

AESTIMO

Analiza Ekonomiczna

HyQvia[®]

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej

Wersja 1.2
Kraków 2024

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków

[REDACTED]

[REDACTED]

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Takeda Pharma Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 23 grudnia 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny.....	12
2.1 Populacja	12
2.2 Oceniana interwencja	13
2.3 Komparatory	13
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego HyQvia i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
3 Metodyka analizy ekonomicznej	18
3.1 Strategia analityczna.....	18
3.2 Perspektywa analizy.....	19
3.3 Horyzont czasowy	20
3.4 Dyskontowanie	20
3.5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	20
3.5.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	20
3.5.1.1 Masa ciała chorych	21
3.6 Analiza kosztów.....	21
3.6.1 Koszty jednostkowe leków	22
3.6.2 Zużycie leków	23
3.6.3 Koszty podania/wydania leków	25
3.6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania	27
3.6.5 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	27
4 Walidacja modelu.....	28
4.1 Walidacja wewnętrzna modelu.....	28
4.2 Walidacja konwergencji	28
4.3 Walidacja zewnętrzna.....	28
5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	28
5.1 Analiza podstawowa	28

5.2	Analiza wrażliwości	29
6	Wyniki analizy ekonomicznej.....	30
6.1	Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).....	31
6.2	Wyniki analizy progowej	32
6.3	Analiza wrażliwości	34
6.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	34
6.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	36
7	Ograniczenia analizy	38
8	Dyskusja.....	39
9	Wnioski końcowe	41
10	Załączniki.....	42
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	42
10.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	42
10.2.1	Metodyka.....	42
10.2.1.1	Cel.....	42
10.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	42
10.2.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	43
10.2.1.4	Źródła danych wtórnych	43
10.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	44
10.2.3	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	46
	Spis Tabel	48
	Spis Wykresów	49
	Piśmiennictwo.....	50

Wykaz skrótów

AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIDP	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
fSCIg	Immunoglobulina podskórna wspomagana hialuronidazą (z ang. <i>facilitated subcutaneous immunoglobulin</i>)
GBA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
Ig	immunoglobulina
IgA	Immunoglobulina A
IgG	Immunoglobulina G
IVIg	Immunoglobulina dożylna (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulines</i>)
m.c.	Masa ciała pacjenta
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	Perspektywa Płatnika Publicznego
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SCIg	Podskórna immunoglobulina (z ang. <i>Subcutaneous immunoglobulin</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UR	Uchwały rady

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego HyQvia®, składającego się z immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), do podania podskórnego (fSCIg), u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Takeda Pharma Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją prezentacji leku:

- HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml,
- HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml,
- HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml,
- HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 300 ml,
- HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml,

w ramach proponowanego programu lekowego „B.67. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.0, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu HyQvia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel®. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego HyQvia ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, u których wystąpiła stabilizacja choroby podczas leczenia immunoglobulinami dożylnymi (IVIg).

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy HyQvia zawierający immunoglobuliny (Ig) pobrane z ludzkiego osocza oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20) odpowiedzialne za terapeutyczne działanie leku.

W analizie ekonomicznej jako komparatory dla preparatu HyQvia przyjęto obecnie refundowany w leczeniu podtrzymującym CIDP preparat Hizentra, będący immunoglobuliną podskórną (SCIg) oraz immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg).

Ze względu na brak dowodów na występowanie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych.

Ponieważ z analizy klinicznej dla leku HyQvia wynika, że lek ten nie ma dowodów wskazujących na istotną przewagę nad komparatorami należy oczekiwać, że również średni czas pozostawania na terapii nie powinien być znacząco różny między poszczególnymi terapiami. Z tego względu, wydaje się zasadne przyjęcie stałego, krótkiego horyzontu czasowego, bez dokładnego szacowania tempa wypadania pacjentów. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto roczny horyzont czasowy jako minimalny okres pozwalający uwzględnić różnice między porównywanymi terapiami.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania.

Warunki cenowe dla leku HyQvia ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, [REDACTED]

Cenę zbytu netto produktu Hizentra oraz IVlg oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2025 r. (MZ 18/12/2024). Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków oraz diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz zdefiniowanym komparatorem, w przeliczeniu na jednego pacjenta chorego na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 r. (MZ 24/10/2024).

Wyniki

Wariant z uwzględnieniem RSS

Analiza podstawowa

W wariantcie podstawowym analizy, średni całkowity koszt leczenia CIDP w 1-rocznym horyzontie czasowym oszacowano na:

- HyQvia: [REDACTED] zł
- Hizentra: 439 265 zł
- IVlg: 352 676 zł

Zastosowanie leczenia produktem leczniczym HyQvia w porównaniu z terapią lekiem Hizentra będzie [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDACTED], natomiast w porównaniu z IVlg leczenie fSClg będzie [REDACTED]. Główną składową kosztów porównywanych schematów leczenia stanowią wydatki na substancje lecznicze. Jako że wnioskowana jest refundacja preparatu HyQvia w ramach programu lekowego, koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów nie generują różnic między kosztami poszczególnymi terapiami.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 10 wariantów w oparciu m.in. o dawkowanie immunoglobulin podskórnych oraz związane

z formą rozliczenia i częstością podania immunoglobulin. Największą zmienność wyników uzyskano we wszystkich wariantach testujących alternatywne dawkowanie preparatów leczniczych podawanych podskórnie.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Analiza podstawowa

W wariantcie podstawowym analizy, średni całkowity koszt leczenia CIDP w 1-rocznym horyzoncie czasowym oszacowano na:

- HyQvia: ██████████ zł
- Hizentra: 439 265 zł
- IVIg: 352 676 zł

Zastosowanie leczenia produktem leczniczym HyQvia w wariantcie nieuwzględniającym proponowany instrument dzielenia ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████

██████████ Główną składową kosztów obu schematów leczenia stanowią wydatki na substancje lecznicze. Zgodnie z zapisami programu lekowego oba preparaty wydawane są do podania w warunkach domowych, przez co różnica w częstości podań nie wpływa na całkowite koszty terapii.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 10 wariantów w oparciu m.in. o dawkowanie immunoglobulin podskórnych oraz związane z formą rozliczenia i częstością podania immunoglobulin. Analogicznie jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS największą zmienność wyników uzyskano we wszystkich wariantach

testujących alternatywne dawkowanie preparatów leczniczych podawanych podskórnie.

Analiza progowa

Progowa cena zbytu netto produktu HyQvia w analizie progowej wynosi ██████████ za jeden gram preparatu w porównaniu z produktem leczniczym Hizentra oraz ██████████ w porównaniu z immunoglobulinami dożylnymi.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że terapia preparatem HyQvia przy proponowanych warunkach refundacji będzie wiązała się ██████████

██████████ w porównaniu z produktem leczniczym Hizentra oraz będzie ██████████

██████████ w rocznym horyzoncie czasowym. Natomiast przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w porównaniu fSClg vs SClg ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████ Największą składową kosztów porównywanych terapii stanowiły wydatki na produkty lecznicze.

Objęcie refundacją produktu leczniczego HyQvia we wskazaniu do leczenia podtrzymującego CIDP pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych terapii, co może być szczególnie istotne w kontekście obserwowanych na świecie czasowych ograniczeń dostępności preparatów osoczo pochodnych. Jednym z głównych problemów wskazanym przez pacjentów w leczeniu CIDP jest konieczność odbywania częstych wizyt w ośrodkach opieki medycznej, często znajdujących się w dużej odległości od

miejsca zamieszkania. Możliwość podskórnego podawania immunoglobulin cechuje się zredukowaną liczbą ogólnoustrojowych działań niepożądanych w porównaniu z IVIg, w tym najbardziej uciążliwych dla pacjentów jak np. bóle głowy, nudności, niedokrwistość hemolityczną, które utrudniały przestrzeganie zaleceń lekarskich. Należy podkreślić, iż HyQvia jest pierwszą i jedyną immunoglobuliną do ułatwionego podawania podskórnego, z unikalną formułą, umożliwiającą podanie większych objętości w krótszym czasie (fSCIG). Charakteryzuje się innowacyjnym sposobem infuzji podskórnej, uwzględniającym wstępne zastosowanie rekombinowanej hialuronidazy, co umożliwia podawanie większych objętości i dawek immunoglobulin i przekłada się na mniejszą częstość infuzji, mniejszą liczbę miejsc wkłucia, krótszy czas podania, mniejsze zużycie zasobów medycznych i obciążenie chorego niż terapia podtrzymująca formami dożylnymi oraz zwiększa biodostępność leku, która jest porównywalna z formą dożylną.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego HyQvia®, składającego się z immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), do podania podskórnego (fSCIg), u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka (ORPHA: 2932; *Orphanet 2024*).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Takeda Pharma Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **HyQvia 100mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego** w ramach istniejącego programu lekowego „B.67. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.0, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” (*MZ 18/12/2024*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD HyQvia 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego HyQvia ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) ze stabilizacją choroby za pomocą IVIg w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg.

