



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Hizentra (immunoglobulina ludzka
normalna) we wskazaniu:

„Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.64.2019

Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców - nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności - nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AAAAI | American Academy of Allergy, Asthma & Immunology |
| AAN | American Academy of Neurology |
| AE | Analiza ekonomiczna |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | Analiza kliniczna |
| AQP4 | Akwaporyna 4 |
| AR | Analiza racjonalizacyjna |
| ASA | American Society for Apheresis |
| AWA | Analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | Analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All wales medicines strategy group |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | Przedział ufności (confidence interval) |
| CIDP | Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna |
| CMA | Analiza minimalizacji kosztów |
| DADS | Distal acquires demyelinating sensory |
| DGL | Departament gospodarki lekami nfz |
| DGN | Dolna granica normy |
| EAN | European Academy of Neurology |
| EFNS | Europejska federacja towarzystw neurologicznych |
| EFTA | Europejskie stowarzyszenie wolnego handlu (european free trade association) |
| EMA | Europejska agencja leków (european medicines agency) |
| EMG | Elektromiografia |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| GGN | Górna granica normy |
| GUS | Główny urząd statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | Iloraz hazardu (hazard ratio) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| IgA/IgG/IgM | Immunoglobulina typu A/G/M |
| IKS | Izokinetyczna siła mięśniowa |
| INCAT | Skala oceny niepełnosprawności (z ang. Inflammatory neuropathy cause and treatment) |
| IQR | Przedział międzykwartylowy (interquartile range) |
| I-RODS | Skala oceniająca aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym (z ang. Inflammatory neuropathy-rasch-built overall disability scale) |

| | |
|---|---|
| IVIg | Immunoglobulina podawana dożylnie |
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (dz.u. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. Zm.) |
| LQI | Skala Life Quality Index |
| m.c. | Masa ciała |
| MADSAM | Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor |
| MG | Miastenia |
| MMN | Wielogniskowa neuropatia ruchowa |
| MRC | Skala oceny siły mięśniowej (z ang. Medical research scale) |
| mRS | Skala oceny sprawności (Modified Rankin Scale) |
| MZ | Ministerstwo zdrowia |
| nd | Nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy fundusz zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIS | Neurological impairment scale |
| NMDA | Receptor NMDA (ang. N-methyl-D-aspartate, kwas N-metylo-D-asparaginowy) |
| NMO | Choroba Devica |
| NYHA | Skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego |
| ODSS | Skala oceny ogólnej niepełnosprawności (z ang. Overall disability sum score) |
| ONLS | Skala oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią (z ang. Overall neuropathy limitations scale) |
| PKB | Produkt krajowy brutto |
| PL | Program lekowy |
| PLC | Placebo |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. Z 2012 r., poz. 388) |
| RR | Ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| SCIg | Immunoglobulina podawana podskórnice |
| SD | Odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SMC | Scottish medicine consortium |
| SMPT | System monitorowania programów terapeutycznych |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TPE | Terapia plazmaferezą |
| TSH | Hormon tyreotropowy (thyroid-stimulating hormone) |
| UE | Unia europejska |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dz. U. Z 2019 r., poz. 784 z późn. Zm.) |

| | |
|-------------------------------|--|
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dz.u. 2019 poz. 1373, z późn. Zm.) |
| WHO | Światowa organizacja zdrowia (world health organization) |
| Wnioskodawca | Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 15 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 15 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 15 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 18 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 18 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 20 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 20 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 20 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 24 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 25 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 27 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 28 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 28 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 29 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 29 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 34 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 35 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 36 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 36 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 36 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 39 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 41 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 41 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 41 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 42 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 44 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 44 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 44 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 44 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 45 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 45 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 46 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 46 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 47 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 48 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 48 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 48 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 49 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 49 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 51 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 51 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 51 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 52 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 52 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 53 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 54 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 54 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 55 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 55 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 57 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 58 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 59 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 60 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 64 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 67 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 69 |
| 14. | Źródła..... | 70 |
| 15. | Załączniki..... | 72 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.11.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.857.2019.14.RB,
PLR.4600.858.2019.14.RB,
PLR.4600.859.2019.14.RB,
PLR.4600.860.2019.14.RB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380;
 - Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657;
 - Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541;
 - Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Hizentra, immunoglobulina ludzka normalna, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml - [redacted];
- Hizentra, immunoglobulina ludzka normalna, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml - [redacted];
- Hizentra, immunoglobulina ludzka normalna, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml - [redacted];
- Hizentra, immunoglobulina ludzka normalna, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml - [redacted];

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

CSL Behring GmbH
Niemcy, 35041, Marburg,
Emil-von-Behring Strasse, 76,

Wnioskodawca

CSL Behring GmbH

Niemcy, 35041, Marburg,

Emil-von-Behring Strasse, 76,

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLR.4600.857.2019.14.RB, PLR.4600.858.2019.14.RB, PLR.4600.859.2019.14.RB, PLR.4600.860.2019.14.RB (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380;
- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657;
- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541;
- Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SCIg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.12.2019 r., znak OT.4331.64.2019.DG.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.12.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED], 2019;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED], 2019;
- Analiza ekonomiczna dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED] 2019;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED] 2019;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572, |
| Kod ATC | J06BA01 |
| Substancja czynna | immunoglobulina ludzka normalna |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii |
| Dawkowanie | <p><u>Dorośli:</u> Leczenie produktem Hizentra rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg. Zalecana dawka podskórna wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień, podawana w 1 lub 2 sesjach przez 1 lub 2 kolejne dni. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIg (obliczaną jako dawka tygodniowa). Przykład: dawka IVIg 1g/kg mc. podawana co 3 tygodnie może być zamieniona na dawkę 0,33 g/kg mc. produktu Hizentra podawaną raz na tydzień. Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą ilość razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa produktu Hizentra powinna być podwojona.</p> <p>Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalenia odpowiedniej dawki. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień. Leczenie podtrzymujące produktem Hizentra nie było badane przez okres dłuższy niż 18 miesięcy. Indywidualny czas trwania jakiegokolwiek leczenia dłuższego niż 18 miesięcy powinien być oparty o odpowiedź pacjenta i wykazaną potrzebę kontynuowania leczenia.</p> <p><u>Dzieci i osoby w podeszłym wieku:</u> Dawkowanie u dzieci (0-18 lat) i osób w podeszłym wieku (65+ lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie we wszystkich wskazaniach jest zależne od masy ciała i dostosowywane do wyniku klinicznego we wskazaniach terapii zastępczej.</p> |
| Droga podania | Wstrzyknięcia podskórne |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Mechanizm działania we wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulacyjne.</p> <p>Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Jej rozkład podklas immunoglobuliny G jest zbliżony do tego występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.</p> |

Źródło: ChPL Hizentra

Skróty: IVIg - immunoglobulina podawana dożylnie, SCIg - immunoglobulina podawana podskórnie

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 14 kwietnia 2011 r., EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p><u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotnych zespołów niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał. Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których profilaktyka antybiotykowa okazała się nieskuteczna lub jest przeciwwskazana. Hipogammaglobulinemii i i nawracających zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM). Hipogammaglobulinemii u pacjentów z przed i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). <p><u>Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg. |
| Status leku sierocego | Tak |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego. |

Źródło: ChPL Hizentra

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hizentra nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

W 2014 roku, w ramach programu lekowego leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, oceniane były immunoglobuliny podawane dożylnie (leki: IgVena, Kiovig, Privigen oraz Sandoglobulin). Leki te otrzymały wtedy pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTM. W uzasadnieniu podkreślano, że dostępne wyniki badań uzasadniają stosowanie tych leków we wskazaniach objętych wnioskowanym programem lekowym oraz iż *"można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego"*. Również odnalezione rekomendacje międzynarodowych towarzystw zalecały stosowanie wnioskowanych technologii.

Dodatkowo odnaleziono opinię Rady Przejrzystości z 2012 roku, której autorzy uznali za zasadne utworzenie osobnej grupy limitowej dla immunoglobulin podawanych podskórnym w ramach leczenia substytucyjnego pierwotnych niedoborów odporności u dzieci. W uzasadnieniu opinii podkreślono, że *"stosowanie terapii podskórnymi preparatami immunoglobulin otworzyło nowe możliwości terapeutyczne, u niektórych pacjentów stanowi jedyną możliwą drogę podania tego preparatu"* oraz *"wpłynęło na poprawę jakości ich życia"*. W opinii wskazano również, że skuteczność immunoglobulin podawanych podskórnym i dożylnym była porównywalna w ocenianym wskazaniu.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego wskazania

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|
| <p>Rekomendacja nr 242/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa AOTM</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; • IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; • IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml,; <p>w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawane jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 334/2014, 335/2014, 336/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu powinno zostać rozpatrzone opcja braku efektu terapii tymi produktami leczniczymi. Zgodnie z niektórymi rekomendacjami leczenie immunoglobulinami powinno być ograniczone do konkretnej linii leczenia określonej jako kryterium włączenia.</p> <p>Rada zwraca również uwagę, iż podawanie produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką wiąże się ze znaczącym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych ,co potwierdziło FDA 2013 i EMA 2013. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do terapii i jej monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Włączenie do leczenia immunoglobulin w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, umożliwi rozszerzenie opcji terapeutycznych dla chorych z chorobami neurologicznymi o podłożu autoimmunologicznym szczególnie gdy i tak możliwości lecznicze są bardzo ograniczone. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. W ramach terapii złożonych, w przypadkach wskazań do stosowania kortykosteroidów, istnieje ważna ze względu na objawy uboczne możliwość zmniejszenia ich dawek, dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin.</p> <p>Taka opcja terapeutyczna jest zgodna z rekomendacjami towarzystw naukowych jak ANN 2012, EFNS/PNS 2010, ABN 2005 a także stanowiskiem polskiej grupy ekspertów dotyczącym stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011). Dostępne dowody naukowe wskazują jednoznacznie na istotną wartość immunoglobulin podawanych w chorobach neurologicznych określonych ww. kodami ICD-10 co znalazło także odbicie w pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych (HAS 2006 i 2013, CADTH 2009).</p> <p>Z analizy ekonomicznej wpływu na budżet wynika, iż finansowanie przetoczeń immunoglobulin w ramach programu lekowego zamiast leczenia szpitalnego przyniesie wymierne oszczędności dla płatnika publicznego.</p> |

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|
| <p>Rekomendacja nr 222/2014, 223/2014 i 224/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml; • Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; • Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml; • Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml; • Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml; • Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik; • Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; • Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml; • Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml; • Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml; • Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml,; • Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g; <p>w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.</p> <p>Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaj jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 290/2014, 285/2014, 278/2014 z dnia 6 października 2014 r</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, kod EAN 5909990725823, Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990425143, Sandoglobulin P (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0 (immunoglobulinum humanum w postaciach do podawania dożylnego) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Cena leku powinna odpowiadać cenie najtańszych immunoglobulin znajdujących się w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Rada rekomenduje konieczność sprecyzowania kryteriów ewentualnego zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.</p> <p>Rada sugeruje zasadność rozszerzenia wskazań o włączenie do programu o kod ICD-10: G61.8</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym, na podstawie wyników badań naukowych wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), nie kwestionuje się zasadności stosowania w ich przebiegu przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia. Przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznaj jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych.</p> <p>Z uwagi na różnorodność wielkości pojedynczych dawek w dostępnych w ramach grupy limitowej opakowaniach ocenianych immunoglobulin, istnieje możliwość doboru opakowania o optymalnej ilości preparatu z punktu widzenia wskazania klinicznego i przewidywanego w programie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała chorego, grupy wiekowej, indywidualnego dla każdego wskazania czasu stosowania leku.</p> <p>Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile takie są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego. Warto także zwrócić uwagę, że nawet poszczególne serie leku w obrębie tego samego kodu EAN mogą się pod tym względem nieznacznie różnić, co wynika z technologii pozyskiwania ludzkich immunoglobulin.</p> |

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

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|--|
| Proponowana cena zbytu netto | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml - ██████████; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml - ██████████; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml - ██████████; Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml - ██████████ |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Brak |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| | |
|--|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z następującymi rozpoznaniem:</p> <p>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIPD):</p> <p>1) potwierdzona:</p> <p>a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów,</p> <p>b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> <p>2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</p> <p>1.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN):</p> <p>1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów;</p> <p>2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej.</p> <p>1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:</p> <p>1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;</p> <p>2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);</p> <p>3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;</p> <p>5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;</p> <p>6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;</p> <p>7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży.</p> <p>1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:</p> <p>1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych;</p> <p>2) badanie neurofizjologiczne;</p> <p>3) rezonans magnetyczny;</p> <p>4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</p> <p>1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.</p> <p>1.6. Zespół Guillain-Barre w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:</p> <p>1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;</p> <p>2) narastający niedowład mięśni twarzy;</p> <p>3) dyzartia;</p> <p>4) dysfagia;</p> <p>5) zaburzenia oddechowe.</p> <p>1.7. Choroba Devica (NMO):</p> <p>1) potwierdzona wykonaniem:</p> <p>a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego,</p> <p>b) badania potencjałów wzrokowych,</p> <p>c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4),</p> <p>d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego</p> <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> <p>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym:</p> <p>1) potwierdzone wykonaniem:</p> <p>a) rezonansu magnetycznego mózgu,</p> <p>b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego,</p> <p>c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym</p> <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> |
| Określenie czasu leczenia w programie | Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu. |
| Kryteria wyłączenia z programu | <p>1) nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu, lub</p> <p>2) nieskuteczność leczenia definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia.</p> <p>W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.</p> |
| Dawkowanie | <p>1. Dawkowanie:</p> <p>1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce całkowitej 1-2 g/kg mc. we wlewie i.v. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg mc. - 2,0 g/kg mc. na cykl, podanej w ciągu 1-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP i miopatii zapalnych dawkowanie ustala się indywidualnie.</p> <p>2. Dawkowanie immunoglobuliny podskórnej, posiadającej zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożyłnej. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg m.c. na tydzień. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką immunoglobuliny dożyłnej (obliczaną jako dawka tygodniowa).</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą ilość razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa powinna być podwojona.</p> <p>Może być konieczne dostosowania dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g/kg m.c. na tydzień.</p> <p>Immunoglobulina podskórna wydawana jest do domu przez placówki realizujące program lekowy. Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu:</p> <p>a) pacjent odbywa minimum dwie wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku</p> <p>b) wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie podawania immunoglobuliny podskórnej - samodzielnego lub przez opiekuna.</p> <p>c) pacjent lub opiekun pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</p> <p>d) pacjent otrzymuje immunoglobulinę podskórną wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury w ośrodku prowadzącym terapię danego pacjenta.</p> <p>e) immunoglobulina może być wydana dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy.</p> |
| <p>Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA; 5) proteinogram; 6) EMG; 7) rezonans magnetyczny; 8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 11) wzrokowe potencjały wywołane; 12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA; 13) konsultacja ginekologiczna u kobiet; 14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p> |
| <p>Monitorowanie leczenia</p> | <p>2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 5) proteinogram; 6) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA; 7) koagulogram z oznaczeniem D-dimerów. <p>Lekarz na podstawie otrzymanych wyników ustala, czy nie ma przeciwwskazań do podania immunoglobulin. Stwierdzenie niedoboru IgA nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania, wymaga natomiast większego nadzoru.</p> <p>2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, oraz 5) inne indywidualnie ustalone przez lekarza. |
| <p>Monitorowanie programu</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; |

| | |
|--|--|
| | 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
|--|--|

Skróty: CIDP - przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, MMN - wieloogniskowa neuropatia ruchowa, EMG - elektromiografia, MG - mistenia, NMO - choroba Devica, AQP4 - akwaporyna 4, IgA/IgG/IgM - immunoglobulina typu A/G/M, NMDA - receptor NMDA (ang.: N-methyl-D-aspartate, kwas N-metylo-D-asparaginowy), SMPT - system monitorowania programów terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zarejestrowane wskazanie leku Hizentra obejmuje:

- leczenie pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.

Wnioskowany program lekowy obejmuje również leczenie pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową, miastenią, miopatiami zapalnymi, zespołem Guillaina-Barre'a, chorobą Devica, zespołami paranowotworowymi oraz zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Wskazanie te nie są wskazaniami zarejestrowanymi dla leku Hizentra.

Obecnie lek Hizentra jest refundowany w ramach programów lekowych leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (B.17) oraz u dorosłych (B.62). Ceny leku Hizentra wg aktualnego Obwieszczenia MZ (z 20 grudnia 2019 roku) są tożsame z cenami wnioskowanymi.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Hizentra, będzie on dostępny dla świadczeniobiorców bezpłatnie w ramach programu lekowego „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)”. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Produkt leczniczy Hizentra znajduje się aktualnie w wykazie leków refundowanych w grupie limitowej „1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum”. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych leku Hizentra nie wpłynie na zmianę kwalifikacji tego leku do grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych.

Etiologia i patogenez

Etiologia CIDP nie została do końca wyjaśniona. Przedstawiane w piśmiennictwie hipotezy mówią o stopniowym, postępującym z wiekiem zanikiem tolerancji immunologicznej na białka mieliny. Sugeruje się również związek pomiędzy rozwojem CIDP a występowaniem infekcji stymulującej odpowiedź układu immunologicznego, analogicznie jak w zespole Guillain-Barré, która poprzez aktywację limfocytów T, makrofagów oraz produkcję autoprzeciwciał doprowadza do ogniskowej destrukcji osłonki mielinowej.

