

Analiza Problemu Decyzyjnego

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [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 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 maja 2024 r.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz skrótów..... | 6 |
| Streszczenie | 9 |
| ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO | 16 |
| 1 Cel opracowania..... | 17 |
| 2 Opis problemu zdrowotnego..... | 17 |
| 2.1 Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ICD-10: G61.8, G62.8)..... | 17 |
| 2.2 Etiologia i patofizjologia..... | 19 |
| 2.3 Obraz kliniczny i rozpoznanie..... | 19 |
| 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie | 28 |
| 2.5 Epidemiologia | 29 |
| 2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne | 31 |
| 2.7 Wpływ choroby na jakość życia | 37 |
| 2.8 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)..... | 38 |
| 2.9 Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej..... | 40 |
| 2.9.1 Wytyczne kliniczne | 43 |
| 2.9.2 Finansowanie leczenia..... | 50 |
| 3 Wybór populacji docelowej..... | 54 |
| 4 Liczebność populacji docelowej | 55 |
| 4.1.1 Oszacowanie epidemiologiczne | 55 |
| 4.1.2 Oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych NFZ..... | 58 |
| 5 Opis ocenianej interwencji – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna fSCIg) | 62 |
| 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego | 64 |
| 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji..... | 75 |
| 6 Rekomendacje agencji HTA | 77 |
| 6.1 Rekomendacje AOTMiT | 77 |
| 6.2 Rekomendacje zagraniczne | 77 |
| 7 Dobór komparatorów..... | 79 |
| 8 Dobór punktów końcowych | 82 |
| 9 Zakres analiz..... | 84 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 9.1 | Analiza kliniczna | 84 |
| 9.2 | Analiza ekonomiczna | 86 |
| 9.3 | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 87 |
| 10 | Załączniki..... | 89 |
| 10.1 | Skale i kwestionariusze..... | 89 |
| 10.1.1 | Ocena niepełnosprawności..... | 89 |
| 10.1.1.1 | Skala CGS | 89 |
| 10.1.1.2 | Skala INCAT | 89 |
| 10.1.1.3 | Skala R-ODS | 90 |
| 10.1.1.4 | Skala ODSS..... | 91 |
| 10.1.1.5 | Skala ONLS..... | 91 |
| 10.1.1.6 | Skala NIS | 92 |
| 10.1.1.7 | Skala CAP-PRI..... | 92 |
| 10.1.1.8 | Test 9-HPT | 93 |
| 10.1.2 | Ocena siły mięśniowej..... | 93 |
| 10.1.2.1 | Skala MRC..... | 93 |
| 10.1.2.2 | Skala LMST..... | 94 |
| 10.1.2.3 | Skala IKS..... | 94 |
| 10.1.3 | Ocena odpowiedzi na leczenie..... | 94 |
| 10.1.3.1 | Skala CDAS | 94 |
| 10.1.4 | Ocena jakości życia | 95 |
| 10.1.4.1 | Kwestionariusz EQ-5D..... | 95 |
| 10.1.4.2 | Skala TSQM | 96 |
| 10.1.4.3 | Kwestionariusz WPAI-GH..... | 96 |
| 10.1.4.4 | Skala IN-QoL | 97 |
| 10.1.4.5 | Skala LQI | 97 |
| 10.2 | Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych..... | 99 |
| 10.3 | Opis komparatora – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)..... | 103 |
| 10.3.1 | Obecny sposób finansowania komparatora..... | 110 |
| 10.4 | Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna) | 111 |
| 10.4.1 | Obecny sposób finansowania komparatora..... | 117 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 10.5 | Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna) | 118 |
| 10.5.1 | Obecny sposób finansowania komparatora..... | 125 |
| 10.6 | Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)..... | 126 |
| 10.6.1 | Obecny sposób finansowania komparatora..... | 133 |
| 10.7 | Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna) | 134 |
| 10.7.1 | Obecny sposób finansowania komparatora..... | 139 |
| 10.8 | Leki refundowane w Polsce w leczeniu CIDP | 140 |
| 10.9 | Aktualnie obowiązujący program lekowy | 174 |
| 10.10 | Wnioskowany program lekowy | 180 |
| 10.11 | Wkład autorów w opracowanie raportu | 185 |
| | Spis Tabel | 186 |
| | Spis Wykresów | 189 |
| | Piśmiennictwo | 190 |

Wykaz skrótów

| | |
|--------|--|
| AAN | <i>American Academy of Neurology</i> |
| AANEM | <i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i> |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>) |
| AIDS | Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>) |
| AMNOG | <i>Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz</i> |
| AMS | Zespół jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (z ang. <i>Aseptic Meningitis Syndrome</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| ASFA | <i>American Society for Apheresis</i> |
| AWMF | <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> |
| AWMSG | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CB | Blok przewodzenia (z ang. <i>Conduction Block</i>) |
| CDAS | Skala aktywności CIDP (z ang. <i>CIDP Disease Activity Status</i>) |
| CGS | <i>Clinical Grading Scale</i> |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CIDP | Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>) |
| CLL | Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>) |
| CSDN | CIDP z dominującą komponentą czuciową (z ang. <i>Chronic Sensory Demyelinating Neuropathy</i>) |
| DADS | Dystalna nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa (z ang. <i>Distal Acquired Demyelinating Sensory Neuropathy</i>) |
| DAT | Bezpośredni test antyglobulinowy (z ang. <i>Direct Antiglobulin Test</i>) |
| DGN | Dolna granica normy |
| DMA | <i>Danish Medicines Agency</i> |
| DML | Wydłużenie latencji dystalnej (z ang. <i>Prolonged Motor Latencies</i>) |
| DMP | Narodowy program leczenia na żądanie (z ang. <i>Demand Management Programme</i>) |
| DTR | Głębokie odruchy ścięgniste (z ang. <i>Deep Tendon Reflex</i>) |
| EFNS | <i>European Federation of Neurological Societies</i> |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EMG | Elektromiografia |
| EQ-5D | <i>EuroQoL 5 – Dimension Questionnaire</i> |

| | |
|--------|---|
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>) |
| fSCIg | Immunoglobulina podskórna wspomagana hialuronidazą (z ang. <i>Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin</i>) |
| GGN | Górna granica normy |
| GPP | Zasady dobrej praktyki (z ang. <i>Good Practice Points</i>) |
| GVS | <i>Geneesmiddelen Vergoedingsysteem</i> |
| HAS | <i>Haute Autorite de Sante</i> |
| HBV | Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>) |
| HCPCS | <i>Healthcare Common Procedure Coding System</i> |
| HCV | Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>) |
| HIV | Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HRQoL | Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>) |
| HSCT | Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>) |
| IgA | Immunoglobulina A |
| IgG | Immunoglobulina G |
| IL-2 | Interleukina 2 |
| INCAT | <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i> |
| IQWiG | <i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> |
| ITP | Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (z ang. <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>) |
| IVIg | Immunoglobulina dożylna (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulines</i>) |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LIT | Limfocyt T |
| MADSAM | Wielogniskowa nabyta demielinizacyjna polineuropatia czuciowo-ruchowa (z ang. <i>Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy</i>) |
| MAMA | Wielogniskowa, nabyta aksonopatia ruchowa (z ang. <i>Multifocal Acquired Motor Axonopathy</i>) |
| MGUS | Gammopatia monoklonalna o niezidentyfikowanym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>) |
| MM | Szpiczak mnogi (z ang. <i>Multiplex Myeloma</i>) |
| MMN-CB | Wielogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia (z ang. <i>Multiple Motor Neuropathy with Conduction Block</i>) |
| MNCV | Szybkość przewodzenia neuronów ruchowych (z ang. <i>Motor Nerve Conduction Velocity</i>) |
| MRC | Skala siły mięśniowej (z ang. <i>Medical Research Council</i>) |
| MRI | Badanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |

HyQvia immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| | |
|---------------|---|
| NAC | <i>National Advisory Committee</i> |
| NCPE | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHS | <i>National Health Service</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NIS | <i>Neurological Impairment Scale</i> |
| NZA | <i>Nederlandse Zorgautoriteit</i> |
| ODSS | Skala całkowitego inwalidztwa (z ang. <i>Overall Disability Sum Score</i>) |
| ONLS | <i>Overall Neuropathy Limitations Scale</i> |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PICO | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PID | Pierwotne niedobory odporności (z ang. <i>Primary Immunodeficiency Disease</i>) |
| PMR | Płyn mózgowo-rdzeniowy |
| POEMS | Polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne (z ang. <i>Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Protein M, Skin Changes</i>) |
| PSI | <i>Pounds per Square Inch</i> |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| R-ODS | <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i> |
| SCIg | Podskórna immunoglobulina |
| SGPG | <i>Sulfated Glucuronyl Paragloboside</i> |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| TLV | <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i> |
| TNF- α | <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> |
| TRALI | Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (z ang. <i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>) |
| TSQM | <i>Treatment Satisfaction Questionnaire</i> |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WPAI-GH | <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health</i> |
| WZW | Wirusowe zapalenie wątroby |
| ZUS | Zakład Ubezpieczeń Społecznych |

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego *HyQvia*[®], składającego się z immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), do podania podskórnego (SCig), u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVlg), w ramach programu lekowego. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka (ORPHA: 2932; *Orphanet 2024*).