Wnioskowana populacja jest w pełni zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym w karcie charakterystyki produktu leczniczego dla produktu leczniczego HyQvia (*ChPL HyQvia 2024*).

2.2 Oceniana interwencja

HyQvia to lek zawierający immunoglobulinę ludzką normalną i rekombinowaną hialuronidazę ludzką. HyQvia jest pierwszą i jedyną immunoglobuliną do ułatwionego podawania podskórnego, z unikalną formulacją, umożliwiającą podanie większych objętości w krótszym czasie (fSClg). Zawiera immunoglobuliny (Ig) pobrane z ludzkiego osocza, Drugi składnik produktu leczniczego HyQvia, hialuronidaza (rHuPH20), miejscowo, tymczasowo i odwracalnie modyfikuje kwas hialuronowy w tkance podskórnej, pomagając zwiększyć dyspersję i absorpcję IG do krwiobiegu. Zastosowanie hialuronidazy ma wpływ na zwiększenie biodostępności leku – pozwala to wchłonąć większą ilość Ig do organizmu, dzięki czemu uzyskano możliwość jej efektywnego podawania do tkanki tłuszczowej podskórnej. Wykazano, że w porównaniu do konwencjonalnych SClg biodostępność dla leku HyQvia jest dużo wyższa, na poziomie >90% vs. 65-59% przy zastosowaniu SClg. Co istotne przy podaniu produktu leczniczego HyQvia osiągnięto stężenia minimalne (*through level*) Ig zbliżone do tych po podaniu dożylnym (*Brill 2023, Joles 2013*).

Produkt leczniczy HyQvia umożliwia podskórne podawanie dużych objętości IgG (do 600 ml [60 g] na miejsce infuzji, dzięki czemu może być podawany rzadziej niż inne produkty SClg (*Brill 2023, Joles 2013*). Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi od 3 do 4 tygodni w porównaniu do cotygodniowego podawania standardowej immunoglobuliny podskórnej (*Mirasol 2024, ChPL HyQvia*). Ponadto, w porównaniu z IVIg, podskórny sposób podawania HyQvia zmniejsza ryzyko występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (tj. bóle głowy, zmęczenie, nudności, gorączka) i umożliwia leczenie w warunkach domowych, co niewątpliwie przekłada się na wzrost jakości życia leczonych pacjentów i przynosi oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej. Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w *APD HyQvia 2024*.

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia „Leczenie immunoglobulinami chorób 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)” (załącznik B.67 do MZ 18/12/2024), który uwzględnia zastosowanie leczenia wśród pacjentów z rozpoznaniem CIDP. W ramach powyższego programu lekowego finansowaniem objęte są immunoglobuliny ludzkie normalne, do podania dożylnego (Flebogamma DIF, Privigen, Kiovig i Ig VENA) i podskórnego (Hizentra). Wszystkie preparaty refundowane z tytułu leczenia w ramach programu B.67 są zarejestrowane we wskazaniu do stosowania w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej.

Tabela 1. Status rejestracyjny produktów leczniczych objętych refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie immunoglobulinami chorób 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)” (załącznik B.67 do MZ 18/12/2024).

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Sposób podawania	Zakres wskazania rejestracyjnego obejmujący leczenie CIDP
Flebogamma DIF (ChPL Flebogamma DIF 2023)	<i>Immunoglobulinum humanum</i>	IVIg	<u>Leczenie immunomodulacyjne</u> u dorosłych, dzieci i młodzieży (2 – 18 lat) w: [...] CIDP.
Hizentra (ChPL Hizentra 2023)	<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	IVIg	<u>Leczenie immunomodulacyjne</u> u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z CIDP <u>jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.</u>
Privigen (ChPL Privigen 2022)	<i>Immunoglobulinum humanum</i>	IVIg	<u>Immunomodulacja</u> u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach: [...] CIDP. Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.
Kiovig (ChPL Kiovig 2023)	<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	IVIg	<u>Immunomodulacja</u> u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): [...] CIDP.
Ig VENA (ChPL Ig VENA 2020)	<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	IVIg	<u>Leczenie immunomodulujące</u> u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat): [...] CIDP.

Obecnie w ramach programu B.67, w leczeniu podtrzymującym CIDP dostępna jest już immunoglobulina podskórna (preparat Hizentra), który ma analogiczne wskazania do interwencji wnioskowanej (HyQvia). Ponieważ Hizentra jest dostępna w leczeniu wnioskowanej populacji od września 2020 roku, wyznacza ona rzeczywiste zapotrzebowanie na immunoglobuliny podskórne w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP. Jednocześnie ze względu na fakt, że produkt leczniczy HyQvia może być podawany

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

w większej dawce niż pozostałe immunoglobuliny podskórne, część pacjentów obecnie leczonych z wykorzystaniem immunoglobulin podawanych dożylnie zmieni formę leczenia na fSClg. Oznacza to, że produkt leczniczy Hizentra będzie przejmowała część pacjentów obecnie leczonych produktem leczniczym Hizentra oraz przejmie część pacjentów, u których nie było wcześniejszej możliwości zastosowania leczenia SClg.

Mając na uwadze powyższe jako **właściwy komparator** dla wnioskowanej interwencji uznano **produkt leczniczy Hizentra (SClg) oraz immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg)**. Dobór komparatorów dla leku HyQvia został omówiony szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (*APD HyQvia 2024*).

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 3.), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (*AKL HyQvia 2024*) – brak wykazania różnic w efektywności klinicznej między preparatem HyQvia oraz komparatorami.

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

Aktualnie produkt leczniczy HyQvia jest finansowany ze środków publicznych ramach 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: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”. Warunki refundacji zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego HyQvia (*MZ 18/12/2024*).

Nazwa i zawartość opakowania	Kod GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	05909991072896	3 000,00 zł	3 240,00 zł	3 434,40 zł	3 434,40 zł	0,00 zł (bezpłatny)

Nazwa i zawartość opakowania	Kod GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	05909991072902	6 000,00 zł	6 480,00 zł	6 868,80 zł	6 868,80 zł	0,00 zł (bezpłatny)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	05909991072872	750,00 zł	810,00 zł	858,60 zł	858,60 zł	0,00 zł (bezpłatny)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 300 ml	05909991072926	9 000,00 zł	9 720,00 zł	10 303,20 zł	10 303,20 zł	0,00 zł (bezpłatny)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	05909991072889	1 500,00 zł	1 620,00 zł	1 717,20 zł	1 717,20 zł	0,00 zł (bezpłatny)

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu leczniczego HyQvia o zastosowanie w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. W związku zakładaną refundacją leku HyQvia w ramach programu lekowego przyjęto, że będzie on wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego HyQvia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego HyQvia.

Nazwa i zawartość opakowania	Kod GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	05909991072896	████████	████████	████████	████████	████████
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml	05909991072902	████████	████████	████████	████████	████████
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	05909991072872	████████	████████	████████	████████	████████
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 300 ml	05909991072926	████████	████████	████████	████████	████████

Nazwa i zawartość opakowania	Kod GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	05909991072889					

Wnioskowane warunki objęcia refundacją leku HyQvia we wskazaniu do leczenia podtrzymującego przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej obejmują instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego HyQvia.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe				
Substancja czynna	immunoglobulina ludzka normalna				
Dawka	10,0 g	20,0 g	2,5 g	30,0 g	5,0 g
Postać farmaceutyczna	roztwór do infuzji do podania podskórnego				
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol. a 100 ml	1 fiol. a 200 ml	1 fiol. a 25 ml	1 fiol. a 300 ml	1 fiol. a 50 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego				
Cena zbytu netto ¹⁾					
Urzędowa cena zbytu ²⁾					
Cena hurtowa ³⁾					
Grupa limitowa ⁴⁾	1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum				
Podstawa limitu	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
PDD ⁵⁾	10,0 g	20,0 g	2,5 g	30,0 g	5,0 g
Liczba PDD w opakowaniu	1	1	1	1	1
Cena hurtowa / PDD					
Wysokość limitu finansowania					
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)					

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

¹⁾ urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

³⁾ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (6% od urzędowej ceny zbytu);

⁴⁾ istniejąca grupa limitowa obejmująca immunoglobulinę ludzką normalną w podaniu podskórnym;

⁵⁾ przy założeniu dawki planowej;

⁶⁾ według CZN oraz liczby dni terapii w cyklu.

Jednocześnie zakłada się utrzymanie pozostałych, obecnie obowiązujących warunków refundacji, w szczególności cen urzędowych, grupy limitowej i podstawy limitowej oraz poziomu odpłatności.