Wystąpienie objawów może być poprzedzone zakażeniem lub szczepieniem. Bywa pierwszym objawem zakażenia HIV (u chorych z grupy dużego ryzyka należy wykonać odpowiednie testy serologiczne). U ok. 10% chorych występują choroby układowe, najczęściej nowotwory złośliwe, choroby tkanki łącznej, zapalenie wątroby, nadczynność tarczycy, cukrzyca.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie CIDP stawiane jest na podstawie obrazu powolnego narastania niedowładu wiotkiego z postępującym zniesieniem odruchów, podwyższonym stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, oraz stwierdzanych w badaniach neurofizjologicznych: bloku przewodzenia, zwolnieniu prędkości przewodzenia impulsów i wydłużeniu fali latencji F.

W 2010 roku grupa robocza Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS) opracowała kryteria diagnostyczne rozpoznania CIDP, które przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 6. kryteria diagnostyczne EFNS dla CIDP

| Kryteria elektrodiagnostyczne CIDP | |
|------------------------------------|--|
| Rozpoznanie pewne | Przynajmniej <u>jedno</u> kryterium z poniższych: 1. wydłużenie latencji końcowej we włóknach ruchowych $\geq 50\%$ powyżej GGN stwierdzone w dwóch nerwach (z wyjątkiem zmian stwierdzanych w nerwie pośrodkowym spowodowanych cieśnią nadgarstka); 2. zwolnienie szybkości przewodzenia $\geq 30\%$ poniżej DGN w dwóch nerwach; 3. wydłużenie latencji fali F $\geq 30\%$ ponad GGN w dwóch nerwach ($\geq 50\%$, jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M przy stymulacji dystalnej wynosi $< 80\%$ DGN); 4. brak fali F w dwóch nerwach, jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi $\geq 20\%$ GGN przy stymulacji dystalnej oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej jednym nerwie; 5. częściowy blok przewodzenia: spadek amplitudy odpowiedzi M $\geq 50\%$ uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w stosunku do dystalnej (jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi $\geq 20\%$ DGN przy stymulacji dystalnej), stwierdzany w dwóch nerwach lub w jednym nerwie oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej 1 nerwie; 6. nieprawidłowa dyspersja czasowa ($> 30\%$ wydłużenia czasu trwania odpowiedzi M uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w stosunku do dystalnej) stwierdzana co najmniej w dwóch nerwach; 7. wydłużenie czasu trwania odpowiedzi M (określonej jako interwał od początku ujemnego wychylenia do powrotu ostatniego wychylenia do linii izoelektrycznej) przy stymulacji dystalnej, stwierdzone przynajmniej w jednym nerwie (nerw pośrodkowy $\geq 6,6$ ms, nerw łokciowy $\geq 6,7$ ms, nerw strzałkowy $\geq 7,6$ ms, nerw piszczelowy $\geq 8,8$ ms) oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacyjnych w ≥ 1 nerwie. |
| Rozpoznanie prawdopodobne | Spadek amplitudy odpowiedzi M $\geq 30\%$ uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w porównaniu z dystalną (z wyjątkiem nerwu piszczelowego), jeśli amplituda dystalnego ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi $\geq 20\%$ DGN, stwierdzone w dwóch nerwach lub w jednym nerwie oraz spełnienie co najmniej jednego z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej jednym nerwie. |
| Rozpoznanie możliwe | Kryteria demielinizacyjne przedstawione w „rozpoznaniu pewnym”, ale stwierdzone w jednym nerwie. |
| Kryteria kliniczne CIDP | |
| Typowe CIDP | Przewlekłe, postępujące, stopniowe lub nawracające osłabienie i zaburzenie czucia proksymalne lub dystalne, rozwijające się przez co najmniej 2 miesiące, możliwe zajęcie nerwów czaszkowych. Brak lub osłabienie odruchów ścięgniastych we wszystkich kończynach. |
| Atypowe CIDP | Jedno z poniższych (inne niż dla typowego CIDP, odruchy ścięgniaste mogą być prawidłowe w niezajętych kończynach): przeważające osłabienie dystalnych części kończyn (DADS); asymetryczne zajęcie nerwów (MADSAM); zespół Lewis-Sumnera; ogniskowe zajęcie nerwów (np. zajęcie splotów ramiennego lub łędźwiowego lub jednego lub kilku obwodowych nerwów górnej kończyny); wybiórcze zajęcie nerwów ruchowych (<i>pure motor</i>) lub CIDP z dominującą komponentą czuciową (<i>pure sensory</i>). |
| Kryteria wykluczające | Błonica, borelioza, leki powodujące neuropatię, wrodzona neuropatia demielinizacyjna, obecność zaburzeń zwieraczy, wielogniskowa neuropatia ruchowa, obecność przeciwciał skierowanych przeciwko glkoproteinom mieliny; i inne. |

Skróty: GGN - górna granica normy, DGN - dolna granica normy, DADS - z ang. Distal Acquires Demyelinating Sensory, MADSAM - z ang. Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor

Według proponowanego we wniosku programu lekowego w ramach leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń, spełniający następujące kryteria:

1. Choroba CIDP potwierdzona:
 - Badaniem EMG (wymóg neurografii), co najmniej 4 nerwów,
 - Badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego
2. Przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania .

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowłady kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechowe. W EMG stwierdza się zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji, brak fali F. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u 95% chorych zwiększone jest stężenie białka.

Choroba może mieć przebieg postępujący, zwalniający z zaostrzeniami lub nawrotowy. Rokowanie jest dobre, u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

CIDP jest zaliczana do chorób rzadkich (Orphanet 2018). Rozpowszechnienie CIDP szacuje się na 1-5 przypadków na 100 000 mieszkańców u osób w różnym wieku (szacunki różnią się w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania choroby - starsze kryteria mogą prowadzić do niedoszacowania rozpowszechnienia CIDP), z czego ok. 10% chorych stanowią dzieci. Choroba może być poprzedzona infekcją lub szczepieniem. CIDP może wystąpić u kobiet w ciąży z nasileniem objawów w trzecim trymestrze i tuż po porodzie. Częstość choroby u dzieci ocenia się na 1 na 300 000 (bardzo rzadko u niemowląt). Zarówno objawy, jak i przebieg są podobne do występujących u dorosłych.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie w CIDP ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie – poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Podjęcie leczenia wymaga przeciwstawienia płynących z niego korzyści ewentualnym objawom niepożądanym, a także, niestety, rozważenia kosztów planowanego leczenia. Stosuje się steroidy, immunoglobuliny oraz terapię plazmaferezą.

W przypadku podawania steroidów leczenie zaczyna się od dawki 1 mg/kg mc./dobę stosowanej przez wiele tygodni, a następnie – po uzyskaniu poprawy – dawkę zmniejsza się na przykład o 5 mg, co tydzień. Leczenie może spowodować objawy niepożądane, zwłaszcza przy jego długim czasie trwania.

Inne leki stosowane w leczeniu CIDP to cyklofosfamid, cyklosporyna, interferon alfa 2a, przeszczepy komórek macierzystych. Plazmaferezę stosuje się u chorych zagrożonych unieruchomieniem lub niewydolnością oddechową (występuje w CIDP rzadko). Jak się obecnie uważa, podawanie immunoglobulin, stanowi najkorzystniejszy sposób leczenia, ale – z uwagi na konieczność powtarzania wlewni – ograniczony wysokimi kosztami i praktycznie zarezerwowany dla przypadków opornych na inne leki. Niezależnie od stosowania leków wpływających na przyczyny choroby często konieczne jest leczenie towarzyszącego bólu i prowadzenie rehabilitacji chorych.

Źródła: AWA nr AOTM-RK-4351-8-10/2014, Drac 2009, Siemiński 2013.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg danych NFZ w latach 2016-2018 do programu lekowego leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych B.67 było zakwalifikowanych 3 465-4 637 pacjentów rocznie, w tym 313-367 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G61.8 (inne polineuropatie zapalne) i 2 165-3 098 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G62.8 (inne określone polineuropatie). Zgodnie z APD Hizentra CIDP klasyfikowane jest zarówno pod jednym jak i drugim kodem. Spośród pacjentów z powyższymi rozpoznaniem w kolejnych latach odpowiednio 484, 611 i 616 osób otrzymało immunoglobuliny ludzkie.

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję oszacowali obecną liczbą chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię w Polsce na ok. 370 - 1260 osób, w tym ok. 40 - 90 chorych poniżej 18 roku życia. Wg ekspertów liczba nowych zachorowań to ok. 90 - 170 rocznie wśród chorych dorosłych i ok. 4 przypadki rocznie wśród populacji pediatrycznej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Strony internetowe instytutów i neurologicznych towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, The American Academy of Neurology, The American Neurological Association, European Academy of Neurology;
- Wyszukiwarka Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.01.2020 r. i ograniczono do publikacji, które ukazały się w ostatnich 10-ciu latach. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczne grupy polskich ekspertów Stępień 2011, 3 amerykańskie rekomendacje kliniczne: AAAAI 2017, ASA 2016, AAN 2012 oraz 1 rekomendacje europejskie EFNS/PNS 2010.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają immunoglobulin w podaniu podskórnym (SCIg) jako opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Jedynie w wytycznych grupy polskich ekspertów zaznaczano, że *"pewne nadzieje budzi możliwość podskórnego stosowania immunoglobulin w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN)"*, czyli wskazaniu innym niż oceniane, a autorzy wytycznych AAAAI 2017 wspominają o SCiG jako alternatywy dla IViG w chorobach autoimmunologicznych, zapalnych oraz nerwowo-mięśniowych.