Problem zdrowotny

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) należy do postępujących chorób neurologicznych, u podłoża której leży demielinizacyjny proces uszkodzający nerwy obwodowe i korzenie nerwowe (*Dyck 2018, Tomczak 2012*). Klasyczna postać objawia się symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej z towarzyszącymi zaburzeniami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi (*Drac 2009*). Obserwuje się również występowanie atypowych postaci choroby. Wg klasyfikacji ICD-10 CIDP,

w zależności od źródła, zaliczana jest do podgrupy G61.8 (inne polineuropatie zapalne) lub G62.8 (inne określone polineuropatie) (*ICD-10 2019*). Wg najnowszej klasyfikacji ICD-11 CIDP oznaczone jest kodem 8C01.3 (*ICD-11 2024*).

Etiopatogenezy choroby upatruje się głównie w procesie autoimmunologicznym, mediowanym przede wszystkim przez limfocyty T. Dodatkowo, objawy kliniczne schorzenia wynikają z dynamicznych przemian występujących w procesie demielinizacji i remielinizacji nerwów obwodowych (*Lewis 2023*). Diagnoza choroby opiera się na analizie obrazu klinicznego oraz potwierdzeniu polineuropatii demielinizacyjnej poprzez badanie elektrofizjologiczne. Istnieje również możliwość przeprowadzenia analizy składu płynu mózgowo-rdzeniowego. W niektórych przypadkach korzystne może być zastosowanie badań obrazowych (MRI) oraz biopsji nerwu (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

CIDP to schorzenie, które zazwyczaj rozwija się powoli. U niektórych pacjentów może wystąpić nawrót choroby. U młodszych chorych obserwuje się nagły początek, nawracający charakter, a neuropatia zwykle wpływa na aspekty ruchowe. W przypadku starszych pacjentów dominuje raczej długotrwały, podstępny i postępujący przebieg, głównie dotyczący aspektu czuciowego układu nerwowego (*Dyck 2018, Gogia 2023*). Ważnym elementem monitorowania leczenia jest stosowanie skal oceniających stopień niepełnosprawności i odpowiedź na leczenie (*Gogia 2023*).

CIDP należy do chorób rzadkich, a ze względu na nierzadko niejasny obraz kliniczny oraz brak ujednoczonych kryteriów diagnostycznych, dane epidemiologiczne mogą różnić się w zależności od regionu (*Drac 2009*). Szacuje się, że w zależności od lokalizacji geograficznej

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

rozpowszechnienie CIDP mieści się w granicach od 0,67 przypadków na 100 000 osób do 10,3 przypadków na 100 000 osób (*Broers 2019, Dyck 2018, Tobon 2017*). Uśredniając rozpowszechnienie CIDP wynosi 2,81 przypadków na 100 000 osób (*Broers 2019*). Z kolei surowy współczynnik zapadalności na CIDP wynosi 0,33 przypadków na 100 000 osób (*Gogia 2023*). Bazując na danych opublikowanych przez AOTMiT w Polsce jest rocznie do 400 pacjentów leczonych z powodu CIDP w ramach programu lekowego B.67 (*AOTMiT AWA 277/2019*).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Celem leczenia CIDP jest zmniejszenie objawów neurologicznych, poprawa sprawności, utrzymanie remisji i zapobieganie nawrotom (*Siemniński 2013, Lewis 2023a*). W terapii znajdują zastosowanie kortykosteroidy, immunoglobuliny oraz zabiegi plazmaferezy. Podjęcie decyzji dotyczącej wyboru najwłaściwszej terapii dla danego pacjenta sprawia trudności lekarzom praktykom. Wybór postępowania powinien uwzględniać skuteczność, koszty terapii oraz skutki uboczne leczenia. W pierwszej linii leczenia zazwyczaj sugeruje się zastosowanie kortykosteroidów, plazmaferezy lub dożylnych immunoglobulin. W przypadku braku uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie I linii zazwyczaj wdraża się terapię immunosupresyjną. Oprócz farmakoterapii wszystkim pacjentom z CIDP zaleca się odpowiednie ćwiczenia fizyczne oraz dietę (*Lewis 2023a*).

W ramach leczenia podtrzymującego mogą zostać zastosowane IVIg lub klasyczne SCIg (*Lewis 2023a*). Uwzględniając problematykę leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą chorych cierpiących z powodu tego schorzenia

jest ograniczenie działań ubocznych terapii oraz zmiana sposobu podawania immunoglobulin na bardziej korzystny dla chorych. Jako główne ograniczenia terapii immunoglobulinowej pacjenci wskazują związane z nią zdarzenia nieporządne, konieczność stawiania się w niejednokrotnie odległym od miejsca zamieszkania ośrodku (np. szpitalu), gdzie poddawani są leczeniu oraz częstotliwość podań i czas leczenia (*Espanol 2014*). Leczenie IVIg wiąże się nie rzadko z uciążliwymi objawami jak np. ból głowy, objawy grypopodobne czy wysypka, a ponadto, w długotrwałej terapii wymaga ciągłego dostępu żylnego związanego w większości przypadków z częstymi wizytami w ośrodkach opieki medycznej (*Leussink 2016*). 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 jednak zauważyć, że klasyczne SCIg, dostępne do tej pory dla chorych w ramach terapii podtrzymującej, pomimo większej koncentracji immunoglobulin niż IVIg związane są z co tygodniową koniecznością podania oraz długim czasem pojedynczych iniekcji

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia finansowaniem objęty jest program lekowy „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 18/03/2024), 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, z tym, że zastosowanie immunoglobulin podskórnych ograniczone jest do terapii podtrzymującej.

Ze względu na fakt, że podskórne leczenie immunoglobulinami z zastosowaniem produktu leczniczego Hizentra jest obecnie terapią refundowaną ze środków publicznych w ramach programu B.67 i jednocześnie jest to lek zarejestrowany w analogicznym wskazaniu do ocenianej interwencji (tj. produktu leczniczego HyQvia) **jako właściwy, podstawowy komparator (w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej) należy przyjąć zastosowanie immunoglobulin podawanych podskórnie**, finansowanych w ramach powyższego programu lekowego.

Leczenie immunoglobulinami podawanymi podskórnie może być podjęte po ustabilizowaniu się stanu pacjenta podczas leczenia immunoglobuliną podawaną dożylnie. Wydaje się jednak, że leczenie IVIg może być z różnych powodów nadal kontynuowane u części chorych, pomimo dostępu do leczenia SCIg. Z tego względu **jako dodatkowy komparator (w analizie klinicznej) należy przyjąć także zastosowanie immunoglobulin podawanych dożylnie**, finansowanych w ramach powyższego programu lekowego. Leczenie z zastosowaniem immunoglobulin podawanych dożylnie nie będzie stanowić komparatora w analizie ekonomicznej, gdyż z uwagi na długi, blisko 4-letni okres refundacji (od września 2020 r.) produktu leczniczego Hizentra (preparatu SCIg) w programie lekowym we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego dla ocenianej interwencji można wnioskować o jego ugruntowanej pozycji rynkowej jako opcji leczenia chorych na CIDP. Założono zatem, iż

Hizentra wyznacza rzeczywiste zapotrzebowanie na immunoglobuliny podskórne w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP, co w przypadku objęcia refundacją leku HyQvia (preparatu fSCIg) przekładać się będzie na sytuację, w której to od leku Hizentra a nie od IVIg przejmowane będą udziały rynkowe – Innymi słowy, w sytuacji objęcia refundacją produktu leczniczego HyQvia populacja chorych włączanych na terapię podtrzymującą forma podskórną **nie zwiększy się**, a jedynie nastąpi jej podział na stosujących SCIg lub fSCIg. Z uwagi na fakt, że CIDP jest chorobą rzadką, już na etapie opracowywania planu przeglądu systematycznego należy oczekiwać ograniczonej liczby dowodów klinicznych, z tego względu warto zaplanować także ocenę wyników badań, które porównywałyby (w ramach jednej próby klinicznej) immunoglobuliny stosowane podskórnie, z immunoglobulinami stosowanymi dożylnie.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami planuje się poszukiwanie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Ponadto, włączenie takich badań z randomizacją porównujących immunoglobuliny z **placebo** umożliwi szerszą analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, co jest szczególnie uzasadnione w przypadku chorób rzadkich jak CIDP.

Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego HyQvia (*ChPL HyQvia 2024*) oraz kryteriach aktualnie obowiązującego 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 18/03/2024).