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD HyQvia 2024*),
- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej podskórnej w leczeniu pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (*AKL HyQvia 2024*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego HyQvia wykonano za pomocą modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel®. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Model ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie

ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy produktem leczniczym HyQvia a komparatorami (*AKL HyQvia 2024*).

W związku z powyższym, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu HyQvia uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane ze stosowaniem leczenia w ramach programu lekowego (koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania).

Jako że proponowane warunki refundacji obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS) obliczenia przedstawiono w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS oraz przy braku jego zastosowania, co jest zgodne z *MZ 24/10/2023*.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto za jeden gram produktu leczniczego HyQvia, dla której łączny koszt porównywanych interwencji jest sobie równy.

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości produktu leczniczego HyQvia nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym w Rozdziale 6.2 zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. Pkt 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (*MZ 24/10/2023*).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach dotyczących metodyki niniejszej analizy.

3.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 24/10/2023*) oraz wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne

związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak wykazanego wpływu produktu leczniczego HyQvia na przeżycie całkowite pacjentów względem komparatorów, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji braku kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii CIDP, w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

3.3 Horyzont czasowy

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

3.4 Dyskontowanie

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

3.5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

3.5.1 Charakterystyka populacji docelowej

W niniejszej analizie nie szacowano wyników zdrowotnych, w związku z czym nie było wymagane uwzględnienie wielu elementów charakterystyki populacji docelowej (np. płeć, wzrost, czas jaki upłynął od zdiagnozowania CIDP, występowanie chorób współtowarzyszących). Elementem charakterystyki populacji wykorzystanym w analizie była masa ciała, na podstawie której wyznaczono dawkowanie porównywanych interwencji.

3.5.1.1 Masa ciała chorych

Jako właściwe źródło danych o charakterystyce populacji uznano aneks do analiz z zakresu stosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych opracowanego przez AOTMiT. Średnia masa ciała przyjęta dla chorych na CIDP wynosiła wówczas **72,96 kg** – masa ciała chorych została oszacowana na podstawie średniej masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, że uzyskana wielkość obarczona jest co prawda niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych wykorzystanych do uśrednienia, i nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce (*AOTMiT 2014*), niemniej jednak opracowanie Analityków Agencji AOTMiT odnosi się bezpośrednio do polskiej populacji pacjentów z CIDP, w związku z czym stanowi najlepsze źródło danych o charakterystyce pacjentów w rozważanej populacji.

3.6 Analiza kosztów

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty lekowe terapii (HyQvia, Hizentra, IVIg),
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Koszty z każdej uwzględnionej kategorii zostały obliczone przy założeniu planowego leczenia z udziałem poszczególnych leków w okresie 1-letniego horyzontu czasowego.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ.

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (*AOTMiT WT.543.5.2024*) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 13/06/2024*) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 5. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
SZP – katalog radioterapii	1,55 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

3.6.1 Koszty jednostkowe leków

Założenia dotyczące finansowania leku HyQvia we wskazaniu leczenia podtrzymującego przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 2.5. Koszty leku Hizentra oraz immunoglobulin dożylnych oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2025 r. (MZ 18/12/2024) i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Ceny opakowań immunoglobulin (MZ 18/12/2024).

Produkt	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Efektywna cena jednostkowa [zł/g]
SClg			
Hizentra 0,2 g/ml, 10 ml	686,88 zł	686,88 zł	343,44 zł
Hizentra 0,2 g/ml, 20 ml	1 373,76 zł	1 373,76 zł	343,44 zł
Hizentra 0,2 g/ml, 5 ml	343,44 zł	343,44 zł	343,44 zł
Hizentra 0,2 g/ml, 50 ml	3 434,40 zł	3 434,40 zł	343,44 zł
IVIg			
Kiovig 100 mg/ml, 10 ml	343,44 zł	257,58 zł	257,58 zł
Kiovig 100 mg/ml, 100 ml	3 434,40 zł	2 575,80 zł	257,58 zł
Kiovig 100 mg/ml, 200 ml	6 868,80 zł	5 151,60 zł	257,58 zł
Kiovig 100 mg/ml, 25 ml	858,60 zł	643,95 zł	257,58 zł
Kiovig 100 mg/ml, 300 ml	10 303,20 zł	7 727,40 zł	257,58 zł
Kiovig 100 mg/ml, 50 ml	1 717,20 zł	1 287,90 zł	257,58 zł
Flebogamma DIF 50 mg/ml, 100 ml	1 516,86 zł	1 287,90 zł	257,58 zł

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Produkt	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Efektywna cena jednostkowa [zł/g]
Flebogamma DIF 50 mg/ml, 200 ml	3 033,72 zł	2 575,80 zł	257,58 zł
Privigen 100 mg/ml, 400 ml	13 737,60 zł	10 303,20 zł	257,58 zł
Privigen 100 mg/ml, 100 ml	3 434,40 zł	2 575,80 zł	257,58 zł
Privigen 100 mg/ml, 200 ml	6 868,80 zł	5 151,60 zł	257,58 zł
Privigen 100 mg/ml, 25 ml	858,60 zł	643,95 zł	257,58 zł
Privigen 100 mg/ml, 50 ml	1 717,20 zł	1 287,90 zł	257,58 zł
Ig VENA 50 g/l, 100 ml	1 287,90 zł	1 287,90 zł	257,58 zł
Ig VENA 50 g/l, 200 ml	2 575,80 zł	2 575,80 zł	257,58 zł
Ig VENA 50 g/l, 50 ml	643,95 zł	643,95 zł	257,58 zł

Koszty jednostkowe, wraz ze zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji kosztu porównywalnych interwencji.

3.6.2 Zużycie leków

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem HyQvia należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc planową dawkę przez planowy odstęp między dawkami wyrażony w tygodniach. Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi od 3 do 4 tygodni. Zalecana dawka podskórna wynosi od 0,3 do 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc, podawana w 1 lub 2 sesjach w ciągu 1 lub 2 dni. Podczas dostosowywania dawki należy brać pod uwagę przede wszystkim odpowiedź kliniczną pacjenta. Dawka może wymagać dostosowania w celu osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. W razie pogorszenia klinicznego dawkę można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc. Jeśli pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym, może być konieczne okresowe zmniejszanie dawki w celu określenia, czy pacjent nadal potrzebuje leczenia IG (*ChPL HyQvia 2024*). Uwzględniając średnią masę ciała pacjentów wynoszącą 72,96 kg (zob. Rozdział 3.5.1.) miesięczną dawkę leku HyQvia oszacowano na 21,9-175,1 g (262,7-2 101,2 g na rok).

Zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” podawanie immunoglobuliny podskórnej rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką immunoglobuliny dożylniej (obliczaną jako dawka tygodniowa). W związku z powyższym

konserwatywnie założono, że dawka leków Hizentra i HyQvia będzie identyczna z dawkowaniem immunoglobulin podawanych dożylnie w całym horyzoncie analizy.

Dawkowanie immunoglobulin dożylnych oszacowano na podstawie dawkowania dla produktu leczniczego Kiovig. Zgodnie z kartą charakterystyki produktu leczniczego Kiovig (*ChPL Kiovig 2024*) leczenie podtrzymujące realizowane jest dawką 1 g/kg m.c. przez okres 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie. Uwzględniając średnią masę ciała pacjentów wynoszącą 72,96 kg (zob. Rozdział 3.5.1.) oszacowano średnie roczne zużycie immunoglobulin na **1 269,0 g** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Alternatywnie dawkowanie immunoglobulin podskórnych można oszacować na podstawie danych literaturowych. Badanie *Gingele 2021* dotyczyło pacjentów z CIDP leczonych immunoglobulinami dożylnymi, u których dokonano zmiany na SCIG. Zmianę formy podania zastosowano u 41 pacjentów, po czym określano stabilność kliniczną pacjentów po 3 i 6 miesiącach od dokonania zmiany. W momencie zmiany formy podania średnia dawka immunoglobulin wynosiła 21,5 g/tydzień. Po 6 miesiącach dawkę utrzymmano u 75% pacjentów, u 5% dawkę zredukowano o przynajmniej 10%, natomiast u 20% dawkę podwyższono o przynajmniej 10%. Na tej podstawie oszacowano roczne zużycie immunoglobulin na 1 138,3 g. W badaniu *Gentile 2020* przedstawiono wyniki leczenia 17 pacjentów z CIDP immunoglobulinami podskórnymi w okresie do 7 lat. Tygodniowa dawka SCIG zawierała się w przedziale 9,6-30 g/tydzień. Średnią tygodniową dawkę immunoglobulin podskórnych oszacowano na 18,48 (95%CI: 15,43-21,54) g, co przekłada się na roczną dawkę w wysokości 964,4 g. Dodatkowo w ramach systematycznego wyszukiwania na potrzeby oceny efektywności klinicznej odnaleziono publikację *Bril 2023* przedstawiającą skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania fSCIG u pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w ramach badania *ADVANCE-CIDP1*. Jest to badanie trzeciej fazy, podwójnie zaślepione (*double-blinded*) z randomizacją przeprowadzone w 54 ośrodkach w 21 krajach. Do badania włączono 70 pacjentów w ramieniu placebo oraz 62 w ramieniu fSCIG. Leczenie formą podskórną w cyklach 2-tygodniowych otrzymywało 1,5% pacjentów, 10,6% pacjentów leczenie w cyklach 3-tygodniowych, natomiast podanie immunoglobulin podskórnych co 4 tygodnie stosowano u 87,9% pacjentów. Średnia miesięczna dawka wynosiła 85,4 (27,0-217,0) g, na podstawie czego oszacowano średnią roczną dawkę na 1 024,8 g. Alternatywne dawkowanie immunoglobulin podskórnych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Na podstawie rocznego zużycia immunoglobulin dożylnych oszacowano koszty lekowe podania immunoglobulin podskórnych uwzględnionych w analizie.