Jako pierwszą linię leczenia pacjentów z CIDP zaleca się stosowanie przede wszystkim immunoglobulin w podaniu dożylnym (IVIg), kortykosteroidy lub terapię plazmaferezą. Odnalezione wytyczne wskazują na podobną skuteczność tych terapii, jednakże leczenie IViG związane jest z wyższą jakością życia (AAAAI 2019). Dodatkowo w wytycznych EFNS/PNS 2010 zwrócono uwagę na gorszą tolerancję terapii plazmaferezą. W przypadku braku skuteczności ww. terapii kolejną linią leczenia są leki immunosupresyjne i immunomodulacyjne (rytuksymab, cyklosporynę, interferon, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | |
|--|---|---|---|---|--|---|---|
| Wytyczne polskie | | | | | | | |
| <p>Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego 2011 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia chorób układu nerwowego immunoglobulinami dożylnymi. Wytyczne nie wymieniają SCiG jako opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP).</p> <p>Wyniki dotychczas opublikowanych badań z randomizacją dowodzą, że chorzy leczeni IViG uzyskują znaczną poprawę sprawności ruchowej w ciągu 2-6 tyg. (I). W dwóch badaniach wykazano, że skuteczność IViG jest porównywalna z terapią plazmaferezą (TPE) i leczeniem kortykosteroidami (prednizonem). Korzystne efekty przynosi również leczenie lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Leczenie IViG zalecane jest w postaci ruchowej umiarkowanej i ciężkiej CIDP [B] (w innych postaciach zalecane jest stosowanie równoległe TPE z kortykosteroidami). Dawka immunoglobulin i czas ich podawania nie zostały ustalone. Dodatkowo pewne nadzieje budzi możliwość podskórnego stosowania immunoglobulin w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="432 1731 1444 1951"> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 1731 512 1821">A</td> <td data-bbox="512 1731 1444 1821"><i>Postępowanie skuteczne, nieskuteczne, szkodliwe – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej 2 przekonujących i spójnych pod względem wyników badań klasy II.</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1821 512 1888">B</td> <td data-bbox="512 1821 1444 1888"><i>Postępowanie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 1 przekonującego badania klasy II lub silnych dowodów klasy III.</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1888 512 1951">C</td> <td data-bbox="512 1888 1444 1951"><i>Postępowanie może być skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 2 przekonujących badań klasy III.</i></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> | A | <i>Postępowanie skuteczne, nieskuteczne, szkodliwe – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej 2 przekonujących i spójnych pod względem wyników badań klasy II.</i> | B | <i>Postępowanie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 1 przekonującego badania klasy II lub silnych dowodów klasy III.</i> | C | <i>Postępowanie może być skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 2 przekonujących badań klasy III.</i> |
| A | <i>Postępowanie skuteczne, nieskuteczne, szkodliwe – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej 2 przekonujących i spójnych pod względem wyników badań klasy II.</i> | | | | | | |
| B | <i>Postępowanie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 1 przekonującego badania klasy II lub silnych dowodów klasy III.</i> | | | | | | |
| C | <i>Postępowanie może być skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 2 przekonujących badań klasy III.</i> | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|----|--|-----|---|----|---|----|--------------|----|---|----|--|-----|---|-----|--|-----|---|----|---|
| Wytyczne polskie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="432 297 512 674" style="text-align: center;">I</td> <td data-bbox="512 297 1455 674"> <p>Mające wystarczającą moc statystyczną prospektywne badania z randomizacją i z grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub mające wystarczającą moc statystyczną przeglądy badań prospektywnych z randomizacją i z grupą kontrolną obejmujące odpowiednie populacje, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Wymagane są następujące parametry:</p> <p>a) ukrycie sposobu randomizacji,</p> <p>b) jednoznaczne określenie pierwszorzędowych punktów końcowych,</p> <p>c) jednoznaczne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia,</p> <p>d) uwzględnianie w analizach liczby chorych rezygnujących z udziału w badaniu oraz przechodzących z jednej grupy do drugiej; liczba ta powinna być na tyle mała, żeby nie powodowała zakłóceń,</p> <p>e) grupy badane są porównywalne pod względem istotnych danych wyjściowych, które są podane do wiadomości; w przypadku różnic dokonywana jest odpowiednia korekta statystyczna.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 674 512 786" style="text-align: center;">II</td> <td data-bbox="512 674 1455 786"> <p>Prospektywne badania kohortowe z dobraną grupą kontrolną oparte na reprezentatywnej populacji; ocena wyników leczenia bez znajomości przypisania do grupy według kryteriów a-e wymienionych powyżej dla badań z randomizacją; badanie z randomizacją oparte na reprezentatywnej populacji, w którym jeden z punktów a-e nie jest spełniony.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 786 512 898" style="text-align: center;">III</td> <td data-bbox="512 786 1455 898"> <p>Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym badania z zastosowaniem dobrze określonej historycznej grupy kontrolnej albo badania, w których osoby badane stanowią grupę kontrolną) przeprowadzone na reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników leczenia jest niezależna od zastosowanej metody terapeutycznej.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 898 512 969" style="text-align: center;">IV</td> <td data-bbox="512 898 1455 969"> <p>Dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta</p> </td> </tr> </table> | I | <p>Mające wystarczającą moc statystyczną prospektywne badania z randomizacją i z grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub mające wystarczającą moc statystyczną przeglądy badań prospektywnych z randomizacją i z grupą kontrolną obejmujące odpowiednie populacje, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Wymagane są następujące parametry:</p> <p>a) ukrycie sposobu randomizacji,</p> <p>b) jednoznaczne określenie pierwszorzędowych punktów końcowych,</p> <p>c) jednoznaczne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia,</p> <p>d) uwzględnianie w analizach liczby chorych rezygnujących z udziału w badaniu oraz przechodzących z jednej grupy do drugiej; liczba ta powinna być na tyle mała, żeby nie powodowała zakłóceń,</p> <p>e) grupy badane są porównywalne pod względem istotnych danych wyjściowych, które są podane do wiadomości; w przypadku różnic dokonywana jest odpowiednia korekta statystyczna.</p> | II | <p>Prospektywne badania kohortowe z dobraną grupą kontrolną oparte na reprezentatywnej populacji; ocena wyników leczenia bez znajomości przypisania do grupy według kryteriów a-e wymienionych powyżej dla badań z randomizacją; badanie z randomizacją oparte na reprezentatywnej populacji, w którym jeden z punktów a-e nie jest spełniony.</p> | III | <p>Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym badania z zastosowaniem dobrze określonej historycznej grupy kontrolnej albo badania, w których osoby badane stanowią grupę kontrolną) przeprowadzone na reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników leczenia jest niezależna od zastosowanej metody terapeutycznej.</p> | IV | <p>Dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| I | <p>Mające wystarczającą moc statystyczną prospektywne badania z randomizacją i z grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub mające wystarczającą moc statystyczną przeglądy badań prospektywnych z randomizacją i z grupą kontrolną obejmujące odpowiednie populacje, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Wymagane są następujące parametry:</p> <p>a) ukrycie sposobu randomizacji,</p> <p>b) jednoznaczne określenie pierwszorzędowych punktów końcowych,</p> <p>c) jednoznaczne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia,</p> <p>d) uwzględnianie w analizach liczby chorych rezygnujących z udziału w badaniu oraz przechodzących z jednej grupy do drugiej; liczba ta powinna być na tyle mała, żeby nie powodowała zakłóceń,</p> <p>e) grupy badane są porównywalne pod względem istotnych danych wyjściowych, które są podane do wiadomości; w przypadku różnic dokonywana jest odpowiednia korekta statystyczna.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| II | <p>Prospektywne badania kohortowe z dobraną grupą kontrolną oparte na reprezentatywnej populacji; ocena wyników leczenia bez znajomości przypisania do grupy według kryteriów a-e wymienionych powyżej dla badań z randomizacją; badanie z randomizacją oparte na reprezentatywnej populacji, w którym jeden z punktów a-e nie jest spełniony.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III | <p>Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym badania z zastosowaniem dobrze określonej historycznej grupy kontrolnej albo badania, w których osoby badane stanowią grupę kontrolną) przeprowadzone na reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników leczenia jest niezależna od zastosowanej metody terapeutycznej.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV | <p>Dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wytyczne zagraniczne | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2017 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p> | <p>Wytyczne nie wymieniają SCIg jako opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP).</p> <p>W leczeniu CIDP zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy, • immunoglobuliny dożyłne [Ia] • plazmafereza. <p>Terapie te mają podobną skuteczność, jednakże leczenie IVIg związane jest z wyższą jakością życia.</p> <p>Immunoglobuliny w podaniu podskórnym wymieniane są jako alternatywa dla IVIg w leczeniu chorób autoimmunologicznych, zapalnych oraz nerwowo-mięśniowych.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <table border="1" data-bbox="432 1335 1445 1543"> <tr> <td data-bbox="432 1335 512 1377" style="text-align: center;">A</td> <td data-bbox="512 1335 1445 1377">w oparciu o dowody I kategorii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1377 512 1420" style="text-align: center;">B</td> <td data-bbox="512 1377 1445 1420">w oparciu o dowody II kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1420 512 1462" style="text-align: center;">C</td> <td data-bbox="512 1420 1445 1462">w oparciu o dowody III kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1462 512 1505" style="text-align: center;">D</td> <td data-bbox="512 1462 1445 1505">w oparciu o dowody IV kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II lub III</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1505 512 1543" style="text-align: center;">NR</td> <td data-bbox="512 1505 1445 1543">Nie oceniane</td> </tr> </table> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <table border="1" data-bbox="432 1585 1445 1888"> <tr> <td data-bbox="432 1585 512 1628" style="text-align: center;">Ia</td> <td data-bbox="512 1585 1445 1628">dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1628 512 1671" style="text-align: center;">Ib</td> <td data-bbox="512 1628 1445 1671">dowody pochodzące z ≥ 1 badania randomizowanego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1671 512 1713" style="text-align: center;">IIa</td> <td data-bbox="512 1671 1445 1713">dowody pochodzące z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1713 512 1778" style="text-align: center;">IIb</td> <td data-bbox="512 1713 1445 1778">dowody pochodzące z ≥ 1 badania innego typu, prawidłowo zaprojektowanego, quasi-eksperymentalnego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1778 512 1843" style="text-align: center;">III</td> <td data-bbox="512 1778 1445 1843">dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania, jak np. badania porównawcze, badania korelacyjne i przypadki kliniczne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1843 512 1888" style="text-align: center;">IV</td> <td data-bbox="512 1843 1445 1888">dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów lub klinicznego doświadczenia autorytetów</td> </tr> </table> | A | w oparciu o dowody I kategorii | B | w oparciu o dowody II kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I | C | w oparciu o dowody III kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II | D | w oparciu o dowody IV kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II lub III | NR | Nie oceniane | Ia | dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań | Ib | dowody pochodzące z ≥ 1 badania randomizowanego | IIa | dowody pochodzące z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji | IIb | dowody pochodzące z ≥ 1 badania innego typu, prawidłowo zaprojektowanego, quasi-eksperymentalnego | III | dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania, jak np. badania porównawcze, badania korelacyjne i przypadki kliniczne | IV | dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów lub klinicznego doświadczenia autorytetów |
| A | w oparciu o dowody I kategorii | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | w oparciu o dowody II kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | w oparciu o dowody III kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | w oparciu o dowody IV kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II lub III | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NR | Nie oceniane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ia | dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ib | dowody pochodzące z ≥ 1 badania randomizowanego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IIa | dowody pochodzące z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IIb | dowody pochodzące z ≥ 1 badania innego typu, prawidłowo zaprojektowanego, quasi-eksperymentalnego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III | dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania, jak np. badania porównawcze, badania korelacyjne i przypadki kliniczne | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV | dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów lub klinicznego doświadczenia autorytetów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>American Society for Apheresis 2016 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> | <p>Wytyczne nie wymieniają SCIg jako opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP).</p> <p>Jako terapie skuteczne w leczeniu CIDP wymieniane są: kortykosteroidy, terapia plazmaferezą (TPE) oraz immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) [1B]. Wszystkie one wg autorów wytycznych mają podobną skuteczność w tym wskazaniu. Leczenie CIDP powinno być zapoczątkowane jak najwcześniej by zapobiec</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----|--|----|---|----|--|----|--|----|--|----|--|
| Wytyczne polskie | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>uszkodzeniu nerwów. Około 60-80% pacjentów odpowiada na leczenie. Odpowiedź terapeutyczną mierzy się poprzez poprawę lub stabilizację objawów neurologicznych.</p> <p>Długoterminowe badania pacjentów z CIDP leczonych IVIG, steroidami i/lub TPE wykazały, że 40–65% wymaga leczenia ciągłego lub podtrzymującego ponieważ przerwanie leczenia może skutkować nawrotem choroby.</p> <p>Wtórne terapie obejmują rytuksymab, cyklosporynę, interferon, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat i inne terapie immunosupresyjne.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="432 524 1449 949"> <tr> <td data-bbox="432 524 512 589">1A</td> <td data-bbox="512 524 1449 589"><i>silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 589 512 654">1B</td> <td data-bbox="512 589 1449 654"><i>silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń (niespójne wyniki, błędna metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 654 512 719">1C</td> <td data-bbox="512 654 1449 719"><i>silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 719 512 784">2A</td> <td data-bbox="512 719 1449 784"><i>słaba rekomendacja dowody wysokiej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 784 512 871">2B</td> <td data-bbox="512 784 1449 871"><i>słaba rekomendacja dowody umiarkowanej jakości (RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, błędy metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 871 512 949">2C</td> <td data-bbox="512 871 1449 949"><i>bardzo słaba rekomendacja dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków)</i></td> </tr> </table> | 1A | <i>silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych)</i> | 1B | <i>silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń (niespójne wyniki, błędna metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych)</i> | 1C | <i>silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków)</i> | 2A | <i>słaba rekomendacja dowody wysokiej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych)</i> | 2B | <i>słaba rekomendacja dowody umiarkowanej jakości (RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, błędy metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych)</i> | 2C | <i>bardzo słaba rekomendacja dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków)</i> |
| 1A | <i>silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 1B | <i>silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń (niespójne wyniki, błędna metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 1C | <i>silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 2A | <i>słaba rekomendacja dowody wysokiej jakości (RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 2B | <i>słaba rekomendacja dowody umiarkowanej jakości (RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, błędy metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych)</i> | | | | | | | | | | | | |
| 2C | <i>bardzo słaba rekomendacja dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości (badania obserwacyjne lub serie przypadków)</i> | | | | | | | | | | | | |
| <p>American Academy of Neurology 2012 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: zadeklarowano</p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia schorzeń neurologicznych immunoglobulinami dożylnymi. Wytyczne nie wymieniają SCIG jako opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP).</p> <p>Immunoglobuliny w podaniu dożylnym są rekomendowane z najwyższą siłą rekomendacji [IA] w długoterminowym leczeniu CIDP. Nie ma jeszcze wystarczających danych by bezpośrednio porównać skuteczność IVIg z innymi terapiami (plazmaferezą, steroidami oraz immunosupresantami). Dawkowanie, częstotliwość podania oraz długość terapii IVIg mogą się różnić w zależności od oceny klinicznej stanu pacjenta.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="432 1200 1449 1328"> <tr> <td data-bbox="432 1200 512 1243">A</td> <td data-bbox="512 1200 1449 1243"><i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójne badania klasy II</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1243 512 1285">B</td> <td data-bbox="512 1243 1449 1285"><i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub znaczących (overwhelming) dowodów II klasy</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1285 512 1328">C</td> <td data-bbox="512 1285 1449 1328"><i>wymaga co najmniej 2 badań klasy III</i></td> </tr> </table> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="432 1368 1449 1993"> <tr> <td data-bbox="432 1368 512 1993" style="text-align: center; vertical-align: middle;">I</td> <td data-bbox="512 1368 1449 1993"> <p><i>Randomizowane badania kontrolne z zaślepioną lub obiektywną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej. W badaniu zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów oraz nie odnotowano różnic pomiędzy grupami lub przeprowadzono odpowiednie dostosowanie do otrzymanych różnic.</i></p> <p><i>Wymagane określenie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>a. utajnienie alokacji</i> <i>b. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe</i> <i>c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane</i> <i>d. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji (co najmniej 80% włączonych pacjentów ukończyło badanie) oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (crossover) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego</i> <i>e. w badaniach, których celem jest udowodnienie hipotezy non-inferiority lub równości:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>– autorzy wyraźnie określają istotną klinicznie różnicę, którą należy wykluczyć poprzez zdefiniowanie progu równoważności lub non-inferiority</i> <i>– standardowe leczenie zastosowane w badaniu jest podobne do terapii użytych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowego leczenia (np. dla leku – sposób podania, dawka i zmiany dawkowania)</i> <i>– kryteria włączenia i wykluczenia podczas selekcji pacjentów oraz wyniki podczas terapii standardowej są porównywalne do danych przedstawionych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowej terapii</i> <p><i>interpretacja wyników badania jest oparta na podstawie protokołu i uwzględnia utraty z badania i crossover.</i></p> </td> </tr> </table> | A | <i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójne badania klasy II</i> | B | <i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub znaczących (overwhelming) dowodów II klasy</i> | C | <i>wymaga co najmniej 2 badań klasy III</i> | I | <p><i>Randomizowane badania kontrolne z zaślepioną lub obiektywną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej. W badaniu zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów oraz nie odnotowano różnic pomiędzy grupami lub przeprowadzono odpowiednie dostosowanie do otrzymanych różnic.</i></p> <p><i>Wymagane określenie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>a. utajnienie alokacji</i> <i>b. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe</i> <i>c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane</i> <i>d. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji (co najmniej 80% włączonych pacjentów ukończyło badanie) oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (crossover) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego</i> <i>e. w badaniach, których celem jest udowodnienie hipotezy non-inferiority lub równości:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>– autorzy wyraźnie określają istotną klinicznie różnicę, którą należy wykluczyć poprzez zdefiniowanie progu równoważności lub non-inferiority</i> <i>– standardowe leczenie zastosowane w badaniu jest podobne do terapii użytych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowego leczenia (np. dla leku – sposób podania, dawka i zmiany dawkowania)</i> <i>– kryteria włączenia i wykluczenia podczas selekcji pacjentów oraz wyniki podczas terapii standardowej są porównywalne do danych przedstawionych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowej terapii</i> <p><i>interpretacja wyników badania jest oparta na podstawie protokołu i uwzględnia utraty z badania i crossover.</i></p> | | | | |
| A | <i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójne badania klasy II</i> | | | | | | | | | | | | |
| B | <i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub znaczących (overwhelming) dowodów II klasy</i> | | | | | | | | | | | | |
| C | <i>wymaga co najmniej 2 badań klasy III</i> | | | | | | | | | | | | |
| I | <p><i>Randomizowane badania kontrolne z zaślepioną lub obiektywną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej. W badaniu zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów oraz nie odnotowano różnic pomiędzy grupami lub przeprowadzono odpowiednie dostosowanie do otrzymanych różnic.</i></p> <p><i>Wymagane określenie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>a. utajnienie alokacji</i> <i>b. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe</i> <i>c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane</i> <i>d. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji (co najmniej 80% włączonych pacjentów ukończyło badanie) oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (crossover) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego</i> <i>e. w badaniach, których celem jest udowodnienie hipotezy non-inferiority lub równości:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>– autorzy wyraźnie określają istotną klinicznie różnicę, którą należy wykluczyć poprzez zdefiniowanie progu równoważności lub non-inferiority</i> <i>– standardowe leczenie zastosowane w badaniu jest podobne do terapii użytych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowego leczenia (np. dla leku – sposób podania, dawka i zmiany dawkowania)</i> <i>– kryteria włączenia i wykluczenia podczas selekcji pacjentów oraz wyniki podczas terapii standardowej są porównywalne do danych przedstawionych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowej terapii</i> <p><i>interpretacja wyników badania jest oparta na podstawie protokołu i uwzględnia utraty z badania i crossover.</i></p> | | | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | |
|--|---|---|
| Wytyczne polskie | | |
| | II | <i>Prospektywne badania kohortowe w dopasowanej grupie chorych w reprezentatywnej populacji pacjentów z zaślepioną oceną punktów końcowych, które spełniają powyższe (a-e) punkty lub randomizowane badania kontrolne w reprezentatywnej populacji, gdy brak spełnienia jednego z kryteriów a-e</i> |
| | III | <i>Pozostałe badania kontrolne w populacji reprezentatywnej, gdzie ocena punktów końcowych jest niezależna od zastosowanego leczenia</i> |
| | IV | <i>Dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta</i> |
| <p>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society 2010 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p> | <p>Wytyczne nie wymieniają SCIG jako opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Główne zalecenia w leczeniu CIDP obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoglobuliny dożyłne (IVIg) [A], • kortykosteroidy (w leczeniu CIDP typu ruchowego lub sensorycznego) [C]. <p>W przypadku gdy IVIg lub kortykosteroidy nie są skuteczne należy zastosować terapię plazmaferezą [A] (zalecana w II linii ze względu na gorszą tolerancję). W III linii leczenia zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących (np. azatiopryna lub metotreksat).</p> <p>W przypadku postaci czysto ruchowej choroby (motor CIDP) w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie immunoglobulin w postaci dożyłnej (IVIg).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> | |
| | A | <i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójne badania klasy II</i> |
| | B | <i>wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub znaczących (overwhelming) dowodów II klasy</i> |
| | C | <i>wymaga co najmniej 2 badań klasy III</i> |
| | <i>Poziom dowodów:</i> | |
| I | <p><i>prawidłowo przeprowadzone, prospektywne, randomizowane badania kontrolne z zaślepioną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej lub prawidłowo przeprowadzony przegląd systematyczny randomizowanych, prospektywnych badań kontrolnych z zaślepioną oceną punktów końcowych przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji. Wymagane określenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. utajnienie randomizacji b. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane d. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (crossover) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego e. prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, brak różnic pomiędzy grupami lub wykonanie odpowiedniego statystycznego dostosowania do uzyskanej różnicy | |
| II | <i>prospektywne badania kohortowe w dopasowanej grupie chorych w reprezentatywnej populacji pacjentów z zaślepioną oceną punktów końcowych, które spełniają powyższe (a-e) punkty lub randomizowane badania kontrolne w reprezentatywnej populacji, gdy brak spełnienia jednego z kryteriów a-e</i> | |
| III | <i>pozostałe badania kontrolne w populacji reprezentatywnej, gdzie ocena punktów końcowych jest niezależna od zastosowanego leczenia</i> | |
| IV | <i>dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta</i> | |

Skróty: SCIG - immunoglobuliny w podaniu podskórnym, IVIg - immunoglobuliny w podaniu dożylnym, CIDP - przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, TPE - terapia plazmafereza, MMN - wieloogniskowa neuropatia ruchowa

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy nad AWA otrzymano opinię od 2 ekspertów: Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. Agnieszki Słowik oraz dr hab. Mariusza Siemińskiego.

Wg prof. Siemińskiego, w Polsce w ocenianym wskazaniu, pacjenci mogą obecnie korzystać z leczenia immunoglobulinami dożylnymi, ze steroidoterapii doustnej lub dożyłnej oraz z terapii plazmaferezą. Jako najtańszą z tych opcji terapeutycznych ekspert wskazał steroidoterapię. Problemami w przypadku stosowania tych terapii jest konieczność hospitalizacji pacjentów (z wyjątkiem steroidoterapii) oraz występujące zdarzenia niepożądane. Prof. A. Słowik jako problemy z aktualnie stosowanymi terapiami wskazała również wahania stężeń

IVIg w organizmie (związane z farmakokinetyką immunoglobulin dożylnych) oraz okresowe problemy z dostępnością IVIg.

Prof. Słowik uważa, że w przypadku stosowania wnioskowanego leku problem może sprawić konieczność samodzielnego podawania leku (co może spowodować, że niektórzy pacjenci będą musieli wrócić do podawania dożylnego). W opinii prof. Siemińskiego problemem w przypadku stosowania ocenianej technologii może być konieczność kontroli wyników laboratoryjnych przed podaniem immunoglobuliny u pacjentów leczonych w domu. W takim przypadku właściwe byłoby zapewnienie kontroli elektronicznej, tak by zminimalizować konieczność wizyt pacjenta w szpitalu. Wg eksperta potencjalnymi problemami może być również ryzyko wystąpienia miejscowych odczynów zapalnych w miejscach wstrzyknięć oraz konieczność przeszkolenia pacjenta w zakresie samodzielnego podawania leku.

