung HP, Kieseier BC, et al. Subcutaneous immunoglobulins in the treatment of chronic immune-mediated neuropathies. *The Adv Neurol Disord* 2016, Vol. 9(4) 336-343
- Lunn 1999** Lunn, M. P., Manji, H., Choudhary, P. P., Hughes, R. A., Thomas, P. K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(5): 677- 680.
- 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
- 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
- Mygland 2001** Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001, 8: 157±165.

- 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 20/02/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2015 r.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2015 r.
- MZ 24/06/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2014 r.
- MZ 25/10/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r.
- 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 12/2006** Zarządzenia Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 12/2006 zmieniające zarządzenie Nr 93/2005 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2005 r. w sprawie przyjęcia "Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne", zmienione zarządzeniem Nr 113/2005 z dnia 30 grudnia 2005 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- 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 55/2006** Zarządzenie Nr 55/2006 z dnia 25 sierpnia 2006 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia "Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne"
- 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 stronie internetowej <http://www.nfz.gov.pl>

- Nobile-Orazio 2012** Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S., Uncini A., Beghi E., Messina P., Antonini G., Fazio R., Gallia F., Schenone A., Francia A., Pareyson D., Santoro L., Tamburin S., Macchia R., Cavaetti G. Giannini F., Sabatelli M. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493–502
- Orphanet 2018** Orphanet Report Series. Rare Diseases collection. June 2018. List of rare diseases and synonyms.
- Pac 2016** Pac M., Bernatowska E., Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland. *Eur J Pediatr* (2016) 175:1099–1105
- Rajabally 2009** Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 39: 432–438, 2009
- Said 2013** Said G, Krarup C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 115 (3rd series). *Peripheral Nerve Disorders*. S.403-413
- Siemiński 2014** Siemiński M., Ossowska A., Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna. *Neuroedu.pl* 1/2014.
- UR NFZ 2016** Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
- UR NFZ 2017** Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
- 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
- Vanasse 2013** Vanasse M, Rossignol E, Hadad E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 112 (3rd series), *Pediatric Neurology Part II*. S. 1163-1169
- Yoon 2015** Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(4):153-159