Tabela 7. Roczny koszt leczenia immunoglobulinami podskórnymi.

Lek	Cena jednostkowa [zł/g]	Zużycie na rok [g/pacjent]	Roczny koszt terapii	Źródło
HyQvia				MZ 18/12/2024, ChPL Kiovig 2024
Hizentra	343,44 zł	1 269,0 g	435 819,47 zł	
IVIg	257,58 zł		326 864,60 zł	

Roczny koszt lekowy zastosowania immunoglobulin podawanych w formie podskórnej w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka jest identyczny.

3.6.3 Koszty podania/wydania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie stanu chorego biorąc pod uwagę drogę podania leku, czas podania oraz ewentualną konieczność obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych zdarzeń niepożądanych. Hospitalizacja pacjenta w ramach programu lekowego może być rozliczana jako świadczenie 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” lub jako świadczenie 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” w przypadku dorosłych pacjentów z CIDP lub w przypadku pacjentów poniżej 18 r.ż. świadczenie 5.08.07.0000002 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci”. Z kolei wizyty ambulatoryjne mogą być realizowane w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Tabela 8. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (NFZ 109/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72		861,49 zł
5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,8		957,22 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł/pkt	861,49zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16		191,44 zł

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena
	związane z wykonaniem programu			

Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.67 immunoglobulina podskórna wydawana jest do domu przez placówki realizujące program lekowy, przy czym pacjent musi otrzymać minimum dwie pierwsze dawki w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Dodatkowo lek może zostać wydany dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczającej 3. miesiący (MZ 18/12/2024). W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że podanie oraz wydanie leków odbywa się w warunkach ambulatoryjnych, co wiąże się z rozliczaniem świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” w wysokości 191,44 zł. Dodatkowo zgodnie z określonym schematem dawkowania przyjęto podanie pierwszych dwóch dawek immunoglobulin podskórnych w odstępach dwutygodniowych, po czym wizyty pacjentów związane z podaniem leku lub wydaniem go do użytku domowego odbywać się będą w maksymalnie długich odstępach czasowych, tj. co 3 miesiące. Oznacza to, że średnio u jednego pacjenta zrealizowane zostanie 5 świadczeń podania leków w trybie ambulatoryjnym w ciągu jednego roku (pełne wizyty zawierające się w 52-tygodniowym okresie). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne częstotliwości rocznych wizyt pacjentów oraz rozliczenie podania immunoglobulin podskórnych u części pacjentów w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym.

W analizie podstawowej założono, że u wszystkich pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie konieczna będzie hospitalizacja związana z podaniem leku. Z tego względu koszt podania rozliczono w ramach świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” w wysokości 861,49 zł. Roczną częstość podań IVIg określono na podstawie danych z badania *Bril 2023*, będącego badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanej populacji. W niniejszej publikacji w populacji wyjściowej u 3,2% pacjentów stosowano leczenie IVIg co 2 tygodnie, u 8,1% co 3 tygodnie, natomiast u 88,7% pacjentów immunoglobuliny dożylnie podawano co 4 tygodnie. Oznacza to, że średnia roczna częstość podań IVIg wynosi **13,5** podania na rok.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami programu lekowego B.67 podanie dawki IVIg odbywa się w ciągu 2-5 dni, dlatego w analizie podstawowej przyjęto średnią długość podania leku równą 3 dni, natomiast wartości skrajne testowano w ramach analizy wrażliwości. Ponad to należy zaznaczyć, że zgodnie z §23 ust. 7 do NFZ 175/2023/DGL w przypadku świadczeń wykonywanych w trybie

hospitalizacji dzień przyjęcia do leczenia oraz jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień.

3.6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Obecnie diagnostyka i monitorowanie pacjentów w programie lekowym B.67 realizowane jest na podstawie świadczenia 5.08.08.0000075 „Diagnostyka w programie leczenia immunoglobulinami chorób neurologicznych” rozliczanego w formie ryczału rocznego. Jako że wnioskowana interwencja, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stosowana w ramach tego samego programu lekowego, w oszacowaniu kosztów terapii lekiem HyQvia przyjęto analogiczny koszt ryczałtowy. Szczegółowe oszacowanie kosztu diagnostyki i monitorowania przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia CIDP (NFZ 109/2024/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego [zł/pkt]	Wycena
5.08.08.0000075	Diagnostyka w programie leczenia immunoglobulinami chorób neurologicznych	1 406,08	1,77 zł	2 488,76 zł

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia CIDP jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku. W przeliczeniu na tydzień koszt ten wynosi 47,70 zł na leczonego pacjenta. Omawiane założenia są wspólne dla wszystkich schematów leczenia porównywanych w modelu.

3.6.5 Koszty zdarzeń niepożądanych

W przeprowadzonej analizie ekonomicznej odstąpiono od oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Powyższe założenie oparto o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej (AKL HyQvia 2024), w której wykonano porównanie pośrednie dla leku HyQvia i komparatorów. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych.

4 Walidacja modelu

4.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

4.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia preparatem HyQvia w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. W trakcie przeglądu odnaleziono jedno badanie odpowiadające rozważanemu wskazaniu (zob. Załącznik 10.2.2).

4.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter przeprowadzonej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych), wykonanie walidacji zewnętrznej nie było uzasadnione.

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania zamieszczono poniżej.

Tabela 10. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Charakterystyka pacjentów		
Masa ciała	72,96 kg	AOTMiT 2014
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe terapii preparatem HyQvia	██████████	dane od Wnioskodawcy
Koszty jednostkowe terapii preparatem Hizentra	343,44 zł/g	MZ 18/12/2024
Koszty jednostkowe terapii IVIg	257,58 zł/g	MZ 18/12/2024
Koszty podania/wydania leków	191,44 zł	NFZ 109/2024/DGL
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 488,76 zł/rok	NFZ 109/2024/DGL
Metodyka		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	1 rok	AOTMiT 2016

5.2 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku HyQvia.

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie
1	Podniesie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	Wycena pkt rozliczeniowych wg AOTMiT WT.543.5.2024 i AOTMiT 13/06/2024	Zwiększenie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	w latach 2022-2024 podwyższono rok do roku wyceny punktów rozliczeniowych dla poszczególnych świadczeń (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022, AOTMiT WT.543.7.2023 i AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.5.2024 i AOTMiT 13/06/2024), w związku z czym założono możliwość kolejnego wzrostu wyceny punktów rozliczeniowych

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie
2	Przyjęcie połowy pacjentów w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym	Podanie/wydanie leków w ramach wizyty ambulatoryjnej	Wizyta ambulatoryjna: 50% Hospitalizacja: 50%	założenie własne
3	Podanie/wydanie immunoglobulin podskórnych co 2 miesiące	Co 3 miesiące	Co 2 miesiące	zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.67 immunoglobulina podskórna może być wydana dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesiące, w związku z czym wizyty mogą odbywać się z większą częstotliwością w roku
4			964,4 g/rok	<i>Gentile 2020</i>
5	Alternatywne dawkowanie immunoglobulin	1 269,0 g/rok	1 024,8 g/rok	<i>Bril 2023</i>
6			1 138,3 g/rok	<i>Gingele 2021</i>
7			1 182,0 g/rok	<i>MZ 18/12/2024</i>
8			Podanie IVIg w ramach wizyty ambulatoryjnej u 10% pacjentów	Hospitalizacja: 100% Wizyta ambulatoryjna: 0%
9	Podanie IVIg przez 2 dni	3	2	Zał. B.67 do MZ 18/12/2024
10	Podanie IVIg przez 5 dni		5	Zał. B.67 do MZ 18/12/2024

Ograniczony zakres analizy spowodowany jest faktem, że część parametrów kosztowych ma stałą wartość, wynikającą z wyceny katalogowej płatnika, np. koszty podania leków, czy koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (ryczałt diagnostyczny).