Opinię eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Prof. dr hab. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii | Dr hab. Mariusz Siemiński Gdański Uniwersytet Medyczny |
|---|---|---|
| Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | <p>Dożylny sposób podania wymaga częstych wizyt w szpitalu i hospitalizacji pacjenta (średnio co 4 dni).</p> <p>Wahania stężeń immunoglobulin w organizmie (związane z farmakokinetyką immunoglobulin dożylnych). Spadek poziomu Ig może prowadzić do pojawiania się efektu wyczerpania dawki przed kolejnymi podaniami Ig i związanym z tym pogorszeniem stanu pacjenta.</p> <p>Przy podaniu dożylnym Ig częściej występują systemowe działania niepożądane w porównaniu do podania podskórnego.</p> <p>Okresowe problemy z dostępnością IVIg.</p> <p>U pacjentów, u których założenie wkłucia jest utrudnione, należy rozważyć immunoglobuliny podskórne.</p> | <p>Steroidoterapia doustna – istotne ryzyko wystąpienia powikłań związanych z przewlekłą steroidoterapią</p> <p>Dożylny wlewy immunoglobulin – konieczność hospitalizacji pacjenta, ryzyko wystąpienia bólów głowy, septycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, anemii hemolitycznej, ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych/zatorowych</p> <p>Plazmafereza lecznicza – konieczność hospitalizacji pacjenta, wysoki odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia zabiegami plazmaferezy, ograniczona dostępność urządzeń pozwalających przeprowadzić zabiegi plazmaferezy</p> |
| Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianej technologii | <p>Należy wziąć pod uwagę, że tylko część pacjentów będzie w stanie nauczyć się /zaakceptować samodzielne podanie. Mogą być przypadki, że pacjent będzie musiał wrócić do terapii dożylnych.</p> | <p>Ryzyko występowania miejscowych odczynów zapalnych w miejscu iniekcji leku.</p> <p>Konieczność zapewnienia właściwej edukacji pacjenta w zakresie samodzielnego podawania leku.</p> <p>Konieczność kontroli wyników laboratoryjnych przed podaniem immunoglobuliny u pacjentów leczonych w domu – właściwe byłoby zapewnienie kontroli elektronicznej, tak by zminimalizować konieczność wizyt pacjenta w szpitalu.</p> |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii | Brak | <p>Zastosowanie technologii u pacjentów, u których mylnie postawiono diagnozę CIDP (niezgodnie z aktualnymi wytycznymi) lub u których rozpoznano inną niż CIDP polineuropatię o podłożu zapalnym.</p> |
| Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | <p>Nie ma badań klinicznych wskazujących na to, że jakaś subpopulacja pacjentów może bardziej skorzystać z opisywanej technologii.</p> | <p>Pacjenci, u których CIDP przebiega głównie pod postacią deficytu ruchowego</p> |
| Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii | <p>Nie ma badań klinicznych wskazujących na to, że jakaś subpopulacja pacjentów nie skorzysta z opisywanej technologii.</p> | <p>U pacjentów, u których CIDP przebiega wyłącznie lub głównie pod postacią zaburzeń czucia.</p> |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie 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)" ze środków publicznych w Polsce finansowane są następujące substancje:

- Immunoglobulinum humanum:
 - Flebogamma DIF, roztwór do infuzji;
 - Privigen, roztwór do infuzji;
- Immunoglobulinum humanum normale:
 - Kiovig, roztwór do infuzji;
- Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum:
 - Ig VENA, roztwór do infuzji;
 - Octagam, roztwór do infuzji;
 - Octagam 10%, roztwór do infuzji;

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) oraz brak aktywnego leczenia/placebo. Poniżej przedstawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|---|
| Immunoglobuliny dożylnie / brak leczenia (w badaniach klinicznych określane jako placebo) | Ze względu na fakt, że dożylnie leczenie immunoglobulinami jest obecnie terapią refundowaną ze środków publicznych w ramach programu B.67, jako komparatory dla ocenianej interwencji (Hizentra) powinno przyjąć się zastosowanie immunoglobulin dożylnych finansowanych w ramach powyższego programu lekowego. Ponadto, celem szerszej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badań z randomizacją wśród komparatorów należy uwzględnić placebo. | Wg analityków Agencji zasadnym jest przyjęcie immunoglobulin podawanych dożylnie jako komparatora, natomiast placebo może być traktowane jedynie jako komparator dodatkowy przy ocenie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii oraz w ramach przeprowadzenia porównania pośredniego SCIg vs IVIg. |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (CIDP).

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych i wtórnych z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|---|--|
| Populacja | Chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię, po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIg). | Pozostałe neuropatie o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), atypowe postaci CIDP. Stosowanie SCIG bez stabilizacji IVIg lub u chorych nie uzyskujących odpowiedzi na terapię IVIg | Jako jedno z kryteriów wykluczenia publikacji z przeglądu systematycznego przyjęto atypowe postaci CIDP. Kryterium takie nie jest uzasadnione ponieważ zarejestrowane wskazanie leku Hizentra nie wyklucza leczenia takich postaci choroby. W ramach odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił jednak, że założenie to nie wpłynęło na wyniki AKL. |
| Interwencja | Terapia lekiem Hizentra (SCIG 20%) w leczeniu podtrzymującym po stabilizacji za pomocą IVIg w dawkowaniu zgodnym z ChPL | Niespełnienie kryteriów włączenia | Brak uwag |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) - porównanie bezpośrednie lub pośrednie; Placebo | Niespełnienie kryteriów włączenia | W opinii analityków Agencji placebo może być traktowane jedynie jako komparator dodatkowy, celem przeprowadzenia porównania pośredniego SCIG vs IVIg oraz do porównania profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, I-RODS, MRC, mRS, ODSS, ONLS, siła chwytu, zmiany stężenia IgG w surowicy, testy: 9-HPT, 40-MWT, zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS), zmiana parametrów elektrofizjologicznych, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena adherence, | <p>Nie uwzględniano dodatkowych analiz post-hoc, oceniających związków charakterystyk wyjściowych lub parametrów klinicznych z odpowiedzią na leczenie, lub prób oceniających czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Nie uwzględniano punktów końcowych, dla których wyniki podano w podgrupach lub okresach badań, które nie spełniały przyjętych kryteriów odnośnie populacji/interwencji.</p> | Brak uwag. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|---|--------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo | | |
| Typ badań | Ocena preparatu Hizentra: <ul style="list-style-type: none"> badania RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, badania praktyki klinicznej, opisy serii przypadków. Porównanie SClg vs IVIg: <ul style="list-style-type: none"> badania RCT, badania z grupą kontrolną badania typu pretest/posttest, Porównanie pośrednie Hizentra vs IVIg: <ul style="list-style-type: none"> badania RCT | Ocena preparatu Hizentra: <ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków, Porównanie SClg vs IVIg <ul style="list-style-type: none"> badania w których nie przedstawiono porównania SClg z IVIg, Ocena IVIg vs PLC (dla potrzeb porównania pośredniego: <ul style="list-style-type: none"> wykluczano wszystkie badania poza próbami RCT. | Brak uwag. |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku angielskim i polskim | <ul style="list-style-type: none"> Publikacje w innych językach | Brak uwag. |

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, PLC - placebo, CIDP – przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia, SClg - immunoglobuliny podawane podskórnie, IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, MRC - skala oceny siły mięśniowej (z ang. Medical Research Scale), mRS - skala oceny sprawności (Modified Rankin Scale), ODSS - skala oceny ogólnej niepełnosprawności (z ang. Overall Disability Sum Score), ONLS - skala oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią (z ang. Overall Neuropathy Limitations Scale), IgG - immunoglobulina G, IKS - izokinetyczna siła mięśniowa, INCAT - skala oceny niepełnosprawności (z ang. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), I-RODS - skala oceniająca aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym (z ang. Inflammatory Neuropathy-Rasch-Built Overall Disability Scale)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukano bazy: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) i Cochrane Library. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) i wyszukiwarek internetowych. Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych z 2018 roku następujących towarzystw naukowych: International Congress on Neuromuscular Disease (ICNMD), American Academy of Neurology (AAN), Congress of the European Academy of Neurology (EAN). Jako datę odcięcia wyszukiwania podano 23.04.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia odpowiednimi operatorami logicznymi. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, produktu leczniczego Hizentra oraz immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIg). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 3-4 grudnia 2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 12 publikacji, spełniających przyjęte przez niego kryteria włączenia:

- randomizowane badanie kliniczne PATH (publikacje van Shaik 2016 i van Shaik 2018) przedstawiające porównanie leku Hizentra vs placebo. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki fazy trzeciej tego badania, podczas której chorzy, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie IVIg we wcześniejszej fazie otrzymali terapię podskórnymi immunoglobulinami (jako leczenie podtrzymujące) lub placebo. Przedłużoną fazę tego badania (o kolejne 24 tygodni), w której wszyscy pacjenci stosowali już tylko mniejszą dawkę leku (0,2 g/kg mc.) opisano w publikacji van Schaik 2019.
- randomizowane badanie kliniczne ICE (publikacja Hughes 2008) przedstawiające porównanie IVIg vs placebo. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki fazy rozszerzonej tego badania, podczas

której chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie IVIg w wcześniejszej fazie byli re-randomizowani do poszczególnych grup otrzymujących dalsze leczenie IVIg lub placebo.

- badania bez grupy kontrolnej leku Hizentra (Cocito 2017 i Cirillo 2018),
- 6 badań jednoramiennych (7 publikacji: Cocito 2014, Cocito 2016, Cocito 2011, Cocito 2016a, Markvardsen 2014, Hadden 2015 oraz Yoon 2015) opisujących skuteczność podskórnego podania IgG (SCIg) po przejściu z leczenia (IVIg). Publikacje Hadden 2015, Yoon 2015 oraz Cocito 2016 to opisy serii przypadków. W niniejszej analizie nie zdecydowano się na przedstawienie wyników tych badań (oraz badania Markvardsen 2014) ponieważ analitycy uznali je za dowody o niższej wiarygodności, a dodatkowo wielu pacjentów w tych badaniach była leczona roztworem 16% a nie 20% SCIg.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również 1 abstrakt konferencyjny Brill 2018, w którym przedstawiono wyniki oceny parametrów elektrofizjologicznych dla chorych uczestniczących w badaniu PATH. Wyniki tych parametrów przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych wnioskodawca włączył jeden przegląd Racosta 2017, w którym przedstawiono porównanie SCIg vs IVIg w populacji pacjentów z CIDP i MMN. Autorzy tego przeglądu opisali 8 badań pierwotnych, z których 4 dotyczyły populacji chorych na CIDP (Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014 i Yoon 2015) zostały włączone przez wnioskodawcę do przeglądu badań pierwotnych i opisane w niniejszej analizie.

W niniejszej analizie weryfikacyjnej skupiono się przede wszystkim na przedstawieniu wyników randomizowanych badań PATH i ICE, które umożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego Hizentra vs IVIg, tj. z komparatorem dla wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki pozostałych badań przedstawiono dodatkowo w postaci opisowej ze względu na to, iż są to dowody niższego poziomu (badania bez grupy kontrolnej, opisy serii przypadków).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| PATH (van Schaik 2016, van Schaik 2018, Brill 2018) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring | Wieloośrodkowe (69 ośrodków w USA, Europie, Izraelu, Australii i Japonii), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne III fazy. Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> SCIg - Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. i 0,4 g/kg mc. Placebo (PLC) <u>Okres obserwacji:</u> do 52 tyg., (w tym 24 tyg. leczenia SCIg) | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (18 lat lub więcej) • Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS* z 2010 r. • Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia motoryczna; gammapatia monoklonalną o niezidentyfikowanym znaczeniu z przeciwciałami IgM przeciwko glikoproteinom związanym z mieliną; dziedziczna neuropatia demielinizacyjna; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek monoklonalnych i zmiany skóry; polineuropatia związana z cukrzycą; polineuropatia związana z chorobami ogólnoustrojowymi; neuropatia wywołana toksynami lub lekami, polineuropatia indukowana; • Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania; • Ciężkie schorzenia, które mogą wpływać na wyniki badania tj. trwający nowotwór złośliwy lub przeszczepienie szpiku kostnego/komórek macierzystych w wywiadzie, niewydolność serca (stopnia III/IV zgodnie z kryteriami New York Heart Association Classes), kardiomiopatia, istotne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia, nieustabilizowana lub zaawansowana choroba niedokrwienności serca, zastoinowa niewydolność serca lub poważne nadciśnienie, przewlekła choroba nerek stopnia IV i V, hiperprolinemia, zaburzenia | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania (definiowany jako pogorszenie (zwiększenie) całkowitego wyniku INCAT o ≥ 1 punkt w czasie leczenia SCIg w porównaniu z wartością wyjściową (na końcu okresu, w którym podawano IVIg). <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyniku INCAT; • Zmiana wyniku I-RODS; • Zmiana siły chwytu; • Zmiana siły mięśniowej MRC; • Czas do wystąpienia nawrotu choroby lub wykluczenia z badania z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia SCIg; • Ocena jakości życia. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| | | <p>związane z krwawieniami, ciężka choroba skórna w miejscu planowanej iniekcji, nadużywanie alkoholu, narkotyków lub leków;</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroba zakrzepowa w wywiadzie – epizody w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania, takie jak zator płucny, choroba zatorowa żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar zakrzepowo-zatorowy, stan zakrzepowy; Alergia lub ciężkie reakcje alergiczne na produkty krwiopochodne w wywiadzie, w tym: nietolerancja na leczenie IVIg, hemoliza po wlewie IVIg, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, nawracające silne bóle głowy, nadwrażliwość lub ciężka uogólniona reakcja skórna; Stosowanie leczenia zabronionego: rytuksymabu lub alemtuzumabu na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu jeśli zmiana leczenia nastąpiła w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; pacjenci przyjmujący kortykosteroidy w dawkach inne niż podtrzymujące (zwykle w dawce odpowiadającej < 20 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG > 1,6 g/kg mc. co 4 tygodnie; Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu < 5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczkę typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 1,5 × GGN, stężenie azotu mocznikowego we krwi > 3 × GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; Spełnienie następujących kryteriów ogólnych: niezdolność do przestrzegania procedur badawczych i schematu leczenia, stan psychiczny powodujący niemożność zrozumienia natury, zakresu i możliwych konsekwencji prowadzonego badania, ciąża lub karmienie piersią, planowana ciąża w trakcie trwania badania lub kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące lub niezgadające się na stosowanie adekwatnych metod antykoncepcji lub zachowania abstynencji seksualnej w trakcie trwania badania, lub brak sterylności chirurgicznej, udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innych produktów leczniczych ocenianych w badaniach klinicznych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; wykluczono również osoby zatrudnione jako badacz lub będące ich współmałżonkami/partnerami lub krewnymi. <p><u>Liczba pacjentów (172)</u> Grupa Hizentra 0,2 g/kg mc. - 57 grupa Hizentra 0,4 g/kg mc. - 58 Grupa PLC - 57</p> | |
| <p>ICE (Hughes 2008) <u>Źródło finansowania:</u> Grifols Therapeutics LLC</p> | <p>Wieloośrodkowe (33 ośrodki w Europie, Ameryce Pn. i Pd., Izraelu), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne II fazy. <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja w ramach fazy rozszerzonej:</u> IVIg - immunoglobulinę (Gamunex) podawano</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli (18 lat lub więcej); Rozpoznanie CIDP; Postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem; Istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych; | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku adjustedu-INCAT (aINCAT) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia nawrotu choroby; Zmiana siły chwytu; Zmiana siły mięśniowej MRC; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|---|--|
| | <p>dożylnie w dawce 1 g/kg mc. w pierwszym lub drugim dniu, co trzy tygodnie przez 24 tygodnie badania</p> <p>PLC - było podawane również w pierwszym lub drugim dniu, co trzy tygodnie, przez 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie (faza rozszerzona)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Do fazy rozszerzonej badania ICE kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę crossover z poprawą w zakresie skali INCAT o ≥ 1 punktów w porównaniu z oceną na początku badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie steroidów (>10 mg/d prednizonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne); • Leczenie innymi lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (np. interferon lub azatiopryna) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Mielopatia lub dowody na demielinizację centralną; • Trwałe deficyty neurologiczne będące konsekwencjami udaru mózgu; • Uraz ośrodkowego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia z innej przyczyny (np. cukrzyca, paraproteinemia IgM, neuropatia mocznicowa, toksyczna lub rodzinna); • Zaburzenia ruchowe spełniające kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia (tj. osłabienie ruchomości kończyny dolnej bez deficytów czuciowych z 50% zmniejszeniem amplitudy potencjałów czynnościowych lub potencjału czynnościowego na obszarze proksymalnym w porównaniu ze stymulacją dystalną nerwów ruchowych); • Choroba ogólnoustrojowa mogąca być przyczyną neuropatii; • Niewydolność oddechowa wymagająca wspomagania; • Anafilaksja w wywiadzie lub ciężka, ogólnoustrojowa odpowiedź na leczenie immunoglobulinami lub preparatami krwiopochodnymi • Niewydolność serca (wg NYHA III, IV), kardiomiopatia, istotna arytmia serca wymagająca leczenia, niestabilna lub zaawansowana choroba niedokrwienności serca lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, ciężkie nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe >120 mmHg lub skurczowe >170 mmHg); • Ciężarne, karmiące lub planujące ciążę kobiety, które nie zgadzają się na stosowanie skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania; • Nadmierna lepkość krwi; • Niewydolność nerek lub poziom kreatyniny >221 $\mu\text{mol/l}$ (2,5 mg/dl); • Znany selektywny niedobór immunoglobuliny A; • Otrzymywanie innego leku w ramach badań klinicznych w przeciągu 30 dni przed zakwalifikowaniem; • Schorzenia, które mogą odpowiadać za odmienny katabolizm białek i/lub utylizację immunoglobulin G (np. enteropatia z utratą białka, zespół nefrytyczny); • Stany nadkrzepliwości; • Chorzy upośledzeni umysłowo, niezdolni do wyrażenia świadomej zgody; • Chorzy z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy (nieprawidłowo wysoki poziom TSH i niski poziom T4) lub niedobór witaminy B12 w ciągu ostatnich trzech miesięcy przed rozpoczęciem badania. | <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko nawrotu CIDP. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
| | | <u>Liczba pacjentów</u> Grupa IVIg - 43 Grupa PLC - 31 | |

* kryteria EFNS opisano w rozdziale 3.2 niniejszej AWA

Skróty: SCIg - immunoglobuliny podawane podskórnie, IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, PLC - placebo, CIDP – przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia, GGN - górna granica normy, MRC - skala oceny siły mięśniowej (z ang. Medical Research Scale), mRS - skala oceny sprawności (Modified Ranking Scale), ODSS - skala oceny ogólnej niepełnosprawności (z ang. Overall Disability Sum Score), ONLS - skala oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią (z ang. Overall Neuropathy Limitations Scale), IgG - immunoglobulina G, IKS - izokinetyczna siła mięśniowa, INCAT - skala oceny niepełnosprawności (z ang. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), I-RODS - skala oceniająca aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym (z ang. Inflammatory Neuropathy-Rasch-Built Overall Disability Scale), NYHA - skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, TSH - hormon tyreotropowy,

Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do analizy znajduje się w rozdz. 3. i 4. AKL wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono opisowe zestawienie poszczególnych skal wykorzystanych jako metody pomiaru w ramach punktów końcowych w badaniach włączonych do niniejszej analizy.