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 (fSCIG). 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 – . Wykazano, że w porównaniu do konwencjonalnych SCIG biodostępność dla leku HyQvia jest dużo wyższa, na poziomie >90% vs. 65-59% przy zastosowaniu SCIG. Co istotne przy podaniu produktu leczniczego HyQvia osiągnęto 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 SCIG (*Brill 2023, Joles 2013*). Preparat HyQvia podaje się podskórnie co trzy lub cztery tygodnie w porównaniu do cotygodniowego podawania standardowej immunoglobuliny podskórnej (*Mirasol 2024, Takeda HyQvia 2024*). 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.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP), poddani leczeniu podtrzymującemu po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - **Ocena produktu HyQvia w leczeniu podtrzymującym (fSCIG10):** uwzględniono badania, w których zaznaczono, że stosowana podskórna IgG to lek HyQvia, w schemacie zalecanym w ChPL
 - **Porównanie ogólne SCIG z IVIg w leczeniu podtrzymującym:** dowolny preparat SCIG umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonego badania
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - **Produkt Hizentra (SCIG) w leczeniu podtrzymującym,** w schemacie zalecanym w ChPL (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna)
 - **Immunoglobuliny dożylnie w leczeniu podtrzymującym** (dodatkowy komparator – analiza kliniczna)
 - **Placebo** (komparator dodatkowy, celem szerszej oceny efektywności klinicznej i możliwości wykonania porównania pośredniego)
 - **W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami** poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: IN-CAT, R-ODS (I-RODS), MRC, ONLS, LMST, 9-HPT, ODSS, IKS oraz siła chwytu dłoni, stężenie IgG w osoczu, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała, ocena przejścia poszczególnych dystansów, *adherence* i bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - **HyQvia:** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych
 - **Porównanie pośrednie HyQvia z Hizentra oraz IVIg:** badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator (placebo) w formie pełnotekstowej
 - **Porównanie SCIG z IVIg:** badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pretest/posttest prezentujące porównanie SCIG vs IVIg

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego HyQvia w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej

jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego HyQvia w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym HyQvia jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego HyQvia w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na CIDP.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu HyQvia. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia CIDP. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych

zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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 leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego B67 „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)” (wraz z zaproponowanymi modyfikacjami).. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka (ORPHA: 2932; *Orphanet 2024*).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ICD-10: G61.8, G62.8)

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) należy do chorób postępujących lub przebiegających w postaci rzutów choroby. U podłoża schorzenia leży demielinizacyjne uszkodzenie nerwów obwodowych i korzeni nerwowych (*Dyck 2018, Tomczak 2012*).

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna została przypisana do grupy chorób klasyfikowanych jako polineuropatie i inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego (ICD-10 G60-G64). W zależności od źródła CIDP jako jednostka chorobowa klasyfikowana jest pod różnymi kodami ICD-10 – G61.8 (Inne polineuropatie zapalne) lub G62.8 (Inne określone polineuropatie). W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania należące do tej kategorii (*ICD-10 2019*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

| ICD-10 | Rozpoznanie |
|------------|---|
| G60 | Dziedziczna i idiopatyczna neuropatia |
| G60.0 | Dziedziczna neuropatia ruchowa i czuciowa |
| G60.1 | Choroba Refsuma |
| G60.2 | Neuropatia z towarzyszącą dziedziczną ataksją |
| G60.3 | Neuropatia samoistna postępująca |
| G60.8 | Inne idiopatyczna neuropatie dziedziczna |
| G60.9 | Neuropatia samoistna i dziedziczna, nieokreślona |
| G61 | Polineuropatia zapalna |
| G61.0 | Zespół Guillaina Barrego |
| G61.1 | Neuropatia surowicza |
| G61.8 | Inne polineuropatie zapalne |
| G61.9 | Polineuropatia zapalna, nieokreślona |
| G62 | Inne polineuropatie |
| G62.0 | Polineuropatia polekowa |
| G62.1 | Polineuropatia alkoholowa |
| G62.2 | Polineuropatia spowodowana przez inne czynniki toksyczne |
| G62.8 | Inne określone polineuropatie |
| G62.9 | Polineuropatia, nieokreślona |
| G63 | Polineuropatia w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej |
| G63.0 | Polineuropatia w przebiegu chorób zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej |
| G63.1 | Polineuropatia w przebiegu chorób nowotworowych |
| G63.2 | Polineuropatia cukrzycowa |
| G63.3 | Polineuropatia w przebiegu innych chorób układu wewnątrzwydzielniczego i metabolicznych |
| G63.4 | Polineuropatia w niedoborach żywieniowych |
| G63.5 | Polineuropatia w układowych stanach chorobowych tkanki łącznej |
| G63.6 | Polineuropatia w innych zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego |
| G63.8 | Polineuropatia w przebiegu innych chorób sklasyfikowanych gdzie indziej |
| G64 | Inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego |

Przyporządkowanie właściwego kodu ICD-10 nie jest oczywiste w kontekście rozpoznania przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, jednak w aktualnie obowiązującym programie lekowym CIDP jest opisana kodami G61.8 i G62.8, wobec powyższego w niniejszym dokumencie przyjęto te kody ICD-10 jako główne.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Zgodnie z klasyfikacją ICD-11 przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna została oznaczona kodem 8C01.3 (*ICD-11 2024*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza CIDP nie zostało do końca poznana, jednak wydaje się, że istnieją przekonujące dowody wspierające hipotezę o zaangażowaniu w jej rozwój procesów autoimmunologicznych ze względu na występowanie zmian zapalnych w nerwach. Hipotezę autoimmunologicznego podłoża CIDP wspiera ponadto korzystna odpowiedź na leczenie immunologiczne u większości pacjentów. Badania dowodzą, że zarówno komórkowe jak i humoralne czynniki immunologiczne mają znaczenie w patogenezie CIDP. Nie są znane specyficzne dla CIDP cele immunologiczne, jednak podkreśla się rolę autoprzeciwciał nodalnych i paranodalnych, które stwierdza się u około 10% pacjentów z diagnozą kliniczną CIDP. Większość z nich stanowią przeciwciała IgG skierowane przeciwko białkom zlokalizowanym w lub pobliżu przewężenia Ranviera, w tym izoformom neurofascyny (NF) i kontaktyny 1 (CNTN1) (*Lewis 2023*).

Postuluje się, że objawy kliniczne choroby wynikają z odcinkowej demielinizacji nerwów obwodowych, ale również ze zwyrodnienia aksonalnego. Odcinkowa demielinizacja i remielinizacja, powtarzające się wielokrotnie, doprowadzają do formowania się tzw. „onion bulbs” w związku z proliferacją komórek Schwanna (*Lewis 2023*).

2.3 Obraz kliniczny i rozpoznanie

W momencie rozpoznania CIDP obraz kliniczny prezentowany przez chorego może być zróżnicowany (*Said 2013*). Objawy choroby najczęściej rozwijają się ostro lub podostro w postaci symetrycznych niedowładów i zaburzeń czucia najczęściej obejmując odsiebne i dosiebne części kończyn. W przebiegu CIDP może również dojść do zajęcia nerwów czaszkowych oraz pojawienia się zaburzeń autonomicznych, jak suchość śluzówek, zaburzenia pocenia, zaburzenia funkcji zwieraczy i seksualnych, ortostacyjne spadki ciśnienia. U około 5% chorych może dojść do manifestacji w postaci objawów z ośrodkowego układu nerwowego: objawy piramidowe, ataksja, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (*Drac 2009*).

Ogólne cechy kliniczne przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej to:

- postępująca symetryczna lub niesymetryczna poliradikuloneuropatia;
- nawracający lub postępujący przebieg > 2 miesięcy;
- proksymalne osłabienie kończyn, zazwyczaj znaczne;

- znaczna utrata włókien czuciowych w dystalnych częściach kończyn (czucie wibracji oraz położenia);
- uogólniona hiporefleksja lub arefleksja (*Gorson 2012*).

Oprócz objawów przedstawionych powyżej w CIDP można zaobserwować dolegliwości typowo występujące w schorzeniach neurologicznych. Pacjenci nierzadko skarżą się na przewlekłe zmęczenie o typie obwodowym lub ośrodkowym. Obwodowe zmęczenie jest w głównej mierze związane z osłabioną siłą skurczu mięśni. Przeciwnie ośrodkowe zmęczenie cechuje się poczuciem zmęczenia i obniżonej wytrzymałości psychicznej i umysłowej. Częstym objawem pojawiającym się u pacjentów ze schorzeniami immunologicznymi jest ból o charakterze neuropatycznym, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia ruchowe, dystalne parestezje, drżenia i zmęczenie. Ponadto, u wielu chorych pojawiają się objawy depresji, negatywnie wpływające na zdrowie psychiczne pacjentów (*Markies 2015*).

Należy zwrócić uwagę, że obraz kliniczny CIDP może być zróżnicowany i w dużej mierze zależy od postaci choroby (*Drac 2009*). Odnosząc się do zróżnicowanego obrazu klinicznego choroby wyróżnia się, różniące się diagnostyką i sposobem leczenia typową postać CIDP oraz jej warianty – postać ruchową, dystalną, wielogniskową lub ogniskową i czuciową:

- podstawowym objawem **typowej postaci CIDP** są narastające przez ponad 8 tygodni osłabienie kończyn dolnych silniej wyrażone niż w kończynach górnych oraz parestezje dystalnych części kończyn. Postać ta wymaga różnicowania z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré Syndrome*) – cechami różnicującymi typową postać CIDP od GBS są rzadsza częstość stwierdzania uszkodzeń nerwów czaszkowych i niewydolności oddechowej.
- **postać dystalna CIDP** objawia się najczęściej osłabieniem czucia w dystalnych częściach kończyn górnych i dolnych oraz zaburzeniami równowagi. U około $\frac{2}{3}$ pacjentów z takim obrazem stwierdza się paraproteinemię IgM oraz często przeciwciała przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną anty-MAG (z ang. *anti-myelin-associated glycoprotein*).
- **wielogniskowa postać CIDP** w pierwszej kolejności najczęściej obejmuje kończyny górne (kończyny dolne mogą być zajmowane później) i w porównaniu z innymi postaciami CIDP częściej związana jest z zajęciem nerwów czaszkowych.
- **ogniskowa postać CIDP** zwykle przebiega z zajęciem splotu ramiennego lub lędźwiowo-krzyżowego, jednak choroba może przebiegać z zajęciem pojedynczych nerwów obwodowych. Objawy kliniczne zlokalizowane są w jednej z kończyn.