6 Wyniki analizy ekonomicznej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

- wyniki analizy w wariantach podstawowym,
- wyniki analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za świadczenie opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Biorąc pod uwagę brak kosztów ponoszonych przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną

interwencję oraz komparatory w ramach leczenia CIDP, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Wyniki przedstawiono zarówno w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka jak i przy braku jego zastosowania.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

6.1 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)

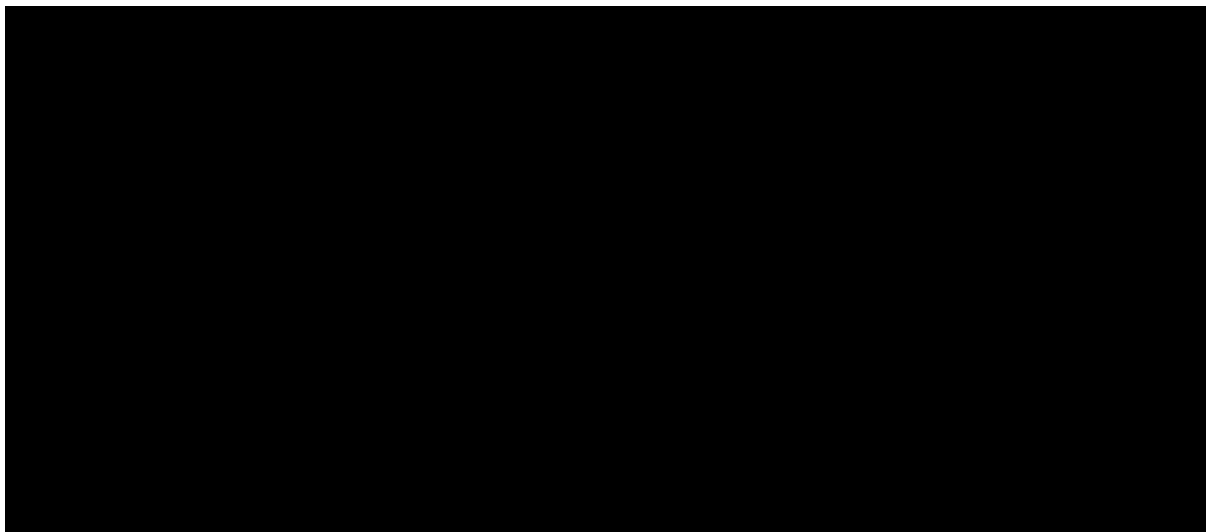
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii preparatem HyQvia oraz komparatorami przedstawiono w poniższej tabeli w rocznym horyzoncie czasowym.

Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	HyQvia	Hizentra	IVlg	fSClg vs SClg	fSClg vs IVlg
Lek (z uwzgl. RSS)	██████████	435 819 zł	326 865 zł	██████████	██████████
Lek (bez uwzgl. RSS)	██████████				
podanie	957 zł	957 zł	23 322 zł	0 zł	-22 365 zł
diagnostyka i monitorowanie	2 489 zł	2 489 zł	2 489 zł	0 zł	0 zł
łącznie (z uwzgl. RSS)	██████████	439 265 zł	352 676 zł	██████████	██████████
łącznie (bez uwzgl. RSS)	██████████			████	██████████

Średni roczny koszt leczenia produktem leczniczym HyQvia pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w ramach terapii podtrzymującej w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowano na ██████████ w porównaniu z leczeniem immunoglobulinami dożylnymi. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla porównania z SClg ██████████. Na kolejnym wykresie zaprezentowano zestawienie poszczególnych kategorii kosztów dla ocenianych interwencji.

Wykres 1. Koszty składowe porównywanych interwencji – analiza podstawowa, z RSS.



Główną składową generującą różnicę wydatków ponoszonych na terapię stanowią koszty lekowe (wydatki na lek HyQvia [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] bez RSS). Koszty podania oraz diagnostyki i monitorowania są jednakowe dla wszystkich porównywanych interwencji, przez co nie wpływają na inkrementalne wyniki.

6.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednego grama preparatu tak, aby koszt terapii wnioskowaną interwencją był równy kosztowi terapii komparatorem (inkrementalny koszt między porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

W tabeli poniżej przedstawiono ceny progowe w przeliczeniu na poszczególne prezentacje leków.

Tabela 13. Ceny progowe leku HyQvia.

Produkt	Cena zbytu netto	
	HyQvia vs Hizentra	HyQvia vs IVIg
HyQvia 100 mg/ml, 100 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
HyQvia 100 mg/ml, 200 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
HyQvia 100 mg/ml, 25 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
HyQvia 100 mg/ml, 300 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
HyQvia 100 mg/ml, 50 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości preparatu HyQvia nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji, w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia CIDP w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji chorych na CIDP otrzymujących IVIg. Dane te zostały zaczerpnięte z pracy mającej na celu między innymi ocenę jakości życia chorych na CIDP w południowej Anglii. Badanie zostało przeprowadzone w populacji 50 chorych na CIDP, z czego 43 uczestniczyło w części badania mającej na celu ocenę jakości życia. Średnia wartość użyteczności w podgrupie chorych na CIDP wyniosła 0,62 (SD: 0,23) (Mahdi-Rogers 2014).

Tabela 14. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz												
1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	████████ zł	Zob. Rozdział 6.1												
2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<ul style="list-style-type: none"> Oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość: 1 rok; Przeżycie 1 pacjenta: 1 rok; Użyteczność: 0,62 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>współczynnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hizentra</td> <td>0,620 QALY</td> <td>439 265,45 zł</td> <td>708 493</td> </tr> <tr> <td>IVIg</td> <td>0,620 QALY</td> <td>352 675,51 zł</td> <td>568 831</td> </tr> </tbody> </table>		QALY	Koszty	współczynnik	Hizentra	0,620 QALY	439 265,45 zł	708 493	IVIg	0,620 QALY	352 675,51 zł	568 831	Użyteczność dla pacjentów z CIDP leczonych IVIg na podstawie Mahdi-Rogers 2014
	QALY	Koszty	współczynnik											
Hizentra	0,620 QALY	439 265,45 zł	708 493											
IVIg	0,620 QALY	352 675,51 zł	568 831											
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	Cena zbytu netto HyQvia wynosi ██████████ zł/g	Obliczono na podstawie progowej ceny hurtowej brutto, odejmując marżę hurtową w wysokości 6% oraz podatek VAT w wysokości 8%												

6.3 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 10 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. Szczegółowy opis wariantów przedstawiono w Rozdziale 6.3. W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariancie z uwzględnieniem RSS jak i przy jego braku.

6.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 15 przedstawia zestawione wyniki analizy wrażliwości dla porównania produktu leczniczego HyQvia ze zdefiniowanymi komparatorami, wraz z obliczonymi cenami progowymi za jeden gram preparatu w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs Hizentra, z uwzględnieniem RSS.

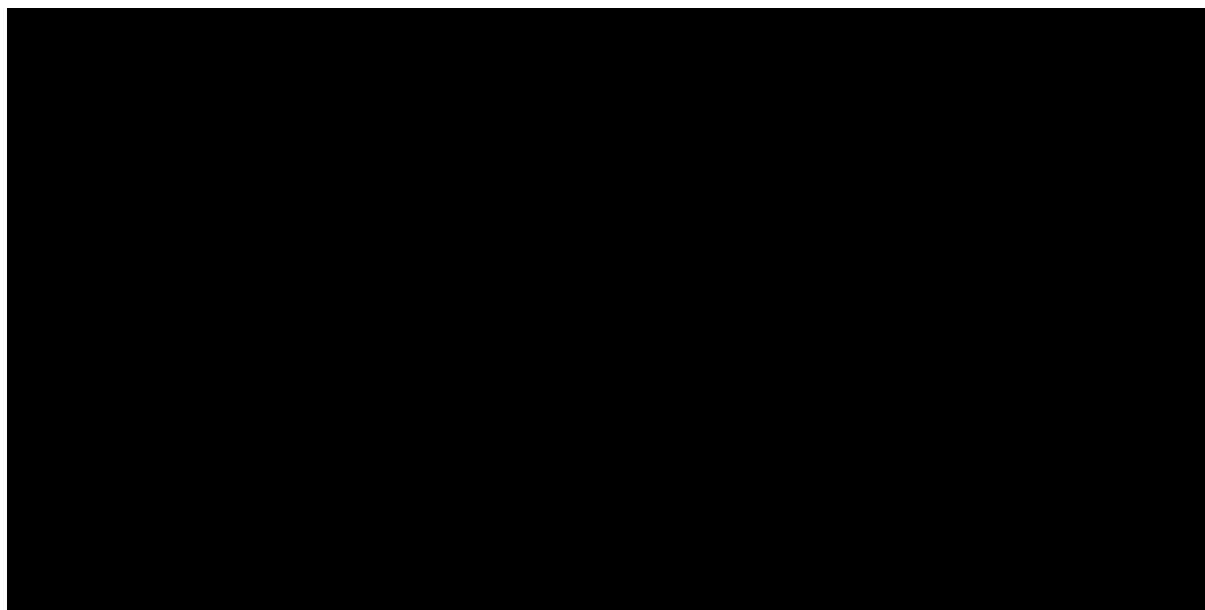
Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	HyQvia	w tym koszt refundacji leku	Hizentra			
0			439 265 zł			
1			439 610 zł			
2			440 941 zł			
3			439 457 zł			
4			334 654 zł			
5			355 403 zł			
6			388 730 zł			
7			409 376 zł			
8			439 265 zł			
9			439 265 zł			
10			439 265 zł			