Tabela 12. Zestawienie metod pomiaru wybranych punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy

| Punkt końcowy | Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali | | | |
|---|---|------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Skala CGS | Skala CGS (z ang. Clinical Grading Scale) służy do oceny niepełnosprawności. W skali stosuje się punktację 0-10, gdzie 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 10 - zgon. | | | |
| Skala niepełnosprawności INCAT | Skala oceny niepełnosprawności INCAT (z ang. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) służy do monitorowania stanu chorych w zakresie kończyn dolnych i górnych. Mniejsze wartości punktowe świadczą o poprawie, a wyższe o pogorszeniu sprawności. | | | |
| Skala R-ODS | Skala R-ODS (z ang. Rasch-built Overall Disability Scale) służy do oceny niepełnosprawności (np. upośledzenie aktywności, ograniczenia społeczne) u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi. Skala składa się z 24 pozycji, a każdy element można ocenić przyporządkowując punktację 0 (brak możliwości wykonania), 1 (trudności z wykonaniem) lub 2 (wykonanie bez trudności). | | | |
| Skala całkowitego inwalidztwa ODSS | Skala całkowitego inwalidztwa ODSS (z ang. Overall Disability Sum Score) ocenia poszczególne zaburzenia w funkcjonowaniu kończyn dolnych i górnych. W skali stosuje się punktację 0-12, gdzie 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 12 – upośledzenie ciężkiego stopnia. | | | |
| Skala ONLS | Skala ONLS (z ang. Overall Neuropathy Limitations Scale) służy do oceny ograniczeń u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi i w szczególności zwraca uwagę na problemy z poruszaniem się u chorych z neuropatią. Powstała na bazie skali ODSS. W skali ONLS pozycja dotycząca oceny trudności z poruszaniem się została wzbogacona o pytanie dotyczące problemów z bieganiem i wchodzeniem po schodach. ONLS stanowi sumę punktów oceniających upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych (0-5 punktów) oraz upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych (0-7 punktów). | | | |
| Skala NIS | Skala NIS (z ang. Neurological Impairment Scale) służy do oceny ciężkości zaburzeń neurologicznych w przebiegu schorzeń upośledzających funkcjonowanie. NIS składa się z 10 pozycji podskali oceniającej upośledzenie funkcjonowania fizycznego oraz 7 pozycji podskali oceniającej upośledzenie poznawcze. Każdy z elementów może być oceniony w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, brak upośledzenia, 1 – upośledzenie łagodne z obecnością zaburzeń funkcjonowania jedynie w zakresie wyższych aktywności, 2 – upośledzenie umiarkowane z istotnymi ograniczeniami, 3 – upośledzenie ciężkie powodujące niewielką lub brak możliwości funkcjonowania, ograniczające szanse rehabilitacyjne. Ogólnie w całościowej skali można uzyskać maksymalnie 50 punktów. | | | |
| Skala MRC | Skala MRC (z ang. Medical Research Council) służy do oceny siły mięśniowej w praktyce klinicznej, w której przyporządkowuje się wartości od 0 (brak skurczu mięśni) do 5 (siła prawidłowa) w zależności od oceny siły mięśniowej. | | | |
| Skala mRS | Skala mRS (modified Ranking Scale) początkowo była stosowana u pacjentów po udarze w celu oceny ogólnej niepełnosprawności i deficytu siły. Wyniki osiągane w tej skali mieszczą się w zakresie 0 (całkowity brak objawów) do 5 (poważna niepełnosprawność). | | | |
| Ocena siły uścisku dłoni | Ocenę siły uścisku dłoni (z ang. hand grip strength) stosuje się w ocenie postępu choroby w praktyce oraz badaniach klinicznych. Do pomiaru tego parametru służy dynamometr Jamar, który rejestruje siłę chwytu dłoni w jednostkach PSI (z ang. pounds per square inch). Osobie badanej poleca się maksymalnie zacisnąć dłoń i utrzymać uścisk przez 6 sekund. Następnie aktywność powtarza się trzy razy z odpoczynkiem trwającym 1 minutę między kolejnymi próbami. Wynik podawany jest w kilogramach, jako średnią z trzech pomiarów. | | | |
| Ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą zmodyfikowanej skali CIDP (CDAS) | Skala CIDP (CDAS, z ang. CIDP Disease Activity Status) służy do monitorowania odpowiedzi na leczenie oraz aktywności CIDP. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie wg skali CDAS: | | | |
| | Klasyfikacja | Badanie neurologiczne | Czas odpowiedzi na leczenie | Przebieg choroby |
| | | | | W trakcie leczenia |

| Punkt końcowy | Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali | | | | |
|---------------|---|----------------------------|--|------------------|-----|
| | 1A | prawidłowe | ≥5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| | 1B | nieprawidłowe | ≥5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| | 2A | prawidłowe | <5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| | 2B | nieprawidłowe | <5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| | 3A | prawidłowe | ≥1 rok [*] | stabilna/poprawa | tak |
| | 3B | nieprawidłowe | ≥1 rok [*] | stabilna/poprawa | tak |
| | 4A | prawidłowe | <1 rok [*] | stabilna/poprawa | tak |
| | 4B | nieprawidłowe | <1 rok [*] | stabilna/poprawa | tak |
| | 5A | brak oporności na leczenie | postępująca/nawracająca | nie | |
| | 5B | oporność na leczenie | postępująca/nawracająca | nie | |
| | 5C | - | postępująca/nawracająca lub oporna na leczenie | tak | |

Skróty: SCIg - immunoglobuliny podawane podskórnym, IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, PLC - placebo, CIDP – przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia, GGN - górna granica normy, MRC - skala oceny siły mięśniowej (z ang. Medical Research Scale), mRS - skala oceny sprawności (Modified Ranking Scale), ODSS - skala oceny ogólnej niepełnosprawności (z ang. Overall Disability Sum Score), ONLS - skala oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią (z ang. Overall Neuropathy Limitations Scale), IgG - immunoglobulina G, IKS - izokinetyczna siła mięśniowa, INCAT - skala oceny niepełnosprawności (z ang. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), I-RODS - skala oceniająca aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym (z ang. Inflammatory Neuropathy-Rasch-Built Overall Disability Scale),

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów systematycznych. Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono skalą NICE, natomiast badanie wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Ryzyko popełnienia błędów systematycznych w badaniu PATH określono jako niskie z wyjątkiem domeny: niekompletność danych, gdzie ryzyko określono jako niejasne, ze względu na znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania. W badaniu ICE ryzyko popełnienia błędów systematycznych oceniono jako niskie we wszystkich domenach.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration

| Oceniany element | Badanie PATH | Badanie ICE |
|--|--------------|-------------|
| Metoda randomizacji | niskie | niskie |
| Ukrycie kodu randomizacji | niskie | niskie |
| Zaślepienie uczestników personelu medycznego | niskie | niskie |
| Zaślepienie oceny efektów | niskie | niskie |
| Niekompletność danych | niejasne | niskie |
| Selektywne raportowanie | niskie | niskie |

Jakość metodologiczną przeglądu systematycznego Racosta 2017 oceniono jako krytycznie niską. Przegląd nie spełnił założeń w 9 na 16 domen (w tym w 4 z 7 kluczowych domen) wg skali AMSTAR 2. Nie podano m.in. informacji o wcześniejszej rejestracji protokołu, ani o przyczynach wykluczenia poszczególnych badań analizowanych w pełnym tekście. Nie uwzględniono również potencjalnego wpływu ryzyka błędów systematycznych przy interpretacji wyników.

Przeprowadzoną przez wnioskodawcę ocenę jednoramiennych badań wg skali NICE przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE

| Badanie | Ocena wg skali NICE | Uzasadnienie |
|--|---------------------|--|
| Cocito 2017 | 6/8 | Badanie jednoośrodkowe, brak informacji o sposobie włączania pacjentów |
| Cirillo 2018 | 5/8 | Badanie jednoośrodkowe, brak danych o kryteriach wykluczenia, brak informacji o sposobie włączania pacjentów |
| Cocito 2014 (Cocito 2014, Cocito 2016) | 7/8 | Braku informacji o sposobie włączania pacjentów |
| Markvardsen 2014 | 6/8 | Badanie jednoośrodkowe, brak informacji o sposobie włączania pacjentów |

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny dokonanej przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 15 AKL wnioskodawcy):

- *Autorzy publikacji van Schaik 2016 z uwagi na przebieg naturalny CIDP oraz zmienność osobniczą chorych warunkującą różnice w ryzyku wystąpienia nawrotu choroby przed randomizacją do leczenia podtrzymującego, przeprowadzili fazę dokładnej oceny zależności od leczenia IgG. W grupie placebo w próbie PATH odsetek chorych, u których nie odnotowano nawrotu choroby wyniósł 37%, podczas gdy w próbie ICE (IVIg vs placebo) był wyższy i wyniósł 58%, co wskazuje, że przeprowadzona ocena zależności od leczenia IgG i konieczności leczenia podtrzymującego w badaniu PATH była dokładniejsza, ale też ogranicza wiarygodność porównania pośredniego;*
- *Badania oceniające porównanie SCIg (bez względu na rodzaj preparatu) vs IVIg w ramach poszerzonej analizy klinicznej w większości były małymi próbami klinicznymi (największe badanie oceniało 66 chorych, a 3 z 5 prób klinicznych były opisami serii przypadków 3, 4 oraz 8 chorych), co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny istotności różnic w porównaniu obu schematów leczenia.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- *Badania randomizowane włączone do analizy klinicznej różniły się długością okresu stabilizacji choroby poprzez leczenie IVIg (w badaniu PATH trwał on 13 tyg. a w badaniu ICE 24 tyg.). Dodatkowo stabilizacja była prowadzona różnymi immunoglobulinami podawanymi dożylnie (w badaniu PATH był to Privigen, a w badaniu ICE - Gamunex).*
- *W badaniach jednoramiennych i opisach przypadków włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014, Yoon 2015) stosowano SCIg różniące się stężeniem procentowym roztworu od wnioskowanego leku (16% vs 20%). Badania te różniły się również czasem trwania choroby, wcześniejszym leczeniem IVIg, a także stosowano różne podania SCIg (np. w badaniu Cocito 2017 za pomocą pompy infuzyjnej). Ogranicza to wiarygodność przedstawionych wyników.*
- *W badaniu randomizacyjnym PATH nie zdefiniowano "poprawy" i "pogorszenia" jakości życia pacjentów w ramach przedstawiania wyników dla tego punktu końcowego, co utrudnia interpretację uzyskanych wyników.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *W badaniu PATH nie przeprowadzono bezpośredniego porównania leczenia SCIg vs IVIg. Przeprowadzenie porównania bezpośredniego (hipoteza inferiority) było rozważane na etapie planowania założeń próby. Przeprowadzona ocena mocy badania wykazała jednak, że próba musiałaby obejmować grupę chorych przekraczającą rzeczywiste możliwości rekrutacyjne co uniemożliwiłoby przeprowadzenie badania w akceptowalnych ramach czasowych. Należy jednak podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (Orphanet 2018), ponadto ogółem dowody kliniczne w tej jednostce chorobowej są ograniczone, a lek Hizentra jako jeden z niewielu posiada wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją (podobnie w przypadku IVIg odnaleziono tylko jedno badanie z placebo, a inne SCIg również nie posiadają prób RCT versus IVIg). Aby ominąć te ograniczenia analizę kliniczną rozszerzono na ogólną ocenę SCIg (bez względu na rodzaj preparatu) z IVIg oraz porównanie pośrednie leku Hizentra z IVIg przez wspólny komparator;*
- *Porównanie pośrednie SCIg vs IVIg na podstawie danych z badań PATH oraz ICE było możliwe w bardzo ograniczonym zakresie (jedynie dla ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia).*
- *W badaniach oceniających SCIg vs IVIg analizowano chorych po zmianie terapii ze SCIg na IVIg (pretest/posttest), przez co wyniki dotyczyły tej samej grupy pacjentów, co mogło wpływać na ich korelację, a to z kolei ograniczało wiarygodność wykonanych metaanaliz;*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Porównanie pośrednie przeprowadzone w analizie klinicznej oparto na randomizowanych badaniach klinicznych PATH i ICE, w których występują różnice dotyczące populacji oraz metodyki przeprowadzenia (opisane powyżej w "ograniczeniach jakości badań"), co ogranicza wiarygodność wnioskowania z tego porównania. Dodatkowo pomiędzy rozpoczęciem obu badań minęło 8 lat, podczas których m.in. ustalono międzynarodowe kryteria rozpoznania CIDP (EFNS/PNS 2010). Może to prowadzić do różnic w zaawansowaniu choroby u pacjentów włączonych do obu badań.
- Opieranie porównania SCIG vs IVIg na podstawie badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej budzi wątpliwości analityków. W badaniach tych pacjenci byli najpierw leczeni immunoglobulinami podawanymi dożylnie, a następnie stosowano leczenie immunoglobulinami podawanymi podskórnie. Zdaniem analityków wnioski na podstawie leczenia, które następuje jedno po drugim, powinny być wyciągane z dużą ostrożnością.
- Brak wysokiej jakości dowodów skuteczności wnioskowanego leku w populacji pediatrycznej. W badaniach RCT włączano tylko pacjentów dorosłych, a jedynie w 1 badaniu jednoramiennym uwzględnionym w AKL włączono pacjentów poniżej 18 r. ż. (Cocito 2014).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie SCIG vs IVIg wykonano metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Ponieważ wykonanie porównania pośredniego możliwe było jedynie dla 2 punktów końcowych (ryzyko nawrotu CIDP oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania), w ramach niniejszej analizy przedstawiono również, w formie zestawienia, wyniki pozostałych punktów końcowych, które pokrywały się w obu badaniach randomizowanych, a dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na sposób przeprowadzenia porównania pośredniego. Dodatkowo opisano wyniki przedstawione w badaniach jednoramiennych.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanych badań klinicznych PATH (Hizentra vs PLC) i rozszerzonej fazy badania ICE (IVIg vs PLC). W badaniu PATH ocenie podlegały dwa ramiona interwencji (Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. i w dawce 0,4 g/kg mc.) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Ponieważ wg ChPL Hizentra zalecana dawka leku w analizowanym wskazaniu wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg mc. w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla obu ramion. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie SCIG vs IVIg**Ryzyko nawrotu choroby**

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że w przypadku obu dawek leku Hizentra, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku nawrotu CIDP w porównaniu z IVIg.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie ryzyka nawrotu choroby (badania PATH i ICE)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | HR (95% CI) | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|
| | | Hizentra 0,2 g vs PLC | Hizentra 0,4 g vs PLC | IVIg vs PLC | Hizentra 0,2 g vs IVIg | Hizentra 0,4 g vs IVIg |
| Ryzyko nawrotu CIDP | 24 | 0,48 (0,27; 0,85) | 0,25 (0,12; 0,49) | 0,19 (0,05; 0,70) | 2,53 (0,60; 10,65) | 1,32 (0,29; 5,87) |

Skróty: CIDP - przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia, IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, PLC - placebo

Skuteczność kliniczna – zestawienie wyników**Przeżycie**

W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniu PATH jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D (w publikacji Schaik 2018 nie zdefiniowano "poprawy" i "pogorszenia" jakości życia w ramach przedstawionych domen). Większość pacjentów leczonych lekiem Hizentra raportowała brak zmian jakości życia w każdej z 5 domen tego kwestionariusza. Natomiast większy procent pacjentów raportujących poprawę niż pogorszenie jakości zdrowia odnotowano w domenie "samoopieka" dla mniejszej dawki leku oraz w domenie "ból lub dyskomfort" dla większej dawki.

Wg autorów publikacji van Schaik 2018 w obu grupach stosujących SCIg wyniki dotyczące jakości życia były generalnie lepsze niż w grupie stosującej placebo. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem w badaniu PATH.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg EQ-5D (badanie PATH)

| Punkt końcowy | | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g/kg (N=54) | Hizentra 0,4 g/kg (N=53) |
|----------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Zdolność do poruszania się | bez zmian | 24 | 44 (82%) | 41 (71%) |
| | poprawa | | 3 (6%) | 4 (7%) |
| | pogorszenie | | 7 (13%) | 8 (14%) |
| Samoopieka | bez zmian | | 39 (72%) | 44 (76%) |
| | poprawa | | 8 (15%) | 3 (5%) |
| | pogorszenie | | 7 (13%) | 6 (10%) |
| Codzienna aktywność | bez zmian | | 41 (76%) | 44 (76%) |
| | poprawa | | 5 (9%) | 4 (7%) |
| | pogorszenie | | 8 (15%) | 5 (9%) |
| Ból lub dyskomfort | bez zmian | | 48 (89%) | 39 (67%) |
| | poprawa | | 2 (4%) | 9 (16%) |
| | pogorszenie | | 4 (7%) | 5 (9%) |
| Niepokój lub przygnębienie | bez zmian | 40 (74%) | 43 (74%) | |
| | poprawa | 7 (13%) | 4 (7%) | |
| | pogorszenie | 7 (13%) | 6 (10%) | |

Istotne klinicznie punkty końcowe

Zmiana wyniku całkowitego INCAT

Wyniki skali INCAT mieszczą się w granicach 0-10, gdzie większy wynik oznacza pogorszenie stanu pacjentów. W badaniu PATH raportowano brak zmian wyniku INCAT wśród pacjentów leczonych lekiem Hizentra bez względu na wielkość dawki, natomiast w badaniu ICE wśród pacjentów leczonych IVIg odnotowano nieznaczne pogorszenie tego wyniku.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - zmiana wyniku całkowitego INCAT (badania PATH i ICE)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g mediana zmian (IQR) | Hizentra 0,4 g mediana zmian (IQR) | IVIg średnia zmiana (SD) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | | Badanie PATH N=57 | Badanie PATH N=58 | Badanie ICE N=31 |
| Zmiana wyniku całkowitego INCAT | 24 | 0,0 (0,0; 1,0) | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,1 (0,7) |

Skróty: IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, IQR - przedział międzykwartylowy (interquartile range), SD - odchylenie standardowe

Surogatywne punkty końcowe

Zmiana siły chwytu

W badaniu PATH odnotowano zwiększenie siły chwytu dłoni dominującej względem początku leczenia u chorych leczonych SCIg w niskiej oraz wysokiej dawce, natomiast w ocenie zmiany siły uścisku dłoni niedominującej w obu

grupach obserwowano pogorszenie wyników. W badaniu ICE odnotowano pogorszenie siły chwytu zarówno dłoni dominującej jak i niedominującej wśród chorych otrzymujących IVIg.

Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej - zmiana siły chwytu (badania PATH i ICE)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g mediana zmian (IQR) | Hizentra 0,4 g mediana zmian (IQR) | IVIg średnia zmiana (SD) |
|---|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | | Badanie PATH N=57 | Badanie PATH N=58 | Badanie ICE N=31 |
| Zmiana siły chwytu ręki dominującej [kg] | 24 | 64,0 (55,5; 87,0) | 66,7 (43,3; 90,7) | -0,8 (11,3) |
| Zmiana siły chwytu ręki niedominującej [kg] | | -0,4 (-10,3; 7,0) | -1,7 (-6,0; 4,6) | -0,3 (11,0) |

Skróty: IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, IQR - przedział międzykwartylowy (interquartile range), SD - odchylenie standardowe

Zmiana siły mięśniowej MRC

W obu grupach chorych przyjmujących SCIg w badaniu PATH nie odnotowano poprawy względem początku leczenia w zakresie siły mięśniowej ocenianej w skali MRC, natomiast w badaniu ICE w grupie pacjentów otrzymujących IVIg odnotowano zwiększenie siły mięśniowej MRC.

Tabela 19. Analiza skuteczności klinicznej - zmiana siły mięśniowej MRC (badania PATH i ICE)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g mediana zmian (IQR) | Hizentra 0,4 g mediana zmian (IQR) | IVIg średnia zmiana (SD) |
|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | | Badanie PATH N=57 | Badanie PATH N=58 | Badanie ICE N=31 |
| Zmiana siły mięśniowej MRC | 24 | 0,0 (-2,0; 2,0) | 0,0 (-2,0; 1,0) | 0,8 (4,1) |

Skróty: IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie, IQR - przedział międzykwartylowy (interquartile range), SD - odchylenie standardowe

Wyniki badań jednoramiennych

Oprócz badań randomizowanych wnioskodawca przedstawił również wyniki badań jednoramiennych, które opisowo przedstawiono poniżej.

Cocito 2017

Badanie Cocito 2017 dotyczyło 7 pacjentów (6 mężczyzn i 1 kobiety, wiek 35-82 lata) ze zdiagnozowaną CIDP, którzy po fazie ustabilizowania choroby leczeniem IVIg, przez następnych 6 miesięcy otrzymywali SCIg (Hizentra) w miesięcznej dawce 1 g/kg mc. Po 6 miesiącach leczenia pacjenci przechodzili na leczenie SCIg w podaniu bolusowym, którego wyniki pominięto w analizie. W badaniu tym kryterium włączenia był wymóg by w pierwszej fazie leczenia pomiędzy kolejnymi podaniami IVIg występowały nawracające objawy choroby.

Wyniki pierwszej, 6-miesięcznej, fazy konwencjonalnego leczenia SCIg wskazują, że u pacjentów leczonych lekiem Hizentra obserwowano poprawę sprawności wg oceny R-ODS w 6 miesiącu obserwacji, natomiast nie obserwowano istotnych zmian w zakresie siły mięśniowej MRC oraz wg skali INCAT. Średni wynik oceny R-ODS w 6 miesiącu obserwacji osiągnięty przez pacjentów w tym badaniu wyniósł 36,1 punktów (SD: 9,67).

W badaniu tym przedstawiono również wyniki dotyczące jakości życia pacjentów leczonych SCIg mierzone za pomocą skali LQI (Life Quality Index). Wyniki przedstawiono w postaci odsetka maksymalnej wartości punktowej przyznanej dla każdej domeny przez pacjentów w kwestionariuszu po 6 miesiącach leczenia. Średni odsetek maksymalnej wartości wyniku dla pierwszych trzech domen skali LQI (wpływ leczenia na codzienną aktywność, trudności związane z leczeniem, satysfakcja ze stosowanego schematu leczenia) osiągnięty przez chorych z próby Cocito 2017 był zbliżony (91,89%-96,49%), natomiast dla domeny czwartej oceniającej koszty leczenia niższy, 65,38%.

Cirillo 2018

W badaniu Cirillo 2018 oceniano długoterminową (2 lata) terapię SCIg (lek Hizentra) u 16 pacjentów z CIDP, którzy wcześniej przeszli 1 cykl leczenia IVIg, i u których wystąpiła odpowiedź kliniczna na to leczenie. Następnie pacjenci rozpoczęli terapię SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. tygodniowo.

U pacjentów leczonych SCIg w badaniu Cirillo 2018 po 24 miesiącu terapii wystąpiła poprawa sprawności wg skali mRS (wynik na koniec 12 mies. leczenia wynosił 2,83 punktów (SD: 2,32), a po kolejnych 12 miesiącach leczenia zmniejszył się do 1,91 punktów (SD: 2,64)), INCAT (po 12 mies. średni wynik oceny sensorycznej INCAT wynosił 14,7 punktów (SD: 17,2), a na końcu 24 miesiąca 12,9 punktów (SD: 24,4)), oraz wg zmiany siły mięśniowej MRC (średni wynik na końcu 12 miesiąca wyniósł 43,9 punktów (SD: 27,2), a na końcu 24 miesiąca 56,6 punktów (SD: 28,8) i wg oceny ogólnej niepełnosprawności ODSS (pomiędzy 12 a 24 mies. terapii odnotowano zmniejszenie średniej wartości wyniku ODSS, 3,3 (SD: 6,4) vs 2,9 (SD: 6,0)). Obserwowano również poprawę parametrów neurofizjologicznych takich jak: zmniejszanie się odsetka segmentów nerwowych objętych blokami przewodzenia czy zmniejszenie odsetka segmentów nerwowych z nieobecny czuciowym potencjałem czynnościowym pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii SCIg.

Cocito 2014

Cocito 2014 to prospektywne, wielośrodkowe badanie oceniające 4-miesięczne leczenie SCIg po zmianie z terapii IVIg wśród 66 chorych z CIDP lub MMN. Wyniki tego badania u pacjentów chorych na CIDP wskazują na nieznaczną poprawę wyniku sprawności wg skali MRC oraz ONLS u pacjentów leczonych SCIg w porównaniu do leczenia IVIg. W przedłużonej fazie badania (opisanej w publikacji Cocito 2016) jako główny punkt końcowy analizowano adherence, czyli odsetki pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich, ale wyniki tego punktu końcowego przedstawiono zbiorczo dla chorych z CIDP i MMN. Analizując wyniki tego badania należy wziąć pod uwagę, że część pacjentów (7%) stosowała SCIg w roztworze 16%, a nie 20%, oraz iż w badaniu nie podano informacji czy immunoglobuliną podawaną podskórnie był lek Hizentra.

W badaniu Cocito 2014 (oraz w przedłużonej fazie tego badania opisanej w publikacji Cocito 2016) zaobserwowano ogólną poprawę jakości życia mierzonej skalą LQI po zmianie terapii IVIg na SCIg.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania RCT

Analiza bezpieczeństwa w badaniu PATH przeprowadzona została w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku Hizentra.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu ICE została przedstawiona dla całej populacji chorych zakwalifikowanych do leczenia bez podziału na poszczególne fazy badania. Jedynie dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia podano wyniki odnoszące się do rozszerzonej fazy badania, w związku z czym przedstawiono wyniki jedynie tego punktu końcowego.

Zgony

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano zgonów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania (porównanie pośrednie)

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego poprzez wspólny komparator (placebo) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wykluczenia z badania u pacjentów leczonych lekiem Hizentra w badaniu PATH w porównaniu do leczonych IVIg w badaniu ICE. Bardzo szerokie przedziały ufności spowodowane są małą liczbą zdarzeń, które wystąpiły w obu badaniach.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - porównanie pośrednie zdarzeń prowadzących do wykluczenia z badania Hizentra vs IVIg (badania PATH i ICE)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g | Hizentra 0,4 g | IVIg | Hizentra 0,2 g vs IVIg | Hizentra 0,4 g vs IVIg |
|---|-------------------------|----------------|----------------|----------|--------------------------|--------------------------|
| | | n/N (%) | | | RR (95% CI) | |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do wykluczenia z badania | 24 | 1/57 (2) | 2/58 (3) | 0/31 (0) | 12,50 (0,14; 1136,00) | 12,33 (0,14; 1114,15) |

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu PATH jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 58% pacjentów leczonych mniejszą dawką leku Hizentra (ramię 0,2 g) oraz u 52% pacjentów leczonych większą dawką leku (ramię 0,4 g). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów (5%) leczonych mniejszą dawką leku oraz u 2 pacjentów (3%) leczonych większą dawką leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły łącznie u 2 pacjentów (po 1 w obu ramionach).

Dokładne informacje na temat zdarzeń niepożądanych występujących ogółem w badaniu PATH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane ogółem SCIg (badanie PATH)

| Zdarzenie niepożądane | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g | | Hizentra 0,4 g | |
|--|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | n/N (%) | liczba zdarzeń | n/N (%) | liczba zdarzeń |
| Jakiegokolwiek AEs wymagające leczenia | 24 | 33/57 (58) | 158 | 30/58 (52) | 114 |
| łagodne | | 31/57 (54,4) | 130 | 25/58 (43,1) | 88 |
| umiarkowane | | 13/57 (22,8) | 22 | 9/58 (15,5) | 20 |
| poważne | | 4/57 (7,0) | 6 | 3/58 (5,2) | 6 |
| Miejscowe reakcje skórne | | 11/57 (19,3) | 54 | 17/58 (29,3) | 49 |
| Jakiegokolwiek ciężkie AEs | | 3*/57 (5,3) | 5 | 2/58 (3,4) | 5 |
| Ciężkie AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem | | 1/57 (1,8) | 1 | 1/58 (1,7) | 1 |
| AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem | | 29/57 (50,9) | 118 | 27/58 (46,6) | 95 |
| AEs związane przyczynowo z leczeniem | | 17/57 (29,8) | 71 | 20/58 (34,5) | 64 |
| AEs związane czasowo z leczeniem | | 29/57 (50,9) | 115 | 25/58 (43,1) | 88 |
| AEs prowadzące do wycofania leczenia | | 1/57 (1,8) | 1 | 2/58 (3,4) | 6 |
| AEs prowadzące do wykluczenia z badania | | 1/57 (1,8) | 1 | 1/58 (1,7) | 3 |
| AEs prowadzące do zgonu | | 0 | 0 | 0 | 0 |

Skróty: AEs - zdarzenia niepożądane,

* u 1 chorego wystąpiła ostra alergiczna reakcja skórna, którą uznano za zdarzenie niepożądane związane przyczynowo z otrzymywanym leczeniem; zdarzenie to było podstawą do wykluczenia z badania

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 5% pacjentów leczonych lekiem Hizentra w badaniu PATH to zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz reakcje miejscowe po iniekcji. Dokładne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych SCIg (badanie PATH)

| Zdarzenie niepożądane | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g | | Hizentra 0,4 g | |
|--|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | n/N (%) | liczba zdarzeń | n/N (%) | liczba zdarzeń |
| Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania | 24 | 16/57 (28) | 60 | 18/58 (31) | 52 |
| Zmęczenie | | 5/57 (9) | 5 | 0 | 0 |
| Reakcje miejscowe | | 11/57 (19) | 54 | 17/58 (29) | 49 |
| Rumień w miejscu wstrzyknięcia | | 5/57 (9) | 11 | 10/58 (17) | 28 |
| Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia | | 5/57 (9) | 8 | 6/58 (10) | 8 |
| Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia | | 2/57 (4) | 10 | 3/58 (5) | 3 |
| Wzrost ciepłoty tkanek w miejscu wstrzyknięcia | | 0 | 0 | 3/58 (5) | 3 |
| Ból w miejscu wstrzyknięcia | | 3/57 (5) | 15 | 2/58 (3) | 2 |
| Świąd w miejscu wstrzyknięcia | | 0 | 0 | 2/58 (3) | 3 |
| Wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia | | 0 | 0 | 1/58 (2) | 1 |

| Zdarzenie niepożądane | Okres obserwacji [tyg.] | Hizentra 0,2 g | | Hizentra 0,4 g | |
|---|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | n/N (%) | liczba zdarzeń | n/N (%) | liczba zdarzeń |
| Naciek w miejscu wstrzyknięcia | | 0 | 0 | 1/58 (2) | 1 |
| Krwik w miejscu wstrzyknięcia | | 2/57 (4) | 2 | 0 | 0 |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia | | 1/57 (2) | 1 | 0 | 0 |
| Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia | | 1/57 (2) | 6 | 0 | 0 |
| Wysypka w miejscu wstrzyknięcia | | 1/57 (2) | 1 | 0 | 0 |
| Zakażenia i zarażenia | | 13/57 (23) | 18 | 6/58 (10) | 9 |
| Zapalenie nosa i gardła | | 4/57 (7) | 6 | 2/58 (3) | 2 |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | | 3/57 (5) | 3 | 2/58 (3) | 2 |
| Zakażenia układu moczowego | | 1/57 (2) | 1 | 0 | 0 |
| Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej | | 10/57 (18) | 14 | 6/58 (10) | 7 |
| Bóle stawów | | 3/57 (5) | 4 | 1/58 (2) | 1 |
| Ból pleców | | 3/57 (5) | 4 | 1/58 (2) | 1 |
| Ból kończyn | | 1/57 (2) | 1 | 3/58 (5) | 3 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | 6/57 (11) | 9 | 6/58 (10) | 7 |
| Ból głowy | | 4/57 (7) | 5 | 4/58 (7) | 4 |
| Urazy, zatrucia i postępowanie w przypadku powikłań | | 7/57 (12) | 16 | 3/58 (5) | 4 |
| Upadki | | 3/57 (5) | 8 | 1/58 (2) | 1 |

Skróty: AEs - zdarzenia niepożądane

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani zastosowanych komparatorów.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Hizentra:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Hizentra (zgłaszanych bardzo często $\geq 1/10$) należą: ból głowy wysypka i bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym skurcze mięśni). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują również: zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, bóle stawów, gorączka, zmęczenie (w tym złe samopoczucie), ból w klatce piersiowej oraz choroba przypominająca grypę.

Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów, którzy przyjmują normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy, lub w rzadkich sytuacjach, kiedy zmienia się ten produkt na inny lub leczenie przerwano na dłużej niż osiem tygodni.

URPL

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPL.

EMA

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Hizentra.

FDA

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Hizentra.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej stosowania leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie, SCIg) w porównaniu z immunoglobulinami podawanymi dożylnie (IVIg) w podtrzymującym leczeniu pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

Ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z komparatorem, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Do porównania pośredniego wykorzystano randomizowane badania kliniczne PATH (Hizentra vs PLC) oraz ICE (IVIg vs PLC). Badanie PATH obejmowało 3 ramiona ponieważ wnioskowany lek oceniano w dwóch dawkach 0,2 g/kg mc. i 0,4 g/kg mc. na tydzień. Obie dawki są wskazywane jako zalecane w ChPL Hizentra, zatem wyniki przedstawiono dla obu ramion osobno.

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych. W przypadku pozostałych punktów końcowych porównanie nie było możliwe ze względu na różnice w sposobie przedstawienia wyników. Dla punktu końcowego "ryzyko nawrotu choroby" wyniki, w przypadku obu dawek leku Hizentra, wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku nawrotu CIDP w porównaniu z IVIg. Podobnie odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wykluczenia z badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a stosowaniem IVIg.

W badaniu PATH badano również jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym. Większość pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem raportowała brak zmian w zakresie jakości życia w porównaniu do początku leczenia. Nie było jednak możliwe przeprowadzenie porównania z immunoglobulinami w podaniu dożylnym odnośnie tego punktu końcowego.

Wnioskodawca zdecydował się włączyć do analizy klinicznej również 1 przegląd systematyczny Racosta 2017 porównujący stosowanie SCIg do IVIg. W przeglądzie tym uwzględniono 8 badań klinicznych, z czego 4 dotyczyło pacjentów z CIDP. Badania te zostały również włączone przez wnioskodawcę do niniejszej analizy klinicznej. Wyniki przeglądu Racosta 2017 wskazują, że podtrzymujące leczenie SCIg w porównaniu do IVIg charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną i lepszym profilem bezpieczeństwa, aczkolwiek podkreślono, że potrzebne są dodatkowe badania potwierdzające wyniki analizy bezpieczeństwa. Wg autorów przeglądu immunoglobuliny podawane podskórnie mogą być alternatywą dla IVIg, szczególnie u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie uzyskują stabilizacji przy stosowaniu tych leków w podaniu dożylnym.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również badania jednoramienne, w których badano skuteczność stosowania SCIg po wcześniejszym leczeniu IVIg. W dwóch z tych badań (Cocito 2017 oraz Cirillo 2018) jako SCIg podawano lek Hizentra. Wnioskodawca włączył również do analizy 1 badanie jednoramienne (Cocito 2014), w którym także oceniano skuteczność SCIg po wcześniejszym leczeniu IVIg, ale jako SCIg nie był stosowany wnioskowany lek. Wyniki tych badań wskazują na podobny efekt terapeutyczny SCIg co IVIg w podtrzymującym leczeniu pacjentów z CIDP.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych lekiem Hizentra w badaniu PATH to zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz reakcje miejscowe po iniekcji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania skuteczności leku Hizentra z komparatorem czyli immunoglobulinami podawanymi dożylnie. Ponadto porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę możliwe było jedynie dla dwóch punktów końcowych, natomiast dowody z badań jednoramiennych powinny być interpretowane z dużą ostrożnością ze względu na możliwe przeniesienie efektu leczenia z wcześniejszego stosowania IVIg.