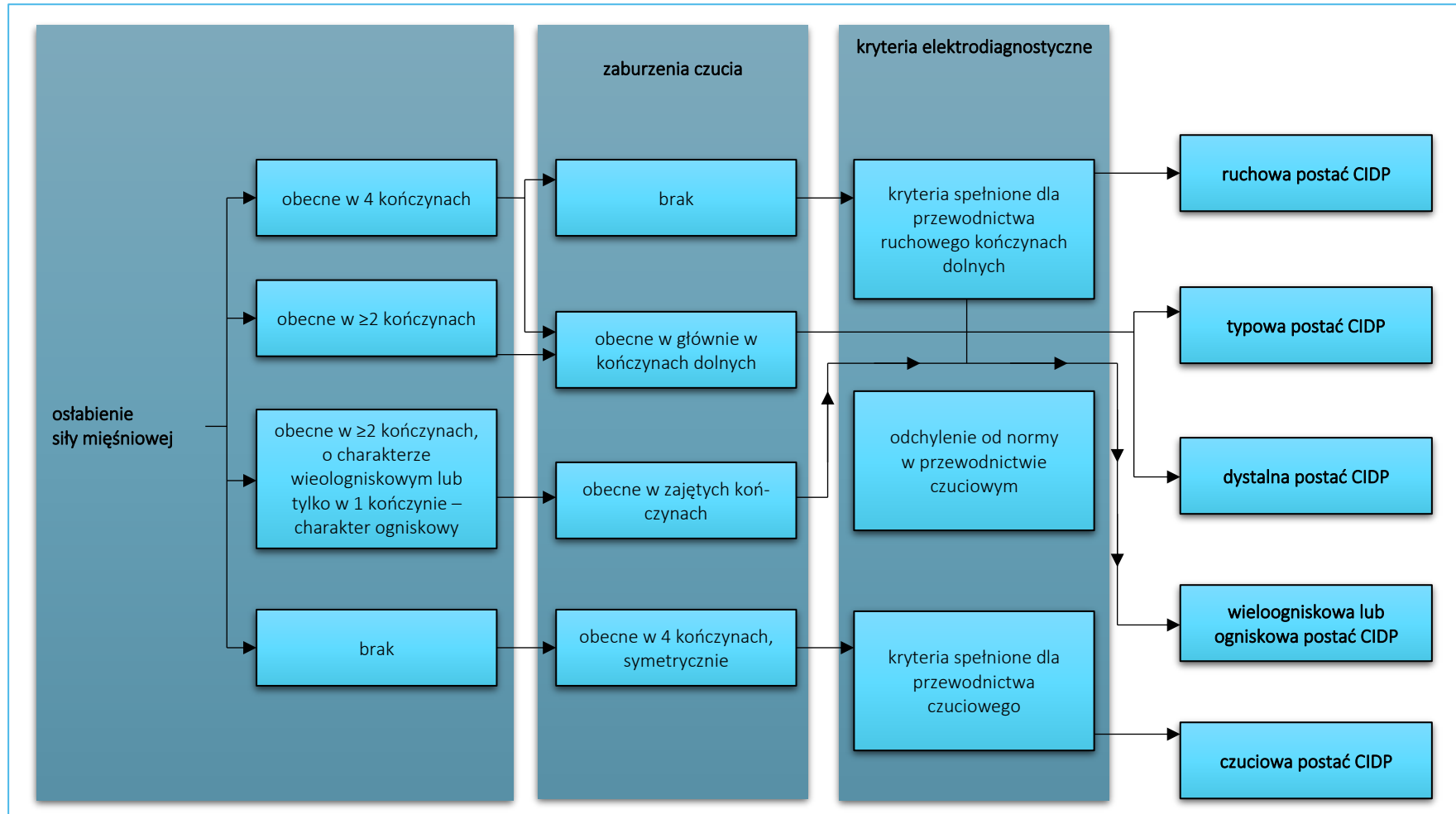
- **ruchowa postać CIDP** charakteryzuje się wyłącznie zajęciem nerwów ruchowych (stwierdzanym na podstawie objawów klinicznych i odchyień w badaniu elektroneurograficznym), bez zajęcia włókien czuciowych. Postać ta wymaga różnicowania z wielogniskową neuropatią ruchową (MMN, z ang. *multifocal motor neuropathy*).
- **czuciowa postać CIDP** przebiega z zaburzeniami czucia głębokiego (ataksją chodu, zaburzeniami czucia wibracji i czucia powierzchniowego) (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

Wg zaleceń ustalonych dla CIDP przez Grupę Roboczą *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), z uwagi na brak wiarygodnych markerów biologicznych oraz badań laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie CIDP, podstawę rozpoznawania tej jednostki chorobowej stanowi łączne spełnienie kryteriów klinicznych (obejmujących ocenę osłabienia siły mięśniowej i zaburzeń czucia) i elektrodiagnostycznych określonych na podstawie wyników badań elektroneurograficznych (ENG) dla odpowiedniej postaci CIDP (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

Wśród badań ENG istotne znaczenie mają badania przewodnictwa nerwów czuciowych i ruchowych i elektromiografia. Dla chorych na CIDP charakterystyczne są częściowe bloki przewodzenia, spowolnienie prędkości przewodzenia (wydłużenie latencji fali F, zmniejszenie jej częstości lub nawet blok fali F), zmniejszenie amplitudy złożonego potencjału ruchowego (CMAP, z ang. *compound motor action potential*) (*Lewis 2023*).

Obecnie wyróżnia się dwie kategorie diagnostyczne: CIDP lub możliwa CIDP (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*). Algorytm rozpoznawania CIDP przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 1. Schemat diagnozowania CIDP* (van den Bergh 2021, Kalita 2023).



* UWAGA: postawienie diagnozy CIDP wymaga spełnienia kryteriów: klinicznych odpowiedniej postaci CIDP i elektrodiagnostycznych odpowiedniej postaci CIDP. W przypadku, gdy kryteria kliniczne nie są spełnione należy posłkować się wynikami badań dodatkowych, opisanych w tekście.

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Kryteria kliniczne dla poszczególnych postaci CIDP przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Kryteria kliniczne postaci CIDP (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

| Postać CIDP | Kryteria kliniczne |
|---------------------------|---|
| Typowa postać CIDP | A. osłabienie siły mięśniowej i czucia: postępujące lub nawracające, symetryczne, obejmujące proksymalne i dystalne części zarówno kończyn dolnych, jak i górnych; B. objawy narastające przez ≥ 8 tygodni; C. osłabione lub zniesione odruchy głębokie we wszystkich kończynach dolnych, jak i górnych. |
| Postać dystalna CIDP | Oslabienie siły mięśniowej i zaburzenia czucia w dystalnych częściach, najczęściej kończyn dolnych. |
| Postać wielogniskowa CIDP | Zaburzenia czucia i osłabienie siły mięśniowej o asymetrycznej lokalizacji, części w kończynach górnych. Objawy widoczne w > 1 kończynie. |
| Postać ogniskowa CIDP | Zaburzenia czucia i siły mięśniowej w 1 kończynie. |
| Postać ruchowa CIDP | Oslabienie siły mięśniowej przy jednoczesnym niewystępowaniu zaburzeń czucia. |
| Postać czuciowa CIDP | Zaburzenia czucia z zachowaną prawidłową siłą mięśniową. |

W przypadku wariantów CIDP odruchy głębokie mogą być prawidłowe w kończynach niezajętych procesem chorobowym.

W poniższych tabelach podsumowano kryteria elektrodiagnostyczne w zakresie przewodnictwa ruchowego oraz przewodnictwa czuciowego stosowane przy rozpoznawaniu CIDP.

Tabela 3. Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo ruchowe (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

| Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo ruchowe | |
|--|---|
| | Konieczne jest odnotowanie ≥ 1 z poniższych nieprawidłowości w badaniu ENG: |
| 1. Wynik wskazujący na duże prawdopodobieństwo obecności procesu demielinizacyjnego | <ul style="list-style-type: none"> • wydłużenie dystalnej latencji ruchowej $\geq 50\%$ powyżej górnej granicy wartości referencyjnych w 2 nerwach (z wyłączeniem neuropatii nerwu pośrodkowego w zespole cieśni nadgarstka) lub • zmniejszenie szybkości przewodnictwa ruchowego $\geq 30\%$ poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych w 2 nerwach lub • wydłużenie latencji fali F $\geq 20\%$ powyżej górnej granicy wartości referencyjnych w 2 nerwach ($\geq 50\%$, jeżeli amplituda dystalnego CMAP wynosi $< 80\%$ dolnej granicy wartości referencyjnych) lub • brak fali F w 2 nerwach (jeżeli w nerwach tych stwierdzono amplitudę dystalnego CMAP na poziomie $\geq 20\%$ dolnej granicy wartości referencyjnych) oraz spełnienie ≥ 1 innego kryterium elektrodiagnostycznego w ≥ 1 nerwie lub • blok przewodzenia ruchowego: <ul style="list-style-type: none"> – spadek o $\geq 30\%$ amplitudy proksymalnej w stosunku do dystalnej CMAP, z wyłączeniem odczytu z nerwu piszczelowego oraz wartość amplitudy CMAP $\geq 20\%$ dolnej granicy wartości referencyjnych w 2 nerwach lub – występowanie powyższych cech w 1 nerwie z jednoczesnym spełnieniem ≥ 1 innego kryterium elektrodiagnostycznego (poza brakiem fali F w ≥ 1 nerwie) lub • nieprawidłowa dyspersja czasowa: wydłużenie o $> 30\%$ czasu proksymalnej w stosunku do dystalnej ujemnej fazy CMAP ($\geq 100\%$ w przypadku nerwu piszczelowego) w ≥ 2 nerwach lub • następujące wydłużenie czasu trwania dystalnego CMAP w ≥ 1 nerwie oraz spełnienie ≥ 1 innego kryterium elektrodiagnostycznego w ≥ 1 nerwie lub: <ul style="list-style-type: none"> – (LFF 2 Hz) nerw pośrodkowy $> 8,4$ ms, nerw łokciowy $> 9,6$ ms, nerw strzałkowy $> 8,8$ ms, nerw piszczelowy $> 9,2$ ms |

Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo ruchowe

- (LFF 5 Hz) nerw pośrodkowy >8,0 ms, nerw łokociowy >8,6 ms, nerw strzałkowy >8,5 ms, nerw piszczelowy >8,3 ms
- (LFF 10 Hz) nerw pośrodkowy >7,8 ms, nerw łokociowy >8,5 ms, nerw strzałkowy >8,3 ms, nerw piszczelowy >8,2 ms
- (LFF 15 Hz) nerw pośrodkowy >7,4 ms, nerw łokociowy >7,8 ms, nerw strzałkowy >8,1 ms, nerw piszczelowy >8,0 ms

2. Wynik wskazujący na mniejsze prawdopodobieństwo obecności procesu demielinizacyjnego

Spełnienie ≥ 1 z kryteriów wymienionych w punkcie 1. tylko w 1 nerwie.

CMAP – złożony potencjał ruchowy (z ang. *compound muscle action potential*); **ENG** – badania elektroneurograficzne; **LFF** – filtr niskiej częstotliwości (z ang. *low-frequency filter*).

Tabela 4. Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo czuciowe (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo czuciowe

Zaburzenia przewodnictwa czuciowego:

1. Rozpoznanie CIDP

- wydłużenie latencji dystalnej lub
- obniżona amplituda SNAP lub
- zwolnienie szybkości przewodzenia poniżej wartości referencyjnych w 2 nerwach

2. Możliwa CIDP

- A. Spełnienie kryteriów z punktu 1. dla 1 nerwu
- B. W celu potwierdzenia klinicznej diagnozy czuciowej postaci CIDP z jednoczesnym prawidłowym przewodnictwem ruchowym w badaniu EMG należy wykazać:
 - szybkość przewodzenia czuciowego o wartości <80% dolnej granicy wartości referencyjnych (jeśli amplituda SNAP o wartości >80% dolnej granicy wartości referencyjnych) lub prędkość <70% dolnej granicy wartości referencyjnych (jeśli amplituda SNAP o wartości <80% dolnej granicy wartości referencyjnych) w ≥ 2 nerwach lub
 - nieprawidłowe wartości SNAP w nerwach pośrodkowym i promieniowym przy jednoczesnym występowaniu prawidłowych wartości SNAP w nerwie łokciowym (po wykluczeniu zespołu cieśni nadgarstka) – nieprawidłowości typu AMNS.

AMNS – dot. nerwów czuciowych: nieprawidłowy pośrodkowy, prawidłowy łokciowy (z ang. *abnormal median, normal sural*); **SNAP** – złożony potencjał czuciowy (z ang. *sensory nerve action potential*).

Podsumowując, diagnoza poszczególnych postaci CIDP wymaga potwierdzenia spełnienia kryteriów klinicznych (Tabela 2) i:

- w przypadku typowej postaci CIDP:
 - wykazania nieprawidłowości w badaniu ENG wskazujących na obecność procesu demielinizacyjnego w ≥ 2 nerwach ruchowych (zgodnie z Tabela 3);
 - wykazania zaburzenia przewodnictwa czuciowego w ≥ 2 nerwach (zgodnie z Tabela 4).

Diagnoza możliwej CIDP uprawniona jest w przypadku pacjentów spełniających kryteria kliniczne (Tabela 2) i jednocześnie niespełniających kryteriów elektrodiagnostycznych (Tabela

3 i Tabela 4) w przypadku zaobserwowania odpowiedzi na leczenie (glikokortykosteroidami, immunoglobulinami, plazmaferezą) lub po spełnieniu ≥ 1 kryterium dodatkowego.

- w przypadku dystalnej postaci CIDP:
 - spełnienia kryteriów elektrodiagnostycznych wskazujących na obecność procesu demielinizacyjnego w ≥ 2 nerwach ruchowych kończyny górnej.

Diagnoza możliwej CIDP uprawniona jest w przypadku pacjentów, u których stwierdza się spełnienie kryteriów w dwóch nerwach kończyn dolnych, ale nie w nerwach kończyn górnych lub jeśli kryteria są spełnione tylko w jednym nerwie kończyny górnej.

- obecności zaburzeń przewodnictwa czuciowego w ≥ 2 nerwach
- w przypadku wieloogniskowej/ogniskowej postaci CIDP:
 - stwierdzenia w badaniu ENG zaburzeń przewodnictwa ruchowego sumarycznie w ≥ 2 nerwach w >1 kończynie, a w przypadku ogniskowej postaci CIDP w ≥ 2 nerwach w 1 kończynie.

Diagnoza możliwej postaci ogniskowej lub wieloogniskowej CIDP uprawniona jest w przypadku stwierdzenia opisanych kryteriów tylko w 1 nerwie ruchowym.

- obecności zaburzeń przewodnictwa czuciowego w ≥ 2 nerwach kończyny objętej chorobą

Diagnoza możliwej postaci ogniskowej CIDP uprawniona jest w przypadku stwierdzenia zaburzeń w 1 nerwie zajętej kończynie.

- w przypadku ruchowej postaci CIDP: stwierdzenia w badaniu ENG nieprawidłowości przewodnictwa ruchowego, spełniających kryteria przemawiające za demielinizacją, w ≥ 2 nerwach z jednoczesną koniecznością stwierdzenia prawidłowego przewodnictwa czuciowego w ≥ 4 nerwach (pośrodkowym, łokciowym, promieniowym, łydkowym).

Diagnoza CIDP z dominującą komponentą ruchową możliwa jest w przypadku stwierdzenia w badaniu ENG nieprawidłowości przewodnictwa ruchowego w ≥ 2 nerwach.

- w postaci czuciowej postaci CIDP: stwierdzenia w badaniu ENG nieprawidłowości przewodnictwa czuciowego z jednoczesną koniecznością stwierdzenia prawidłowego przewodnictwa ruchowego w ≥ 4 nerwach (pośrodkowym, łokciowym, strzałkowym i piszczelowym).

Diagnoza CIDP z dominującą komponentą czuciową możliwa jest w przypadku stwierdzenia w badaniu ENG nieprawidłowości przewodnictwa czuciowego w ≥ 2 nerwach (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

W przypadku, gdy kryteria kliniczne nie są spełnione należy posiłkować się wynikami badań pomocniczych (Tabela 5).

Tabela 5. Badania pomocnicze (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

| Badania pomocnicze | |
|--|---|
| Odpowiedź na leczenie | <ul style="list-style-type: none"> • Przesłanką do potwierdzenia rozpoznania CIDP może być zaobserwowanie poprawy stanu klinicznego pacjenta po zastosowaniu leczenia immunomodulującego (glikokortykosteroidami [GKS], immunoglobulinami [IVIg], plazmaferezą) u pacjentów, u których wcześniej można było rozpoznać jedynie podejrzaną/możliwą postać CIDP |
| Obrazowanie | <ul style="list-style-type: none"> • Wykonanie USG sugeruje się u pacjentów dorosłych spełniających kryteria podejrzananej/możliwej CIDP. Diagnoza może być bardziej prawdopodobna, jeśli pogrubienie występuje w ≥ 2 miejscach w obrębie proksymalnej części nerwu pośrodkowego i/lub nerwów splotu ramiennego. Sugeruje się by nie stosować USG do diagnozowania CIDP u dzieci. • Wykonanie MRI u dorosłych pacjentów z CIDP nie jest zalecane, z wyjątkiem osób spełniających kryteria diagnostyczne podejrzananej/możliwej CIDP. |
| Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego | <ul style="list-style-type: none"> • Wykonanie analizy płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) u pacjentów z CIDP nie jest na ogół zalecane, z wyjątkiem przypadków: gdy pacjent nie spełnia wszystkich kryteriów koniecznych do postawienia diagnozy postaci typowej CIDP; obecności A-CIDP lub w celu różnicowania z zakażeniami bakteryjnymi oraz procesami nowotworowymi. • Typowym objawem CIDP jest rozszczepienie białkowo-komórkowe, czyli podwyższone stężenie białka z prawidłową cytozą ($< 10/mm^3$) w CSF, występujące u ponad 80% pacjentów z CIDP. • W Polsce badanie to jest obligatoryjne w przypadku kwalifikacji pacjentów z CIDP do leczenia w programie lekowym „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych” (załącznik B.67 do Obwieszczenia MZ) |
| Biopsja nerwu | <ul style="list-style-type: none"> • Biopsja nerwu nie jest zalecana jako element rutynowego postępowania. |
| Badanie w kierunku gammapatii monoklonalnych | <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się rutynowe wykonanie badania w kierunku gammapatii monoklonalnych w przypadku podejrzenia CIDP u pacjentów dorosłych. Badania te umożliwiają również wykrycie współistniejącej choroby onkologicznej. • Zaleca się badanie białek osocza metodą elektroforezy i immunofiksacji, badanie moczu metodą immunofiksacji, badanie w kierunku obecności łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy krwi, które może ujawnić odchylenie od normy nieuchwytnie w poprzednich badaniach. • W przypadku wykrycia odstępstw od normy rekomenduje się dalszą diagnostykę onkologiczno/hematologiczną: powtórzenie testów u pacjentów z dystalną CIDP w przypadku wyników negatywnych paraproteiny IgM oraz przeciwciał anti-MAG; oznaczenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) w osoczu pacjentów z dystalną CIDP o bolesnym przebiegu, z obecnymi IgA lub IgG związanymi z lekkimi łańcuchami lambda oraz z jednoczesnym podejrzeniem POEMS. |