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs IVIg, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	HyQvia	w tym koszt refundacji leku	IVIg			
0	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
1	████████	████████	355 257 zł	████████	████████	████████
2	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
3	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
4	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
5	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
6	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
7	████████	████████	352 676 zł	████████	████████	████████
8	████████	████████	350 862 zł	████████	████████	████████
9	████████	████████	341 014 zł	████████	████████	████████
10	████████	████████	375 998 zł	████████	████████	████████

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.



Zarówno w porównaniu z SClg i IVIg największą zmianę wyniku względem analizy podstawowej uzyskano w wariacie zakładającym przyjęcie alternatywnego dawkowania immunoglobulin podskórnych na podstawie *Gentile 2020* oraz w pozostałych wariantach opartych o dawkowanie fSClg, jednakże we wszystkich wariantach analizy wrażliwości nie uzyskano różnicy kosztów między porównywanymi terapiami.

6.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 17 przedstawia zestawione wyniki analizy wrażliwości dla porównania produktu leczniczego HyQvia ze zdefiniowanymi komparatorami, wraz z obliczonymi cenami progowymi za jeden gram preparatu.

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs Hizentra, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	HyQvia	w tym koszt refundacji leku	Hizentra			
0	██████	██████	439 265 zł	██████	██████	██████
1	██████	██████	439 610 zł	██████	██████	██████
2	██████	██████	440 941 zł	██████	██████	██████
3	██████	██████	439 457 zł	██████	██████	██████
4	██████	██████	334 654 zł	██████	██████	██████
5	██████	██████	355 403 zł	██████	██████	██████
6	██████	██████	388 730 zł	██████	██████	██████
7	██████	██████	409 376 zł	██████	██████	██████
8	██████	██████	439 265 zł	██████	██████	██████
9	██████	██████	439 265 zł	██████	██████	██████
10	██████	██████	439 265 zł	██████	██████	██████

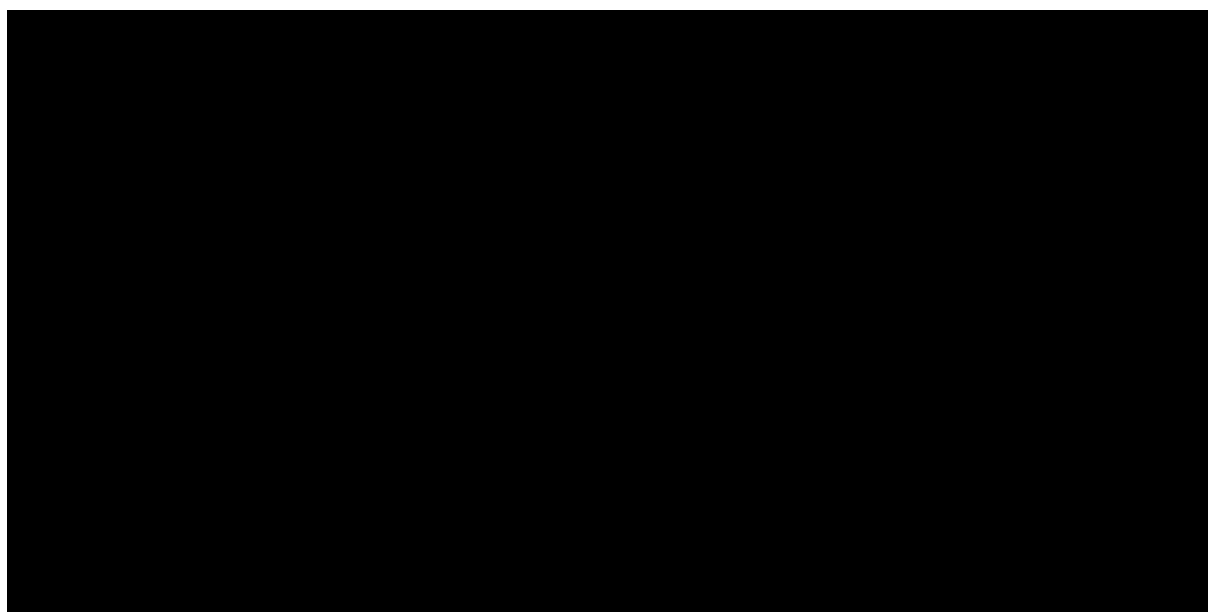
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs IVIg, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	HyQvia	w tym koszt refundacji leku	IVIg			
0	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████
1	██████	██████	355 257 zł	██████	██████	██████
2	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████
3	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████

Scenariusz	Koszt terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	HyQvia	w tym koszt refundacji leku	IVIg			
4	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████
5	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████
6	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████
7	██████	██████	352 676 zł	██████	██████	██████
8	██████	██████	350 862 zł	██████	██████	██████
9	██████	██████	341 014 zł	██████	██████	██████
10	██████	██████	375 998 zł	██████	██████	██████

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.



Największą zmianę wyniku względem analizy podstawowej uzyskano w wariantcie zakładającym przyjęcie alternatywnego dawkowania immunoglobulin podskórnych na podstawie *Gentile 2020*. Znaczną zmianę wyniku inkrementalnego uzyskano również w pozostałych wariantach opartych o dawkowanie fSCIg i SCIg, jednakże należy zaznaczyć, że w porównaniu HyQvia vs Hizentra we wszystkich wariantach analizy wrażliwości nie uzyskano różnicy kosztów między porównywanymi terapiami (koszt inkrementalny równy 0 zł).

7 Ograniczenia analizy

Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Częstość podań immunoglobulin podskórnych w ramach wizyty ambulatoryjnej/hospitalizacji

Zgodnie z obecnie obowiązującym programem B.67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)” pacjenci po przejściu na leczenie immunoglobulinami podskórnymi muszą odbyć minimum 2 wizyty w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie w odstępach zgodnych z dawkowaniem, po czym preparat może zostać wydany do użytku domowego na okres substytucji nie dłuższy niż 3 miesiące. W analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze dwie wizyty zostaną przeprowadzone w pierwszym miesiącu leczenia podtrzymującego, natomiast kolejne wizyty będą się odbywać w najpóźniejszym możliwym okresie, tj. co 3 miesiące, co daje średnio 5 wizyt na rok. W rzeczywistości wizyty pacjentów mogą odbywać się częściej niż z zakładaną częstością, co stanowi kwestię indywidualną dla każdego pacjenta. W celu sprawdzenia wrażliwości modelu ekonomicznego na wspomniany parametr w ramach analizy wrażliwości wykonano obliczenia dla wariantu zakładającego odbywanie wizyt co 2 miesiące, co skutkuje wykonaniem średnio 6 wizyt w ciągu roku, jednakże wynik inkrementalny analizy nie uległ zmianie.

Dawkowanie immunoglobulin

Zgodnie ze schematem dawkowania produktu leczniczego HyQvia przedstawionym w karcie charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL HyQvia 2024*) zalecana miesięczna dawka preparatu wynosi od 0,3 do 2,4 g/kg m.c. Ze względu na szeroki zakres dawkowania preparatu określenie średniego zużycia leku obarczone jest niepewnością. Wskazany zakres wynika przede wszystkim ze sposobu ustalania dawkowania immunoglobulin podawanych podskórnie w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, gdzie zgodnie z aktualnymi wytycznymi początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką immunoglobuliny dożylną (obliczaną jako dawka tygodniowa). W przeprowadzonych obliczeniach dawkowanie porównywanych interwencji oparto o dawkowanie preparatu Kiovig, gdzie zgodnie z *ChPL Kiovig 2024* leczenie podtrzymujące realizowane jest dawką 1 g/kg m.c. co 3 tygodnie. W rzeczywistych warunkach dawka stosowana u pacjentów może ulegać modyfikacji w zależności od ich stanu zdrowia czy też występujących objawów choroby. Jako że jest to parametr analizy obarczony największą niepewnością w ramach analizy wrażliwości wykonano

obliczenia w trzech dodatkowych wariantach, które oparto o odnalezione dane literaturowe właściwe dla wskazanego problemu zdrowotnego.