Dodatkowo pomiędzy badaniami randomizowanymi PATH i ICE występują różnice w populacji oraz metodyce przeprowadzenia. Należy zauważyć, że pomiędzy rozpoczęciem obu badań opracowano międzynarodowe kryteria diagnostyczne CIDP (EFNS/PNS 2010), co może to powodować różnice w zaawansowaniu choroby u pacjentów włączonych do obu badań.

Ograniczeniem analizy są też słabej jakości dowody skuteczności wnioskowanego leku w populacji pacjentów pediatrycznych. Do randomizowanych badań PATH i ICE włączano tylko pacjentów dorosłych, a tylko w jednym badaniu jednoramiennym (Cocito 2014) włączono pacjentów poniżej 18 r. ż.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy. Jednocześnie przedstawione wyniki nie są zgodne ze zaktualizowaną wersją papierową przedłożonej analizy ekonomicznej

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SCIg) (produkt leczniczy Hizentra) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię (SCIg) porównano z IVIg refundowanymi w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), która ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy) jest tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

W związku z przyjęciem rocznego horyzontu czasowego analiza nie uwzględnia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Model

W ramach analizy minimalizacji kosztów porównano roczny koszt stosowania (koszt leku, podania i monitorowania) SCIg i IVIg. Przyjęto, że pacjenci stosują lek przez cały rok. Założono dawkowanie leków na podstawie badania włączonego do AKL (ICE) i zamianę dawki IVIg na SCIg w stosunku 1:1.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W AKL nie stwierdzono różnic pomiędzy interwencją a komparatorem pod względem skuteczności leczenia. Stąd jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów, która zawiera wyłącznie porównanie kosztów.

Uwzględnione koszty

[Redacted content]

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ zgodnie z analizą wnioskodawcy nie istnieją dane kliniczne umożliwiające porównanie jakościowe i ilościowe zdarzeń niepożądanych pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów wejściowych analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 23. Parametry wejściowe do analizy podstawowej

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Źródło |
|---|--------------------------------|--------------|
| Masa ciała chorych na CIDP | 72,96 kg | AOTMiT 2014 |
| Liczba 3-tygodniowych cykli w ciągu roku | 17,4 cykli/rok | wnioskodawca |
| Koszt jednostkowy leku Hizentra | | |
| Koszt jednostkowy IVIg | | |
| Schemat dawkowania leku Hizentra | | |
| Schemat dawkowania IVIg | | |
| Zużycie roczne leku Hizentra | | |
| Zużycie roczne IVIg | | |
| Wycena świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 zł | 75/2018/DGL |
| Wycena świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 zł | 75/2018/DGL |
| Częstość wizyt związanych z leczeniem lekiem Hizentra | | |
| Częstość wizyt związanych z leczeniem IVIg | | |

Za koszt jednostkowy leku Hizentra przyjęto WLF zgodną z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dn. 20.12.2019 r.). Cena została przyjęta w modelu, natomiast nie uwzględniono jej w zaktualizowanej wersji analizy wnioskodawcy.

Skróty: CIDP – przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia; IVIg – immunoglobuliny dożylnie.

Użyteczności stanów zdrowia

W CMA nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr | SCIg | IVIg |
|-----------------------------|------|------|
| Koszt leczenia [zł], w tym: | | |
| Koszt leku [zł] | | |
| Koszt podania [zł] | | |
| Różnica kosztów [zł] | | |

Zgodnie oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SCIg (leku Hizentra) w miejsce IVIg

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

W związku z brakiem różnic w zakresie skuteczności terapii SCIg i IVIg **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynika, że „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Biorąc pod uwagę powyższy zapis ceny progowe powinny być obliczone względem preparatu IVIg o najniższej cenie [redacted]. Wyniki tych obliczeń zaprezentowano w rozdziale 5.3.4. AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (AW) [redacted]
 [redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| I | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| II | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| III | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| IV | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| V | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| VI | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| VII | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| VIII | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| IX | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| X | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | NIE | W toku AKL nie stwierdzono różnic skuteczności interwencji i komparatora, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Przyjęto perspektywę NFZ oraz wspólną pacjenta i płatnika publicznego, tożsamą z perspektywą NFZ. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | nd | Nie wykazano skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatora, niemniej poprawny przegląd systematyczny został przeprowadzony. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Przyjęto roczny horyzont czasowy, który uznano za wystarczający w przypadku analizy minimalizacji kosztów. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | nd | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | NIE | W związku z przyjęciem rocznego horyzontu czasowego nie dokonano dyskontowania. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | nd | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | nd | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. |

nd - nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na istotną przewagę immunoglobulin podskórnych nad dożylnymi, przedłożona analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Przyjęty w analizie horyzont czasowy obejmował rok, co uznano za wystarczające założenie. Ceny progowe prezentacji produktu leczniczego Hizentra obliczono względem [redacted], co pozostaje w sprzeczności z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Obszerniejsze uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 5.2.2. AWA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu



5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez testowanie wpływu na wynik przyjęcia zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była przeprowadzona analiza wrażliwości. Ocena spójności wewnętrznej nie wykazała błędów w funkcjonowaniu modelu.

W ramach sprawdzenia zgodności wartości wejściowych w załączonym modelu z wartościami w tekście analizy, analitycy Agencji stwierdzili niezgodność w zakresie minimalnego i maksymalnego kosztu jednostkowego IVIg na

² Przy założeniu długości cyklu 3 tygodnie. [redacted]

podstawie DGL NFZ 2018. Dane źródłowe są zgodne z wartościami użytymi w modelu, zatem obliczenia przeprowadzono w sposób prawidłowy.

Walidacja konwergencji

Analiza konwergencji nie była możliwa do przeprowadzenia z uwagi na zróżnicowaną metodykę i populację docelową w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Wnioskodawca podkreśla, że analizy te, pomimo ww. różnic, zostały przeprowadzone techniką minimalizacji kosztów, co jest zgodne z przedłożoną AE.

Walidacja zewnętrzna

Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W ramach analizy weryfikacyjnej analitycy AOTMiT obliczyli ceny progowe dla produktu leczniczego Hizentra wynikające z zapisów art. 13 ust. 3, tj. w odniesieniu do immunoglobuliny dożyłnej o najniższej cenie przetargowej. Obliczona w ten sposób cena progowa wynosi [redacted]. Uzasadnienie oszacowań znajduje się w rozdziale 5.2.2. AWA.

Poniżej zestawiono ceny progowe (CZN) poszczególnych opakowań produktu leczniczego Hizentra:

- Hizentra, 1 fiol. po 50 ml – [redacted];
- Hizentra, 1 fiol. po 10 ml – [redacted];
- Hizentra, 1 fiol. po 20 ml – [redacted];
- Hizentra, 1 fiol. po 5 ml – [redacted].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

5.4. Komentarz Agencji

[redacted]

[redacted]



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy. Jednocześnie przedstawione wyniki nie są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym produkt leczniczy Hizentra nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w leczeniu CIDP;
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ leku Hizentra zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

Jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto zastosowanie immunoglobulin dożylnych finansowanych 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)”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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 (Aneks do AWA IqVena 2014) – 200 osób w 2014 roku;
- liczba chorych na CIDP w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy będzie zmieniać się proporcjonalnie do ludności w Polsce oszacowanej na podstawie danych GUS za 2018 rok;
- udział chorych na CIDP, u których uzyskano stabilizację w trakcie terapii IVIg równy 89,12% oszacowano na podstawie badania klinicznego z randomizacją PATH.

Oszacowana w ten sposób wielkość populacji docelowej wyniosła [redacted] osób zarówno w pierwszym jak i w drugim roku analizy. Biorąc pod uwagę założenia dotyczące przyjętych udziałów, [redacted]

Koszty

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min-maks) | II rok (min-maks) |
|--|---------------------|----------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | [redacted] | [redacted] |

*Oszacowana przez wnioskodawcę (na podstawie danych NFZ za 2017 rok i udziałów SCIg wg. PAC 2016) liczba pacjentów otrzymujących SCIg w ramach aktualnie finansowanych 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) oraz 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).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Hizentra [redacted] z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] zł w pierwszym roku i ok. [redacted] zł w drugim roku refundacji.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | |
|------------------------------|----------------------|------------|
| | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [redacted] | [redacted] |
| Koszty pozostałe* | [redacted] | [redacted] |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | |
|-----------------------------|----------------------|--------|
| | I rok | II rok |
| Koszty sumaryczne | | |
| Scenariusz nowy | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | |
| Koszty pozostałe* | | |
| Koszty sumaryczne | | |
| Koszty inkrementalne | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | |
| Koszty pozostałe* | | |
| Koszty sumaryczne | | |

*Obejmują koszty leczenia IVlg i programu lekowego (podania leków i monitorowania)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | – |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | NIE | Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych: "Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet – to perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmująca przewidywany przedział czasu <u>wystarczający do ustalenia równowagi na rynku</u> i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (...)". W BIA nie uwzględniono horyzontu czasowego pozwalającego na osiągnięcie równowagi na rynku. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | NIE | Dane NFZ wskazują, że populacja pacjentów chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SClg może być wyższa niż to wynika z założeń wnioskodawcy |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | NIE | Określone we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw wnioskowanego leku nie są wystarczające do pokrycia zapotrzebowania obliczonego w AWB. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości. |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Dane NFZ wskazują, że populacja pacjentów chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SCIg może być wyższa niż to wynika z założeń wnioskodawcy. Jako punkt wyjścia wnioskodawca przyjął rzeczywistą liczbę chorych leczonych w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w 2014 roku określoną w aneksie do analizy AOTMiT 2014, czyli 200 osób. Wg danych NFZ w latach 2016-2018 do programu B.67 było zakwalifikowanych 3 465-4 637 pacjentów rocznie, w tym 313-367 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G61.8 (inne polineuropatie zapalne) i 2 165-3 098 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G62.8 (inne określone polineuropatie). Zgodnie z APD Hizentra CIDP klasyfikowane jest zarówno pod jednym jak i drugim kodem. Spośród pacjentów z powyższymi rozpoznaniem w kolejnych latach odpowiednio 484, 611 i 616 osób otrzymało immunoglobuliny ludzkie, co sugeruje, że punkt wyjścia do oszacowania populacji powinien być postawiony jeszcze wyżej niż w wariancie wnioskodawcy uwzględniającym maksymalne oszacowanie rzeczywistej liczby chorych leczonych w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w 2014 roku określoną w aneksie do analizy AOTMiT 2014, czyli 400 osób. Jednocześnie warto pamiętać, że

Wyniki scenariusza maksymalnego populacji oszacowanego przez wnioskodawcę wskazują na w pierwszym i w drugim roku analizy. Przyjęcie w modelu średniej liczby chorych na CIDP w Polsce leczonych w PL 570 pacjentów (średnia z przytoczonych powyżej danych NFZ) skutkuje w wysokości w pierwszym i w drugim roku analizy.

W opisie analizy wrażliwości podano inne ceny IVIg niż testowano w modelu. W rozdziale poniżej przedstawiono wartości użyte w modelu. Ponadto zidentyfikowano błędne wyniki analizy wrażliwości testujące założenie dotyczące wnioskowanej ceny (scenariusz 1 i 2), jednak ich zaktualizowanie nie wpływa na wnioskowanie z analizy. Wnioskodawca nie przedstawił papierowej wersji analizy uwzględniającej

W związku z powyższym wyniki przedstawione w AE nie są zbieżne z papierowymi wersjami analiz wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted text]

- [Redacted text]

⁴ Przy założeniu długości cyklu 3 tygodnie.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki te są zbieżne ze zaktualizowanym modelem elektronicznym wnioskodawcy i nie są zbieżne z papierową wersją analizy. Scenariusz minimalny i maksymalny zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ

| Nr | Scenariusz | I rok [zł] | II rok [zł] |
|-----------|--|------------|-------------|
| 0 | Scenariusz podstawowy | | |
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | Minimalna liczebność populacji docelowej | | |
| 4 | Maksymalna liczebność populacji docelowej | | |
| 5 | Ekstrapolacja liniowa udziałów SCIg w scenariuszu nowym | | |
| 6 | Ekstrapolacja wykładnicza udziałów SCIg w scenariuszu nowym | | |
| 7 | Udziały SCIg w scenariuszu nowym dostarczone przez wnioskodawcę | | |
| 8 | Udziały docelowe leku Hizentra w scenariuszu nowym z <i>Pac 2016</i> | | |
| 9 | Zmniejszona masa ciała chorych (<i>Badanie PATH</i>) | | |
| 10 | Zwiększona masa ciała chorych (<i>Badanie PATH</i>) | | |
| 11 | Scenariusz maksymalny: | | |
| 12 | Maksymalny koszt jednostkowy IVIg z NFZ DGL równy | | |
| 13 | Średni ważony koszt jednostkowy IVIg z NFZ DGL równy | | |
| 14 | | | |
| 15 | Scenariusz minimalny: | | |
| 16 | Minimalna liczba dni, w których IVIg jest podawany na cykl (<i>Badanie ICE</i>) | | |
| 17 | Schemat dawkowania IVIg przyjęty z najnowszych wytycznych klinicznych <i>AAAAI 2017</i> | | |
| 18 | Schemat dawkowania IVIg przyjęty z polskich wytycznych klinicznych <i>Korsak 2014</i> | | |
| 19 | Wzrost dawki SCIg w stosunku do uprzednio stosowanej dawki IVIg o 3,03% (<i>Markvardsen 2014</i>) | | |
| 20 | Wzrost dawki SCIg w stosunku do uprzednio stosowanej dawki IVIg o 12,12% (<i>Markvardsen 2014</i>) | | |

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja modelu wnioskodawcy nie wykazała konieczności przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że objęcie refundacją leku Hizentra w leczeniu CIDP będzie się wiązało z

Największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęty w modelu koszt komparatora (immunoglobuliny dożyłne).

[REDAKCYJNE WYKROTKI]

Dane NFZ wskazują, że populacja pacjentów chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SCIg może być wyższa niż to wynika z założeń wnioskodawcy. Jednocześnie warto pamiętać, że

[REDAKCYJNE WYKROTKI]

W modelu wykazano, że

[REDAKCYJNE WYKROTKI]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego PL przesłane przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, dr hab. M. Siemińskiego, w podziale na poszczególne części tego programu. Prof. A Słowik nie przedstawiła uwag do proponowanego PL.

Tabela 32. Uwagi do wnioskowanego programu lekowego przekazane przez eksperta klinicznego

| Część programu | Uwagi eksperta | Komentarz analityka |
|--|---|--|
| Kryteria kwalifikacji | Rozpoznanie CIDP na podstawie aktualnych kryteriów rozpoznania opracowanych przez EFNS/PNS | Zapis w proponowanym PL to rozpoznanie choroby na podstawie 2 kryteriów: badania EMG ≥ 4 nerwów oraz brak skuteczności lub przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami |
| Badania przy kwalifikacji do leczenia | Wskazane jest wykonanie badania koagulogramu, stężenia kreatyniny w surowicy, elektrolitów, immunoglobuliny A, ALAT, ASPAT, morfologii krwi obwodowej | Badania sugerowane do dodania przez eksperta przy kwalifikacji do leczenia |
| Monitorowanie leczenia | Co 6 miesięcy ocena wyniku pacjenta w skali INCAT. Przed każdym podaniem leku oznaczenie koagulogramu, morfologii krwi obwodowej, elektrolitów i kreatyniny | Dodatkowa ocena leczenia proponowana przez eksperta |
| Monitorowanie programu | Ocena odsetka pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w trakcie 12 miesięcy leczenia Ocena liczby zdarzeń niepożądanych związanych z samodzielnym przeprowadzaniem infuzji przez pacjenta | Dodatkowe punkty monitorowania programu sugerowane przez eksperta |
| Czas leczenia w programie | Bezterminowo | Wg zapisu w proponowanym PL czas leczenia określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia |
| Dawkowanie | 0,2g/kg.m.c. – 0,4 g/kg.m.c co 1 – 4 tygodnie, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej | Zapis w proponowanym PL - zalecana dawka od 0,2 do 0,4 g/kg m.c. na tydzień |
| Kryteria wyłączenia | Pogorszenie stanu pacjenta w trakcie terapii o 1 punkt w skali INCAT, mimo stosowania dawki 0,4 g/kg. m.c co 1 tydzień przez 8 kolejnych tygodni. | Dodatkowe kryterium wyłączenia sugerowane przez eksperta |

Wg eksperta klinicznego, prof. Siemińskiego, konieczne jest ustalenie zasad prowadzenia opieki nad pacjentami uczestniczącymi w programie w warunkach ambulatoryjnych – domowych. Wg eksperta proponowany PL powinien docelowo ograniczyć wizyty pacjentów w poradni neurologicznej (do 1-2 rocznie) i wyeliminować hospitalizacje pacjentów na oddziałach szpitalnych.

W opinii prof. Siemińskiego "główny ciężar opieki powinien spoczywać na odpowiednio przeszkolonym personelu pielęgniarskim, dokonującym wystandaryzowanej oceny neurologicznej pacjenta co 4 tygodnie, połączonej z oceną parametrów laboratoryjnych. Ocena ta powinna być dostępna elektronicznie lekarzowi prowadzącemu program". W takim przypadku konieczne byłoby "stworzenia mobilnego systemu akwizycji danych odnośnie przebiegu choroby i stworzenie ogólnopolskiego, nadzorowanego przez eksperta rejestru chorych leczonych w programie. Umożliwi to holistyczną ocenę funkcjonowania i przydatności programu".