Badania pomocnicze

Badanie w kierunku przeciwciał specyficznych

- Badanie w kierunku przeciwciał specyficznych, nodalnych i paranodalnych, należy rozważyć u wszystkich pacjentów z klinicznym podejrzeniem CIDP, jeżeli badanie na obecność przeciwciał przeciwko NF1555, przeciwko CNTN1 oraz przeciwko Caspr1 (i ewentualnie anty-NF140/186) jest dostępne i spełnia określone wymogi jakości.
- Badanie obecności przeciwciał nodalnych i paranodalnych jest wskazane u pacjentów z CIDP spełniających następujące kryteria: brak poprawy po zastosowaniu standardowej terapii (IVIg i GKS); drżenie o niskiej częstotliwości, ataksja nieproporcjonalna do stwierdzonym w badaniu EMN zaburzeń przewodnictwa czuciowego lub występują inne objawy mózdkowe albo osłabienie siły mięśniowej przeważającej w częściach dystalnych kończyn; niewydolność oddechowa lub zajęcie nerwów czaszkowych; obecność zespołu nerczycowego; wybitnie wysokie stężenie białka w CSF.
- Zaleca się oznaczenie przeciwciał anty-MAG w surowicy u wszystkich pacjentów z udokumentowaną obecnością paraproteiny IgM spełniających jednocześnie kryteria rozpoznania CIDP. Wysokie miano tych przeciwciał (>7 000 BTU) silnie wskazuje na rozpoznanie inne niż CIDP.

A-CIDP – postać ostra CIDP (z ang. *acute onset CIDP*); **BTU** – *Bühmann Titer Units*; **CSF** – płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *cerebrospinal fluid*); **GKS** – glikokortykosteroidy; **MRI** – badanie rezonansu magnetycznego (z ang. *magnetic resonance imaging*); **POEMS** – polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne (z ang. *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*); **USG** – badanie ultrasonograficzne (z ang. *ultrasound imaging*); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (z ang. *vascular endothelial growth factor*).

Diagnostyka różnicowa wymaga wykluczenia patologii o podobnym przebiegu klinicznym tj. zespół Guillaina-Barrégo, chorób złącza nerwowo-mięśniowego czy neuropatii o różnym podłożu (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*). W tabeli poniżej podsumowano istotne objawy oraz badania i parametry diagnostyczne pozwalające na różnicowanie CIDP i innych jednostek chorobowych.

Tabela 6. Diagnostyka różnicowa CIDP (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

| Schorzenia wymagające różnicowania z typową postacią CIDP | Objawy i parametry diagnostyczne sugerujące potrzebę różnicowania z innymi schorzeniami | Przydatne badania laboratoryjne i obrazowe |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Amyloidozę AL oraz polineuropatia ATTRv • Nodopatie autoimmunologiczne • GBS • Szpiczak plazmocytowy • Niedobór witaminy B12 • Neuropatia związana z HIV • Neuropatia mocznikowa • Zespół POEMS • Neuropatie wrodzone (czuciowe i ruchowe) • Neuropatie związane z zapaleniem naczyń • Neuropatia cukrzycowa • MMN • Choroby złącza nerwowo-mięśniowego (zespół Lamberta-Eatona, miastenia) • Lokalne zmiany związane z procesem nowotworowym, infekcją lub odkładaniem substancji | <ul style="list-style-type: none"> • Dodatni wywiad rodzinny w kierunku neuropatii dziedzicznych • Drżenie o niskiej częstotliwości • Ból • Nieprawidłowa glikemia na czczo, podwyższona wartość HbA1c • Objawy ograniczone do 1 nerwu w 1 kończynie • Gammopatia monoklonalna (IgG, IgM lub IgA) • Dyzartria, dysfagia, zaburzenia oddechania • Ataksja • Objawy znacząco silniej wyrażone w dystalnych częściach kończyn lub występujące jedynie w tej lokalizacji • Obecność przeciwciał ANA i/lub ANCA w surowicy • Podwyższone stężenie kinazy keratynowej w surowicy | <p>SILNIE REKOMENDOWANE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie ENG • Badanie surowicy i moczu metodą immunofiksacji w kierunku występowania białka monoklonalnego • Oznaczenie glukozy na czczo • Morfologia krwi obwodowej • Ocena funkcji nerek i wątroby <p>REKOMENDOWANE W UZASADNIONYCH PRZYPADKACH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oznaczenie stężenia CRP w surowicy • Oznaczenie przeciwciał ANA i ANCA • USG splotu ramiennego i korzeni nerwowych szyjnych u dorosłych pacjentów • MRI korzeni nerwowych szyjnych, lędźwiowych i krzyżowych • Oznaczenie wartości HbA1c • Oznaczenie stężeń witaminy B12 i B6 w surowicy |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Schorzenia wymagające różnicowania z typową postacią CIDP | Objawy i parametry diagnostyczne sugerujące potrzebę różnicowania z innymi schorzeniami | Przydatne badania laboratoryjne i obrazowe |
|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowe przewodnictwo czuciowe i ruchowe w badaniu ENG | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostyka serologiczna HIV |

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Postać typowa CIDP zwykle częściej dotyczy mężczyzn między 40. a 60. rokiem życia, z częstością występowania w stosunku 2:1 (*Gogia 2023*), ale może uwidocznic się również we wczesnym dzieciństwie i okresie niemowlęcym. U osób młodszych choroba częściej przybiera postać ostrą (A-CIDP; z ang. *acute onset CIDP*), charakteryzującą się szybkim, około 4. tygodniowym narastaniem objawów (*van den Bergh 2021, Kalita 2023*).

Długotrwałe skutki CIDP nie są do przewidzenia na wczesnym etapie rozwoju choroby (*Said 2013*). Na ogół prognozy dla chorych na CIDP są dobre, przy czym różnią się zależnie od postaci choroby, wieku jej wystąpienia, przebiegu klinicznego i początkowej odpowiedzi na leczenie (*Gogia 2023*). Czynnikiem dobrze rokującymi są: podostry początek, symetryczne objawy, brak atrofii mięśni, dobra odpowiedź na wstępne leczenie kortykosteroidami, demielinizacja dystalna (*Dyck 2018*). Charakterystyczne dla przebiegu CIDP są okresowe nawroty objawów choroby (*Gogia 2023*), a autorzy podkreślają, że u pacjentów z CIDP często obserwuje się początkową, gwałtowną poprawę objawów z następującymi niewielkimi poprawami w ciągu dalszej terapii (*Dyck 2018*). Lepsze rokowanie mają chorzy młodszy, u których odnotowano poprawę po leczeniu immunosupresyjnym – częstość nawrotu w tej grupie chorych ocenia się na 50% (*Gogia 2023*). Badania wykazały, że po 10 latach obserwacji u 73% pacjentów zaobserwowano poprawę objawów. Oszacowano, że po 5 latach od pojawienia się objawów u 26% chorych odnotowano całkowitą remisję (trwającą > 2 lata po zaprzestaniu leczenia) (*Dyck 2018*).

Większość pacjentów wymaga przewlekłego leczenia i obserwacji – szacuje się, że około 72% chorych wymaga przewlekłego leczenia immunosupresyjnego (*Gogia 2023*). Z uwagi na przewlekłość stosowanej terapii ważnym elementem postępowania z pacjentami z rozpoznaniem CIDP jest monitorowanie postępu choroby (siła mięśniowa, niepełnosprawność) i odpowiedzi na leczenie. Wśród skal powszechnie stosowanych w tym celu wyróżnia się kwestionariusze: CGS, MRC, CDAS, INCAT, R-ODS, ODSS, ONLS, opisane szczegółowo w załącznik 10.1. Niepełnosprawność może zostać oceniona przy użyciu skali CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*). Odpowiednia ocena funkcjonowania układu neurologicznego u pacjentów

z CIDP jest kluczowa do analizy ciężkości choroby, śledzenia nawrotów oraz wykrycia poprawy po leczeniu. W celu monitorowania stanu chorych można posługiwać się skalą niepełnosprawności INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*). W celu oceny niepełnosprawności (np. upośledzenie aktywności, ograniczenia społeczne) u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi możliwe jest zastosowanie skali R-ODS (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*). Możliwe jest również zastosowanie skali całkowitego inwalidztwa ODSS (z ang. *Overall Disability Sum Score*), oceniającej poszczególne zaburzenia w funkcjonowaniu kończyn dolnych i górnych lub skali ONLS (z ang. *Overall Neuropathy Limitations Scale*), która w szczególności zwraca uwagę na problemy z poruszaniem się u chorych z neuropatią lub skali NIS (z ang. *Neurological Impairment Scale*), stosowanej do oceny ciężkości zaburzeń neurologicznych w przebiegu schorzeń upośledzających funkcjonowanie. Do oceny siły mięśniowej w praktyce klinicznej stosuje się skalę MRC (z ang. *Medical Research Council*). Ocenę odpowiedzi na leczenie można prowadzić przy użyciu zmodyfikowanej skali CIDP (CDAS, z ang. *CIDP Disease Activity Status*).