8 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

Aktualnie produkt leczniczy HyQvia jest finansowany ze środków publicznych ramach 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: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)” (MZ 18/12/2024). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu HyQvia o leczenie pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną.

Obecnie w ramach programu lekowego B.67 pacjenci z CIDP mogą otrzymywać leczenie podtrzymujące immunoglobulinami dożylnymi lub w formie podskórnej z zastosowaniem preparatu Hizentra lub immunoglobulinami podawanymi w formie dożylniej, które uznano za właściwe komparatory dla wnioskowanej interwencji.

W związku z brakiem istotnych różnic w skuteczności klinicznej między preparatami HyQvia, Hizentra i IVIg (AKL HyQvia 2024), analizę kliniczną wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów. W ramach analizy uwzględniono najistotniejsze koszty ponoszone przez płatnika, m.in. koszty nabycia i podania leków oraz diagnostyki i monitorowania.

Dawkowanie przyjęte w analizie oparto o aktualne zapisy programu lekowego B.67, zgodnie z którymi zmiana z IVIg na immunoglobuliny podskórne może odbywać się w dawce 1:1. Wyjściowe dawkowanie immunoglobulin dożylnych oszacowano na podstawie dawkowania produktu leczniczego Kiovig w leczeniu CIDP (ChPL Kiovig 2024), gdzie leczenie podtrzymujące realizowane jest dawką 1 g/kg m.c. co 3 tygodnie.

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorami, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych. [REDACTED]

[REDACTED]. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne, choć należy mieć na uwadze, że ma ona ograniczony charakter ze względu na niewielką liczbę parametrów modelu, spośród których część ma wartość ściśle określoną wg taryfikatorów płatnika, w związku z czym nie jest obciążona niepewnością oszacowania.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria wyszukiwania. W badaniu *Khandelwal 2024* porównano roczne koszty leczenia dorosłych pacjentów z CIDP preparatami HyQvia i Hizentra. W wyniku porównania leczenia z zastosowaniem leku HyQvia **generowało oszczędności** w przeliczeniu na jednego pacjenta w wysokości 1 676 \$/rok. W tej sytuacji wyniki niniejszej analizy mogą być traktowane jako konserwatywne, co wynika z braku wiarygodnych danych na temat ewentualnych możliwych różnic w zużyciu obu leków w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 7.

Podsumowując, przedstawiona analiza minimalizacji kosztów ze względu na prostotę obliczeń i brak złożoności modelu obliczeniowego, pozwala w sposób przejrzysty na przedstawienie poziomu kosztów poszczególnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu pacjentów z CIDP, a także jak na ich tle prezentują się przewidywane koszty leczenia preparatem HyQvia.

9 Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że terapia preparatem HyQvia przy proponowanych warunkach refundacji będzie wiązała [REDACTED]

[REDACTED] w rocznym horyzoncie czasowym. Natomiast przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w porównaniu fSCIG vs SCIG [REDACTED]

[REDACTED] Największą składową kosztów porównywanych terapii stanowiły wydatki na produkty lecznicze.

Objęcie refundacją produktu leczniczego HyQvia we wskazaniu do leczenia podtrzymującego CIDP pozwoli na rozszerzenie spektrum dostępnych terapii, co może być szczególnie istotne w kontekście obserwowanych na świecie czasowych ograniczeń dostępności preparatów osoczopochodnych. Jednym z głównych problemów wskazanym przez pacjentów w leczeniu CIDP jest konieczność odbywania częstych wizyt w ośrodkach opieki medycznej, często znajdujących się w dużej odległości od miejsca zamieszkania. Możliwość podskórnego podawania immunoglobulin cechuje się zredukowaną liczbą ogólnoustrojowych działań niepożądanych w porównaniu z IVIg, w tym najbardziej uciążliwych dla pacjentów jak np. bóle głowy, nudności, niedokrwistość hemolityczna, które utrudniały przestrzeganie zaleceń lekarskich. Należy podkreślić, iż HyQvia jest pierwszą i jedyną immunoglobuliną do ułatwionego podawania podskórnego, z unikalną formulacją, umożliwiającą podanie większych objętości w krótszym czasie (fSCIG). Charakteryzuje się innowacyjnym sposobem infuzji podskórnej, uwzględniającym wstępne zastosowanie rekombinowanej hialuronidazy, co umożliwi podawanie większych objętości i dawek immunoglobulin i przekłada się na mniejszą częstość infuzji, mniejszą liczbę miejsc wkłucia, krótszy czas podania, mniejsze zużycie zasobów medycznych i obciążenie chorego niż terapia podtrzymująca formami dożylnymi oraz zwiększa biodostępność leku, która jest porównywalna z formą dożylną.

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	opis metodyki oraz wyników analizy
[REDAKCYJA]	przygotowanie modelu ekonomicznego, redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny publikacji

10.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

10.2.1 Metodyka

10.2.1.1 Cel

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

10.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*);
- Interwencja: produkt leczniczy HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna + rekombinowana hialuronidaza ludzka) do podania podskórnego (fSCIg);
- Komparator: Immunoglobulina ludzka normalna do podania podskórnego (SCIg);
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów

oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

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

10.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

10.2.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA oraz analiz ekonomicznych przeprowadzono 16 grudnia 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku HyQvia w leczeniu CIDP - *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 262 615
#2	"chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies" OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" OR CIDP	4 042
#3	subcutaneous AND ((immunoglobulin OR immune) AND globulin OR igg) OR "sc ig" OR scig	17 214
#4	#1 AND #2 AND #3	25

Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku HyQvia w leczeniu CIDP - *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	115 033
#2	"chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies" OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" OR CIDP	335
#3	subcutaneous AND ((immunoglobulin OR immune) AND globulin OR igg) OR "sc ig" OR scig	616
#4	#1 AND #2 AND #3	10

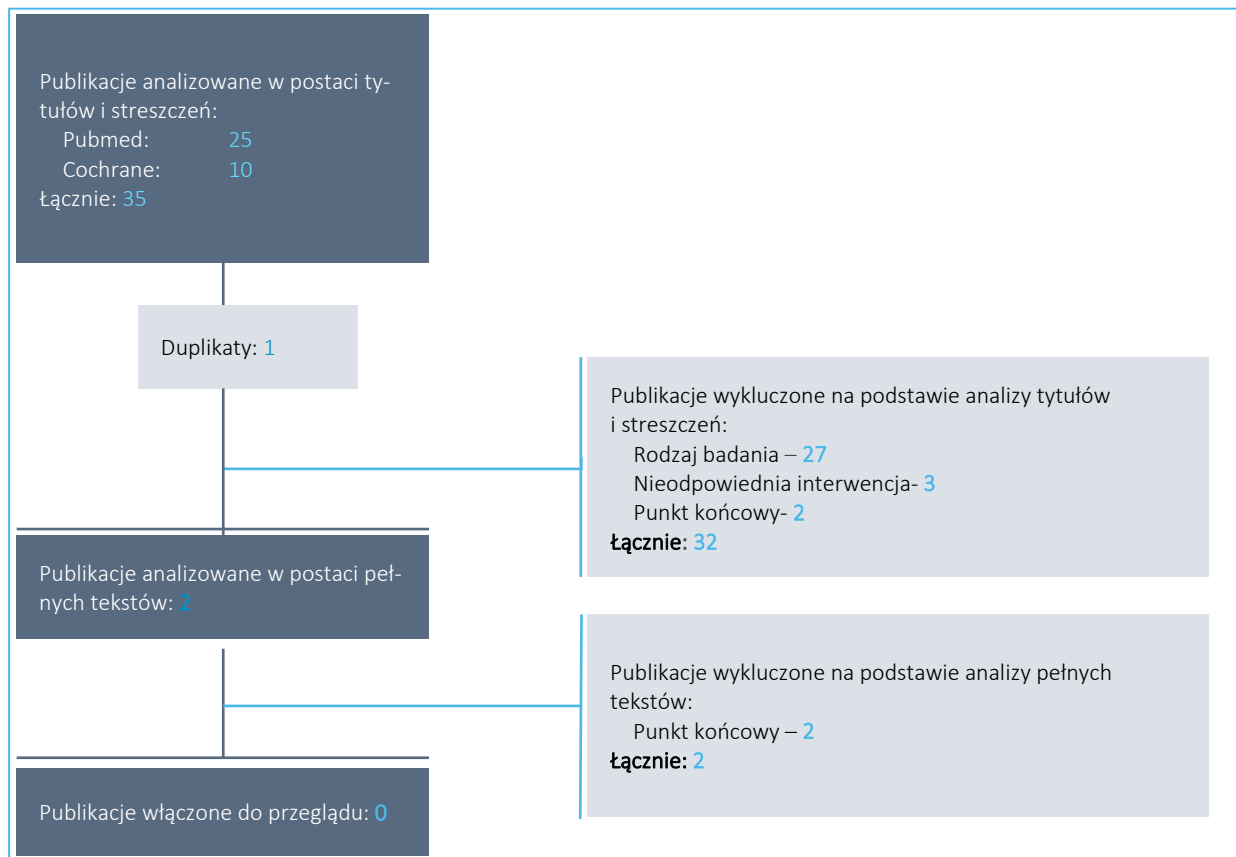
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 34 publikacje, które zostały poddane analizie.