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Hizentra w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.01.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Hizentra, subcutaneous immunoglobulin, SCIg, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji HAS Sante z 2019 roku, dotyczącą leczenia stabilizacyjnego lekiem Hizentra pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP). Autorzy rekomendacji określili korzyść kliniczną ze stosowania tego leku w leczeniu CIDP jako wysoką, aczkolwiek zaznaczyli, że nie wykazano przewagi klinicznej na immunoglobulinami podawanymi dożylnie (Clairyg, Octagam, Privigen, Tegeline) w tym wskazaniu.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

Tabela 33 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla leku Hizentra w leczeniu CIDP

| Organizacja, rok (Kraj) | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|--------------------------------------|---|
| <p>HAS 2019 (Francja)</p> | <p><u>Rekomendacja dotyczy leku Hizentra</u></p> <p>HAS rekomenduje leczenie lekiem Hizentra pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną. Lek ten jest alternatywą dla terapii IVIg w podtrzymującym leczeniu CIDP po stabilizacji choroby.</p> <p>Główne wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzyść kliniczna leku Hizentra w leczeniu CIDP jest wysoka (porównanie vs placebo na podstawie randomizowanego badania klinicznego PATH). • Nie wykazano przewagi klinicznej leku Hizentra nad innymi IVIg (Clairyg, Octagam, Privigen, Tegeline). Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich badań w porównaniu z IVIg, nie można określić wyższości SCIg nad IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP po stabilizacji choroby. • Lek Hizentra został zatwierdzony do leczenia szpitalnego. |

Skróty: CIDP - przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, IVIg - immunoglobuliny podawane dożylnie

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Hizentra fiołka 20 ml

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Belgia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Bułgaria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Chorwacja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Cypr | 100% | Nie | Nie |
| Czechy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Dania | 100% | Nie | Nie |
| Estonia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Finlandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Francja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Grecja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Hiszpania | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Holandia | 100% | Nie | Nie |
| Irlandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Islandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Litwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Luksemburg | 100% | Nie | Nie |
| Łotwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Malta | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Niemcy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Norwegia | 100% | Nie | Nie |
| Portugalia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Rumunia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowacja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowenia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwajcaria | 100% | Nie | Nie |
| Szwecja | 100% | Nie | Nie |
| Węgry | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Wielka Brytania | 100% | Nie | Nie |
| Włochy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 18.12.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Hizentra fiołka 50 ml**Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Belgia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Bułgaria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Chorwacja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Cypr | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Czechy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Dania | 100% | Nie | Nie |
| Estonia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Finlandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Francja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Grecja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Hiszpania | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Holandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Irlandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Islandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Litwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Luksemburg | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Łotwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Malta | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Niemcy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Norwegia | 100% | Nie | Nie |
| Portugalia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Rumunia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowacja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowenia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwajcaria | 100% | Nie | Nie |
| Szwecja | 100% | Nie | Nie |
| Węgry | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Wielka Brytania | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Włochy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 18.12.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Hizentra fiołka 5 ml**Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|----------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Belgia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Bułgaria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Chorwacja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Cypr | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Czechy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Dania | 100% | Nie | Nie |
| Estonia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Finlandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Francja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Grecja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Hiszpania | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Holandia | 100% | Nie | Nie |
| Irlandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Islandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Litwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Luksemburg | 100% | Nie | Nie |
| Łotwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Malta | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Niemcy | 100% | Nie | Nie |
| Norwegia | 100% | Nie | Nie |
| Portugalia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Rumunia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowacja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowenia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwajcaria | 100% | Nie | Nie |
| Szwecja | 100% | Nie | Nie |
| Węgry | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Wielka Brytania | 100% | Nie | Nie |
| Włochy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 18.12.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Hizentra fiołka 10 ml

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Belgia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Bułgaria | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Chorwacja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Cypr | 100% | Nie | Nie |
| Czechy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Dania | 100% | Nie | Nie |

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Estonia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Finlandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Francja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Grecja | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Hiszpania | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Holandia | 100% | Nie | Nie |
| Irlandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Islandia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Litwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Luksemburg | 100% | Nie | Nie |
| Łotwa | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Malta | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Niemcy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Norwegia | 100% | Nie | Nie |
| Portugalia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Rumunia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowacja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowenia | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwajcaria | 100% | Nie | Nie |
| Szwecja | 100% | Nie | Nie |
| Węgry | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Wielka Brytania | 100% | Nie | Nie |
| Włochy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 18.12.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Hizentra:

- w fiolkach 5 ml, 10 ml i 20 ml jest obecnie refundowany w 8 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski,
- w fiolce 50 ml jest obecnie refundowany w 4 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.

W żadnym z krajów, które refundują lek Hizentra nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLR.4600.857.2019.14.RB, PLR.4600.858.2019.14.RB, PLR.4600.859.2019.14.RB, PLR.4600.860.2019.14.RB (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) w ramach programu lekowego: "Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)".

Produkt leczniczy Hizentra nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

W 2014 roku, w ramach programu lekowego leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, oceniane były immunoglobuliny podawane dożylnie (leki: IgVena, Kiovig, Privigen oraz Sandoglobulin). Leki te otrzymały wtedy pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT.

Obecnie lek Hizentra jest refundowany w ramach programów lekowych leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (B.17) oraz u dorosłych (B.62). Wnioskowane ceny leku są tożsame z cenami wg aktualnego obwieszczenia MZ (z 20 grudnia 2019 r.)

Problem zdrowotny

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Najpopularniejszymi obecnie kryteriami diagnozowania są opracowane w 2010 roku przez grupę roboczą Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS).

CIDP jest zaliczana do chorób rzadkich (Orphanet 2018). Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 mieszkańców u osób w różnym wieku; 10% chorych stanowią dzieci. Objawy rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowłady kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechowe. W EMG stwierdza się zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji, brak fali F. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u 95% chorych zwiększone jest stężenie białka.

Choroba może mieć przebieg z postępującym, zwalniającym z zaostrzeniami lub nawrotowym. Rokowanie jest dobre, u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki.

Leczenie w CIDP ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie – poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Podjęcie leczenia wymaga przeciwstawienia płynących z niego korzyści ewentualnym objawom niepożądanym, a także, niestety, rozważenia kosztów planowanego leczenia. Stosuje się steroidy, immunoglobuliny oraz terapię plazmaferezą.

Inne leki stosowane w leczeniu CIDP to cyklofosfamid, cyklosporyna, interferon alfa 2a, przeszczepy komórek macierzystych. Plazmaferezę stosuje się u chorych zagrożonych unieruchomieniem lub niewydolnością oddechową (występuje w CIDP rzadko). Jak się obecnie uważa, podawanie immunoglobulin, stanowi najkorzystniejszy sposób leczenia, ale – z uwagi na konieczność powtarzania wlewni – ograniczony wysokimi kosztami i praktycznie zarezerwowany dla przypadków opornych na inne leki. Niezależnie od stosowania leków wpływających na przyczyny choroby często konieczne jest leczenie towarzyszącego bólu i prowadzenie rehabilitacji chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Zarówno wg opinii ankietowanych ekspertów klinicznych jak i z odnalezionych wytycznych wynika, że komparatorem dla ocenianej interwencji najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce są immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg), które są refundowane w ramach analizowanego programu lekowego B.67 "leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)". Zdaniem analityków placebo powinno być traktowane jedynie jako komparator dodatkowy przy ocenie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii oraz w ramach przeprowadzenia porównania pośredniego SCIg vs IVIg.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL przeprowadzono porównanie pośredniego metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo), do którego wykorzystano randomizowane badania kliniczne PATH (Hizentra vs PLC) oraz ICE (IVIg vs PLC).

Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla dwóch punktów końcowych. Dla punktu końcowego "ryzyko nawrotu choroby" wyniki, w przypadku obu dawek leku Hizentra, wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku nawrotu CIDP w porównaniu z IVIg. Podobnie odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wykluczenia z badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a stosowaniem IVIg.

W badaniu PATH badano również jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym. Większość pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem raportowała brak zmian w zakresie jakości życia w porównaniu do początku leczenia.

Wnioskodawca zdecydował się włączyć do analizy klinicznej również 1 przegląd systematyczny Racosta 2017 porównujący stosowanie SClg do IVIg. W przeglądzie tym uwzględniono 8 badań klinicznych, z czego 4 dotyczyło pacjentów z CIDP. Badania te zostały również włączone przez wnioskodawcę do niniejszej analizy klinicznej. Wyniki przeglądu Racosta 2017 wskazują, że podtrzymujące leczenie SClg w porównaniu do IVIg charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną i lepszym profilem bezpieczeństwa, aczkolwiek podkreślono, że potrzebne są dodatkowe badania potwierdzające wyniki analizy bezpieczeństwa. Wg autorów przeglądu immunoglobuliny podawane podskórnie mogą być alternatywą dla IVIg, szczególnie u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie uzyskują stabilizacji przy stosowaniu tych leków w podaniu dożylnym.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również badania jednoramienne, w których badano skuteczność stosowania SClg po wcześniejszym leczeniu IVIg. W dwóch z tych badań (Cocito 2017 oraz Cirillo 2018) jako SClg podawano lek Hizentra. Wnioskodawca włączył również do analizy 1 badanie jednoramienne (Cocito 2014), w którym także oceniano skuteczność SClg po wcześniejszym leczeniu IVIg, ale jako SClg nie był stosowany wnioskowany lek. Wyniki tych badań wskazują na podobny efekt terapeutyczny SClg co IVIg w podtrzymującym leczeniu pacjentów z CIDP.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania skuteczności leku Hizentra z komparatorem czyli immunoglobulinami podawanymi dożylnie. Porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę możliwe było jedynie dla dwóch punktów końcowych, natomiast dowody z badań jednoramiennych powinny być interpretowane z dużą ostrożnością ze względu na możliwe przeniesienie efektu leczenia z wcześniejszego stosowania IVIg.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego poprzez wspólny komparator (placebo) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wykluczenia z badania u pacjentów leczonych lekiem Hizentra w badaniu PATH w porównaniu do leczonych IVIg w badaniu ICE.

W badaniu PATH jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 58% pacjentów leczonych mniejszą dawką leku Hizentra (ramię 0,2 g) oraz u 52% pacjentów leczonych większą dawką leku (ramię 0,4 g). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów (5%) leczonych mniejszą dawką leku oraz u 2 pacjentów (3%) leczonych większą dawką leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły łącznie u 2 pacjentów (po 1 w obu ramionach).

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 5% pacjentów leczonych lekiem Hizentra w badaniu PATH to zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz reakcje miejscowe po iniekcji.

Porównanie kosztów i cena progowa

W związku z brakiem różnic w zakresie skuteczności terapii SClg i IVIg **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca wykonał analizę progową [redacted] zapisami art. 13 ust. 3 ceny progowe powinny być obliczone względem technologii medycznej o **najkorzystniejszym współczynniku** uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Obliczona w ten sposób cena progowa netto wynosi [redacted], a obliczone na jest podstawie [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Hizentra w leczeniu CIDP wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ

Największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęty w modelu koszt komparatora (immunoglobuliny dożyłne).

Dane NFZ wskazują, że populacja pacjentów chorych na CIDP, którzy kwalifikują się do terapii SCIG może być wyższa niż to wynika z założeń wnioskodawcy. Jednocześnie warto pamiętać, że

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wg eksperta klinicznego, prof. Siemińskiego, konieczne jest ustalenie zasad prowadzenia opieki nad pacjentami uczestniczącymi w programie w warunkach ambulatoryjnych – domowych. Wg eksperta proponowany PL powinien docelowo ograniczyć wizyty pacjentów w poradni neurologicznej (do 1-2 rocznie) i wyeliminować hospitalizacje pacjentów na oddziałach szpitalnych. Dodatkowo prof. Siemiński przedstawił kilka proponowanych zmian do zapisów programu lekowego odnośnie kryteriów włączenia i wyłączenia, badań przy kwalifikacji do leczenia, czasu leczenia oraz monitorowania leczenia i PL.

W opinii prof. Siemińskiego "główny ciężar opieki powinien spoczywać na odpowiednio przeszkolonym personelu pielęgniarskim, dokonującym wystandaryzowanej oceny neurologicznej pacjenta co 4 tygodnie, połączonej z oceną parametrów laboratoryjnych. Ocena ta powinna być dostępna elektronicznie lekarzowi prowadzącemu program". W takim przypadku konieczne byłoby "stworzenia mobilnego systemu akwizycji danych odnośnie przebiegu choroby i stworzenie ogólnopolskiego, nadzorowanego przez eksperta rejestru chorych leczonych w programie. Umożliwi to holistyczną ocenę funkcjonowania i przydatności programu".

Dodatkowo prof. Siemiński przedstawił kilka sugestii odnośnie kryteriów

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji HAS Sante z 2019 roku, dotyczącą leczenia stabilizacyjnego lekiem Hizentra pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP). Autorzy rekomendacji określili korzyść kliniczną ze stosowania tego leku w leczeniu CIDP jako wysoką, aczkolwiek zaznaczyli, że nie wykazano przewagi klinicznej na immunoglobulinami podawanymi dożylnie (Clairyg, Octagam, Privigen, Tegeline) w tym wskazaniu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią. Wnioskodawca nie wyjaśnił przyjęcia w kryteriach wyłączenia z przeglądu systematycznego badań wśród populacji pacjentów z atypowymi postaciami przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii.</p> | NIE | Wyjaśniono, iż przyjęte kryterium nie wpłynęło na wyniki analizy. |
| <p>2. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia); ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów na wyższość analizowanej interwencji nad komparatorami. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W AE wnioskodawca przeprowadził obliczenia na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami, co nie jest zgodne z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o Refundacji.</p> | NIE | W odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca pozostaje na stanowisku zaprezentowanym w pierwotnie przedłożonej AE. |
| <p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Podczas szacowania kosztów stosowania komparatorów wnioskodawca nie uwzględnił cen z przetargów zrealizowanych w latach 2017-2018. Mimo iż ceny uzgodnione w ramach części z tych przetargów przestaną obowiązywać w czasie krótszym niż horyzont analizy, na chwilę obecną ceny te powinny być uwzględnione jako obowiązujące. Nieuwzględnienie cen z przetargów w latach 2017-2018 zniekształca wynik AE, w związku z czym należy przeprowadzić wariant analizy wrażliwości uwzględniający ceny przetargowe za lata 2017-2018.</p> | TAK | Uzupełniono |
| <p>1. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Zmianę wie kości populacji leczonej w ramach programu lekowego B.67. oszacowano na podstawie</p> | TAK | Uzupełniono |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| <p>opracowania AOTMiT z 2014 roku. Założono, że liczba chorych na CIDP w kolejnych latach będzie się zmieniać proporcjonalnie do liczby ludności w Polsce, przy czym liczbę ludności w Polsce oszacowano na podstawie prognozy z 2014 roku zamiast wykorzystać aktualne dane GUS dotyczące liczby ludności w Polsce.</p> | | |
| <p>2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych: "Horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet – to perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmująca przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia <u>równowagi na rynku</u> i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (...) lub decyzji o podwyższeniu ceny (...)". W BIA nie uwzględniono horyzontu czasowego pozwalającego na osiągnięcie równowagi na rynku.</p> | NIE | W opinii wnioskodawcy przyjęcie dłuższego niż 2 lata horyzontu czasowego wiązałoby się ze znaczną niepewnością oszacowań i dlatego nie przyjęł horyzontu potrzebnego do osiągnięcia równowagi na rynku. |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- brak

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak

Analiza kliniczna:

- kryteria wyłączenia badań z przeglądu systematycznego AKL nie odpowiadają wnioskowanej populacji docelowej (zawężają do postaci typowej CIDP);

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- Przyjęto horyzont czasowy niezgodny z wytycznymi, tj. przyjęto minimalny wymagany horyzont 2 lat, jednak horyzont ten nie jest wystarczający na osiągnięcie równowagi na rynku

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brill 2018 Brill V, van Schaik IN, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Durn B, Cornblath DR, Merkies ISJ. Electrophysiological Testing in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Treated with Subcutaneous Immunoglobulin: The PATH Study (P1.433). *Neurology* 2018; 90 (15 Supplement).
- 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
- Cocito 2014 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;17:426–8.
- 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 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
- Hughes 2008 Hughes RA, Donofrio P, Brill 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
- 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
- Racosta 2017 Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55(6):802-809
- van Shaik 2016 van Schaik IN, Geloven N, Brill 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 random-ized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1):345
- van Shaik 2018 van Schaik IN, Brill 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
- van Shaik 2019 Gutierrez L.P. et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *pharmacspidemiology and drug safety*. 2008, 17, 90-102.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- 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.
- AAN 2012 American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009-1015.
- ASA 2016 The American Society for Apheresis. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*.2016;31:149–338.
- EFNS/PNS 2010 Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P. 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.
- Has Sante 2019 Transparency committee opinion Hizentra. 7 December 2011
- Stępień 2011 Stępień A, Korsak J, Kozubski W. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnego immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011;45,6:525-535

Pozostałe publikacje

- AWA AOTM-RK-4351-8-10/2014 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr: AOTM-RK-4351-8-10/2014
- ChPL Hizentra Charakterystyka produktu leczniczego Hizentra (dostęp 02.12.2019)

- Drac 2009** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Polski Przegląd Neurologiczne. 2009;5(2):68-73.
- Korsak 2014** Korsak J, Baranowski W, Jung A. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wydanie II.2014.
- Siemiński 2013** Mariusz Siemiński, Anna Ossowska. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna. Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 2, 47–54

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED], 2019

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED], 2019

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED] 2019

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) stosowanego w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii, [REDACTED] 2019

Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna, SCIg) zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zał. 6. Uzupełnienie do Analizy ekonomicznej dla leku Hizentra zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zał. 7. Uzupełnienie do Analizy wpływu na budżet dla leku Hizentra zgodnie z uwagami AOTMiT