10.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 34 publikacje. Odnalezione doniesienie naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku HyQvia.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji, które spełniałyby zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. Może to wynikać z faktu iż produkt leczniczy HyQvia uzyskał rozszerzenie wskazań o leczenie chorych na CIDP dość niedawno - 14 grudnia 2023 r. lek HyQvia uzyskał pozytywną opinię *Committee for Medicinal Products for Human* (CHMP) przy EMA dotyczącą rozszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych o „leczenie immunomodulacyjnego u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po ustabilizowaniu stanu pacjenta za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie (CHMP HyQvia 2023), natomiast 15 stycznia 2024 r. wydano decyzję wykonawczą Komisji Europejskiej dla zmian warunkach decyzji przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dotyczących opisanej powyżej zmiany wskazań rejestracyjnych (KE HyQvia 2024). W związku z powyższym wykonano szybki przegląd zasobów Google, w ramach którego odnaleziono badanie *Khandelwal 2024*. Wyniki badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wyniki
Khandelwal 2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Stany Zjednoczone Ameryki ▪ Populacja: dorośli pacjenci CIDP ▪ Typ analizy: CMA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego w USA, koszty w \$ ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: brak 	HyQvia vs Hizentra	Koszty leczenia <u>HyQvia</u> lek: 4 808 \$ wizyta w placówce medycznej: 3 345 \$ pompa do samodzielnej infuzji i materiały: 1 017 \$ opieka medyczna: 446 \$ samodzielna infuzja i materiały: 0 \$
			<u>Hizentra</u> lek: 6 484 \$ wizyta w placówce medycznej: 4 295 \$ pompa do samodzielnej infuzji i materiały: 1 017 \$ opieka medyczna: 1 128 \$ samodzielna infuzja i materiały: 0 \$ Ink. koszt całkowity: -1 676 \$

Badanie *Khandelwal 2024* przedstawia porównanie hipotetycznych kosztów leczenia dorosłych pacjentów z CIDP w Stanach Zjednoczonych otrzymujących leczenie preparatami HyQvia i Hizentra. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w USA jako porównanie rocznych kosztów obu terapii. W rezultacie roczny koszt terapii preparatem HyQvia był niższy o 1 676\$ w stosunku do leczenia produktem Hizentra. Główne oszczędności wynikają z mniejszej częstości podania preparatu HyQvia, co przekłada się na rzadsze wizyty w placówkach medycznych oraz wykorzystanie opieki zdrowotnej.

10.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco w dniu 16 grudnia 2024 r. wykonano systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych oraz szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu HyQvia w leczeniu chorych na CIDP uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD HyQvia 2024*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;

- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).*

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

Spis Tabel

Tabela 1. Status rejestracyjny produktów leczniczych objętych refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie immunoglobulinami chorób 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)” (załącznik B.67 do MZ 18/12/2024).	14
Tabela 2. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego HyQvia (MZ 18/12/2024).	15
Tabela 3. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego HyQvia.	16
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego HyQvia.	17
Tabela 5. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	22
Tabela 6. Ceny opakowań immunoglobulin (MZ 18/12/2024).	22
Tabela 7. Roczny koszt leczenia immunoglobulinami podskórnymi.	25
Tabela 8. Świadczenia związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (NFZ 109/2024/DGL).	25
Tabela 9. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia CIDP (NFZ 109/2024/DGL)	27
Tabela 10. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	29
Tabela 11. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	29
Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.	31
Tabela 13. Ceny progowe leku HyQvia.	32
Tabela 14. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.	33
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs Hizentra, z uwzględnieniem RSS.	34
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs IVIg, z uwzględnieniem RSS.	35
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs Hizentra, bez uwzględnienia RSS.	36
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości – HyQvia vs IVIg, bez uwzględnienia RSS.	36
Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku HyQvia w leczeniu CIDP - <i>Pubmed</i>	43
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku HyQvia w leczeniu CIDP - <i>Cochrane Library</i>	44
Tabela 21. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych	46

Spis Wykresów

Wykres 1. Koszty składowe porównywanych interwencji – analiza podstawowa, z RSS.	32
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.	35
Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	37
Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku HyQvia.	45

Piśmiennictwo

- AKL HyQvia 2024** Aestimo s.c. HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna fSClg) w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Analiza Kliniczna. Kraków 2024.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2014** Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr. AOTM-RK-4351-8-10/2014. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Data ukończenia: listopad 2014.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 65/2022** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT WT.543.7.2023** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352).
Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf.
Data ostatniego dostępu: 27.11.2023 r.
- AOT-MiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD HyQvia 2024** Aestimo s.c. HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna fSClg) w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej . Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2024.
- Bril 2023** Bril V, Hadden RDM, Brannagan TH 3rd, Bar M, Chroni E, Rejdak K, Rivero A, Andersen H, Latov N, Levine T, Pasnoor M, Sacconi S, Souayah N, Anderson-Smits C, Duff K, Greco E, Hasan S, Li Z, Yel L, Ay H. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *J Peripher Nerv Syst.* 2023 Sep;28(3):436-449. doi: 10.1111/jns.12573. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37314318.

- CHMP HyQvia 2023** EMA CHMP. HyQvia - opinion on variation to marketing authorisation. 14 December 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/hyqvia>
Data ostatniego dostępu: 03.04.2024 r.
- ChPL Hizentra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hizentra
Dostęp on-line: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h687.htm>
Data ostatniego dostępu: 15.03.2024 r.
- ChPL HyQvia 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego HyQvia z dnia 25.01.2024 r. - EMEA/H/C/002491/II/0078
Dostępne -on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h840.htm>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2024 r.
- ChPL Kiovig 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kiovig
Dostępne -on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h329.htm>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2024 r.
- Gentile 2020** Gentile L, Mazzeo A, Russo M, Arimatea I, Vita G, Toscano A. Long-term treatment with subcutaneous immunoglobulin in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a follow-up period up to 7 years. *Sci Rep.* 2020 May 13;10(1):7910. doi: 10.1038/s41598-020-64699-6. PMID: 32404895; PMCID: PMC7220943.
- Gingele 2021** Gingele S, Koch M, Saporilla AC, Körner GM, von Hörsten J, Gingele M, Seeliger T, Konen FF, Hümmert MW, Neyazi A, Stangel M, Skripuletz T. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP patients: a prospective observational study under real-world conditions. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Apr 16;14:17562864211009100. doi: 10.1177/17562864211009100. PMID: 33948119; PMCID: PMC8053839.
- Joles 2013** Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *Immunotargets Ther.* 2013 Sep 18;2:125-33.
- KE HyQvia 2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 25.01.2024 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2013)2994(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „HyQvia – Normalna immunoglobulina ludzka”. Bruksela, dnia 25.01.2024 C(2024)609 (final).
Dostępne -on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161571/dec_161571_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.04.2024 r.
- Khandelwal 2024** Khandelwal N. et al. Infusion-related Costs for HyQvia Compared to Hizentra in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (P9-11.005), April 9, 2024 issue 102 (17_supplement_1), doi: 10.1212/WNL.0000000000206262
- Mirasol 2024** Mirasol F. Takeda’s Subcutaneous Immunoglobulin Receives FDA Approval for Maintenance Therapy of Rare Neuromuscular Disorder. Published on: January 24, 2024.
Dostępne online pod adresem: <https://www.pharmtech.com/view/takeda-s-subcutaneous-immunoglobulin-receives-fda-approval-for-maintenance-therapy-of-rare-neuromuscular-disorder>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.

- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- MZ 24/08/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NFZ 109/2024/DGL** Zarządzenie nr 109/2024/DGL z dnia 07-11-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NFZ 175/2023/DGL** Zarządzenie nr 175/2023/DGL z dnia 30-11-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- Orphanet 2024** Orphanet. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Dostępne online pod adresem: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=877
Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- Takeda HyQvia 2024** Takeda's HYQVIA® Approved by European Commission as Maintenance Therapy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). January 29, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2024/Takedas-HYQVIA-Approved-by-European-Commission-as-Maintenance-Therapy-in-Patients-with-Chronic-Inflammatory-Demyelinating-Polyneuropathy-CIDP/>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.