2.5 Epidemiologia

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Świat i Europa

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka (ORPHA: 2932; *Orphanet 2024*). Szacuje się, że w zależności od lokalizacji geograficznej rozpowszechnienie CIDP mieści się w granicach od 0,67 przypadków na 100 000 osób do 10,3 przypadków na 100 000 osób (*Broers 2019, Dyck 2018, Tobon 2017*). Uśredniając rozpowszechnienie CIDP wynosi 2,81 przypadków na 100 000 osób (*Broers 2019*). Z kolei surowy współczynnik zapadalności na CIDP wynosi 0,33 przypadków na 100 000 osób (*Gogia 2023*).

Wg danych literaturowych najczęściej występującą postacią CIDP jest postać nawracającą (z ang. *relapsing-remitting*). W tabeli poniżej podsumowano częstość występowania poszczególnych postaci CIDP przedstawionych dla krajów: Walia, Wielka Brytania, Norwegia i Włochy (*Chiò 2007*).

Tabela 7. Częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych CIDP (Chiò 2007).

| region | postać nawracająca (z ang. <i>relapsing remitting</i>) | postać jednofazowa | postać przewlekła |
|-----------------------|--|--------------------|-------------------|
| Nowa Południowa Walia | 51% | - | 49% |
| Wielka Brytania | 43% | 13% | 37% |
| Norwegia | 33% | 6% | 61% |
| Włochy | 26% | 12% | 62% |

Polska

Częstość występowania CIDP szacuje się na 1:100 000 mieszkańców niezależnie od wieku. Dzieci stanowią około 10% wszystkich przypadków – częstość występowania 1:300 000 (Drac 2009).

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję oszacowali obecną liczbę chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną w Polsce w 2020 r. na ok. 370-1 260 osób, w tym ok. 40-90 chorych poniżej 18 roku życia. Wg ekspertów liczba nowych zachorowań to ok. 90-170 rocznie wśród chorych dorosłych i ok. 4 przypadki rocznie wśród populacji pediatrycznej (AOTMiT AWA 277/2019).

Zgodnie z danymi NFZ przekazanymi do AOTMiT w latach 2016-2018 do programu lekowego leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych B.67 było zakwalifikowanych 3 465-4 637 pacjentów rocznie, w tym 313-367 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G61.8 (inne polineuropatie zapalne) i 2 165-3 098 pacjentów z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10 G62.8 (inne określone polineuropatie) (AOTMiT AWA 277/2019).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności, chorobowości i umieralności na CIDP wśród pacjentów, którzy uzyskali stabilizację podczas leczeniaIVIg. Wiadomym jest jednak, że w ramach programu lekowego B.67 leczenie SClg podawaną podskórną pacjentom z CIDP, którzy uzyskali stabilizację podczas leczeniaIVIg otrzymało 11 chorych w 2021 r., 44 chorych w 2022 r. i 65 chorych w pierwszych dwóch kwartałach 2023 r.

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych SClg w ramach programu lekowego B.67 (unikalne numery PESEL) (JGP 2024, NFZ 24/2023/IV).

| | 2021 | 2022 | 2023 (do końca I półrocza) |
|---|------|------|-------------------------------|
| Liczba pacjentów leczonych SClg w ramach programu lekowego B.67 (unikalne numery PESEL) | 11 | 44 | 65 |

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 4 oraz w analizie wpływu na budżet.

2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Szacuje się, że średnie roczne koszty leczenia pacjentów z CIDP są wyższe niż te przypisane innym immunomediowanym chorobom układu nerwowego (np. *miastenia gravis*). Historycznie CIDP była leczona za pomocą kortykosteroidów i plazmaferezy, jednakże terapie te były ograniczone przez przewlekłość choroby – długotrwałe stosowanie steroidów niosło znaczne ryzyko poważnych działań niepożądanych, a korzyści z plazmaferezy były zazwyczaj przejściowe, wymagając dostępu do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia i dostępu naczyniowego. Przełomem była możliwość zastosowania immunoglobulin, jednak, pomimo że zastosowanie IVIg wiązało się ze znaczącą poprawą kliniczną u pacjentów wciąż pozostawało terapią znacznie droższą niż standardowo stosowane dotychczas kortykosteroidy (*Owens 2018*). W badaniu prowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych raportowano, że aż 51% ogólnych kosztów wiąże się z wydatkami na iniekcje preparatów, a mniejszy udział przypada na hospitalizacje pacjentów (18%) oraz opiekę ambulatoryjną (16%). Szacowany średni koszt leczenia jednego pacjenta z CIDP w 2011 roku wynosił $56\,953\ \$ \pm 10\,282\ \$$, z czego $25\,054\ \$ \pm 6\,840\ \$$ stanowiły wydatki medyczne, a $31\,899\ \$ \pm 7\,375\ \$$ to koszty farmakologicznego leczenia. Przeciętny koszt badań EMG oraz przewodzenia nerwowego wyniósł $913\ \$ \pm 133\ \$$. Całkowite koszty leczenia i diagnostyki były niższe dla kobiet ($47\,094\ \$ \pm 15\,560\ \$$) niż dla mężczyzn ($64\,648\ \$ \pm 13\,747\ \$$). Znaczna część finansowego obciążenia pacjentów z CIDP wynika z użycia IVIg. Szacuje się, że średni roczny koszt leczenia pacjenta przy użyciu dożylniej immunoglobuliny wynosi $108\,016\ \$ \pm 18\,437\ \$$. Ponadto, obciążenie finansowe wzrasta w zależności od miejsca podawania immunoglobulin. Jednorazowy koszt podawania IVIg w domu wynosił $9\,720\ \$ \pm 561\ \$$, podczas gdy koszt podawania IVIg w ośrodku medycznym wynosił $2\,610\ \$ \pm 118\ \$$ (*Guptill 2014*). Według oszacowań kanadyjskich całkowity 5-letni koszt leczenia pacjenta z CIDP z zastosowaniem IVIg wynosił $124\,065\ \$$ (3,962 QALY) vs. $2\,196\ \$$ dla zastosowania GKS (3,785 QALY) (*Owens 2018*).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich z perspektywy polskiej przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę A – Choroby układu nerwowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę A30 – Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni na podstawie, której oszacowano koszty związane z diagnostyką rozpoznania G62.8 oraz G61.8. Ponadto, w obrębie podgrupy A31 – Choroby nerwów obwodowych, odnaleziono dane dotyczące kosztów związanych z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem 62.8. Szczegółowe informacje pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu kompleksowej diagnostyki polineuropatii i chorób mięśni (JGP 2024).

| rok | liczba pacjentów | liczba hospitalizacji | średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł] | liczba hospitalizacji sygnowanych odpowiednim kodem ICD-10 | całkowity koszt hospitalizacji związanych z odpowiednim kodem ICD-10 |
|---------------------|------------------|-----------------------|--|--|--|
| ICD-10 G61.8 | | | | | |
| 2022 | 5129 | 5270 | 10 702,77 | 69 | 738 491,13 |
| 2021 | 3688 | 3772 | 8 247,84 | 46 | 379 400,64 |
| 2020 | 3007 | 3102 | 7 997,94 | 40 | 319 917,60 |
| 2019 | 4919 | 5143 | 7 334,06 | 62 | 454 711,72 |
| 2018 | 4695 | 4842 | 7 062,70 | 53 | 374 323,10 |
| 2017 | 4275 | 4409 | 5 359,40 | 51 | 273 329,40 |
| 2016 | 4114 | 4201 | 7 158,19 | 53 | 379 384,07 |
| 2015 | 3653 | 3730 | 8 879,65 | 45 | 399 584,25 |
| 2014 | 3167 | 3232 | 9 839,72 | 34 | 334 550,48 |
| 2013 | 2868 | 2950 | 10 585,05 | 54 | 571 592,7 |
| 2012 | 2326 | 2382 | 9 540,55 | 28 | 267 135,4 |
| 2011 | 2518 | 2578 | 9 362,86 | 30 | 280 885,8 |
| 2010 | 2158 | 2217 | 8 732,21 | 30 | 261 966,3 |
| 2009 | 1671 | 1709 | 8 594,21 | 24 | 206 261,04 |
| ICD-10 G62.8 | | | | | |
| 2022 | 5129 | 5270 | 10 702,77 | 2062 | 22 069 111,74 |
| 2021 | 3688 | 3772 | 8 247,84 | 1422 | 11 728 428,48 |
| 2020 | 3007 | 3102 | 7 997,94 | 1067 | 8 533 801,98 |
| 2019 | 4919 | 5143 | 7 334,06 | 1756 | 12 878 609,36 |
| 2018 | 4695 | 4842 | 7 062,70 | 1595 | 11 265 006,50 |

| rok | liczba pacjentów | liczba hospitalizacji | średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł] | liczba hospitalizacji sygnowanych odpowiednim kodem ICD-10 | całkowity koszt hospitalizacji związanych z odpowiednim kodem ICD-10 |
|------|------------------|-----------------------|--|--|--|
| 2017 | 4275 | 4409 | 5 359,40 | 1358 | 7 278 065,20 |
| 2016 | 4114 | 4201 | 7 158,19 | 1278 | 9 148 166,82 |
| 2015 | 3653 | 3730 | 8 879,65 | 1110 | 9 856 411,5 |
| 2014 | 3167 | 3232 | 9 839,72 | 903 | 8 885 267,16 |
| 2013 | 2868 | 2950 | 10 585,05 | 824 | 8 722 081,2 |
| 2012 | 2326 | 2382 | 9 540,55 | 678 | 6 468 492,9 |
| 2011 | 2518 | 2578 | 9 362,86 | 646 | 6 048 407,56 |
| 2010 | 2158 | 2217 | 8 732,21 | 525 | 4 584 410,25 |
| 2009 | 1671 | 1709 | 8 594,21 | 357 | 3 068 132,97 |

Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób nerwów obwodowych (JGP 2024).

| rok | liczba pacjentów | liczba hospitalizacji | średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł] | liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 G62.8 | całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 G62.8 |
|------|------------------|-----------------------|--|--|--|
| 2022 | 8 619 | 9 029 | 3 670,95 | 800 | 2 936 760,00 |
| 2021 | 7 033 | 7 327 | 2 874,36 | 618 | 1 776 354,48 |
| 2020 | 7 160 | 7 407 | 2 646,61 | 463 | 1 225 380,43 |
| 2019 | 13 457 | 13 916 | 2 195,63 | 744 | 1 633 548,72 |
| 2018 | 14 230 | 14 790 | 2 133,17 | 856 | 1 825 993,52 |
| 2017 | 15144 | 15667 | 1 502,17 | 886 | 1 330 922,62 |
| 2016 | 15083 | 15616 | 1 998,59 | 812 | 1 622 855,08 |
| 2015 | 14879 | 15576 | 3 002,21 | 974 | 2 924 152,54 |
| 2014 | 15307 | 16224 | 3 279,95 | 993 | 3 256 990,35 |
| 2013 | 13588 | 14546 | 3 276,36 | 1097 | 3 594 166,92 |
| 2012 | 14109 | 14963 | 2 906,92 | 992 | 2 883 664,64 |
| 2011 | 14353 | 15138 | 2 539,36 | 918 | 2 331 132,48 |
| 2010 | 14680 | 15350 | 2 447,25 | 772 | 1 889 277 |
| 2009 | 15811 | 16612 | 2 197,06 | 823 | 1 808 180,38 |

W chwili obecnej koszty leczenia pacjentów polskich na CIDP związane są również w dużej mierze z zastosowaniem leków udostępnianych w programie lekowym. W 2022 r. koszt refundacji leków udostępnionych 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

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

B.67 do Obwieszczenia MZ) we wszystkich wskazaniach wyniósł łącznie 111 095 958,80 zł, z czego 96% stanowiły koszty IVIg (JGP 2024).

Tabela 11. Koszty refundacji leków stosowanych w programie lekowym rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2024).

| | 2022 | 2021 | 2020 |
|--|-----------------------|----------------------|----------------------|
| IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM - P- POZAJELITOWO (PARENTERAL)- 1 MG | 106 288 644,90 | 85 525 726,78 | 82 130 846,72 |
| IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM SUBCUTANEUM- SC- PODSKÓRNICIE- 1 MG | 4 807 313,90 | 1 899 236,20 | - |
| Suma całkowita kwoty refundacji NFZ: | 111 095 958,80 | 87 424 962,98 | 82 130 846,72 |

Wykazano, że zmniejszenie kosztów leczenia pacjentów z chorobami neurologicznymi może być uzyskane dzięki zastosowaniu leczenia SCIg zamiast IVIg. Analiza przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące od hiszpańskich pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PID, z ang. *primary immunodeficiency*) wykazała, że roczne koszty bezpośrednie leczenia były o 3869,45 € niższe przy zastosowaniu SCIg w porównaniu do IVIg, a składały się na to głównie koszty podania i prowadzenia terapii IVIg w warunkach szpitalnych. Ponadto wykazano, że czas trwania leczenia SCIg był krótszy o 21,9 godziny na pacjenta rocznie od leczenia IVIG, co przekładało się na mniejszy czas nieobecności w pracy lub szkole oraz niższe ogólne roczne koszty pośrednie terapii (Alsina 2022). Wydaje się, że wyniki te znajdą odzwierciedlenie również w przypadku chorych na CIDP leczonych z zastosowaniem SCIg.

Szacuje się, że 47–59% pacjentów z CIDP doświadcza poważnej niepełnosprawności, prowadzącej w pewnym momencie choroby do niemożności samodzielnego chodzenia (Bjelica 2018, Kacar 2018, Mahdi-Rogers 2014). Niemal 1/3 pacjentów z CIDP jest zmuszona do wcześniejszej emerytury, co stanowi drugi co do wielkości składnik ogólnych kosztów zachorowania u pacjentów z CIDP (Dyck 2018, Lunn 1999, Mahdi-Rogers 2014, Mygland 2001, Nobile-Orazio 2017, Peltier 2012) i największą część pośrednich kosztów choroby (Mengel 2018).

Według badań koszt przedwczesnej emerytury z powodu CIDP wynosi średnio 3 780 € rocznie na pacjenta (Mengel 2018). Poniżej zaprezentowano dane udostępnione przez portal Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Ze względu na trudności wynikające z przyporządkowania CIDP konkretnego kodu ICD-10, poniższe wartości przedstawione są dla rozpoznania G62 (inne polineuropatie), dla którego dostępne są dane na portalu ZUS, w związku z czym przedstawione oszacowania powinny być traktowane z ostrożnością i mieć charakter wyłącznie orientacyjny. Zgodnie z danymi o polskich chorych uzyskanymi z portalu ZUS z powodu CIDP w 2022 roku wydano 6 073 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy

o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 95 943 dni, a liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (ZUS 2024). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G62 (ZUS 2024).

| Rok | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich |
|------|--------------------------------|-------------------------------|
| 2022 | 95 943 | 6 073 |
| 2021 | 91 177 | 5 576 |
| 2020 | 81 890 | 4 903 |
| 2019 | 86 494 | 5 319 |
| 2018 | 85 886 | 5 102 |

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2022 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 G62 otrzymało 148 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 170 osób. Zanotowano, że w 2022 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem CIDP zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 G62 (ZUS 2024).

| rok | pierwszorazowe | | | | ponowne | | | |
|------|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
| | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| 2022 | 148 | 103 | 45 | – | 170 | 118 | 51 | 1 |
| 2021 | 149 | 95 | 54 | – | 131 | 77 | 54 | – |
| 2020 | 118 | 76 | 42 | – | 127 | 78 | 49 | – |
| 2019 | 110 | 78 | 32 | – | 115 | 78 | 37 | – |
| 2018 | 97 | 64 | 33 | – | 100 | 68 | 32 | – |

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez

lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2022 ogółem wydano 166 pierwszorazowych i 420 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 G62 (ZUS 2024).

| rok | pierwszorazowe | | | | ponowne | | | |
|--|----------------|-----------|---------|------------------|---------|-----------|---------|------------------|
| | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć | ogółem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
| ogółem | | | | | | | | |
| 2022 | 166 | 129 | 37 | 0 | 420 | 290 | 130 | - |
| 2021 | 123 | 85 | 36 | 2 | 389 | 272 | 116 | 1 |
| 2020 | 117 | 79 | 37 | 1 | 405 | 299 | 101 | 5 |
| 2019 | 107 | 84 | 22 | 1 | 351 | 268 | 83 | - |
| 2018 | 123 | 92 | 30 | 1 | 367 | 255 | 112 | - |
| niezdolność do samodzielnej egzystencji | | | | | | | | |
| 2022 | 12 | 8 | 4 | - | 54 | 34 | 20 | - |
| 2021 | 9 | 4 | 4 | 1 | 53 | 38 | 15 | - |
| 2020 | 5 | 1 | 3 | 1 | 61 | 47 | 12 | 2 |
| 2019 | 9 | 8 | 1 | - | 58 | 40 | 18 | - |
| 2018 | 11 | 9 | 2 | - | 56 | 39 | 17 | - |
| całkowita niezdolność do pracy | | | | | | | | |
| 2022 | 56 | 42 | 14 | - | 86 | 59 | 27 | - |
| 2021 | 32 | 25 | 6 | 1 | 79 | 59 | 20 | - |
| 2020 | 32 | 24 | 8 | - | 95 | 68 | 25 | 2 |
| 2019 | 29 | 24 | 4 | 1 | 90 | 72 | 18 | - |
| 2018 | 33 | 24 | 8 | 1 | 90 | 60 | 30 | - |
| częściowa niezdolność do pracy | | | | | | | | |
| 2022 | 98 | 79 | 19 | - | 280 | 197 | 83 | - |
| 2021 | 82 | 56 | 26 | - | 257 | 175 | 81 | 1 |
| 2020 | 80 | 54 | 26 | - | 249 | 184 | 64 | 1 |
| 2019 | 69 | 52 | 17 | - | 203 | 156 | 47 | - |
| 2018 | 79 | 59 | 20 | - | 221 | 156 | 65 | - |

Chorzy z rozpoznaniem CIDP mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2022 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 G62 przyznano 29 osobom, w tym 15 kobietom i 14 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2021, gdzie rentę przyznano 21 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G62 (ZUS 2024).

| rok | razem | mężczyźni | kobiety | nieustalona płeć |
|------|-------|-----------|---------|------------------|
| 2022 | 29 | 14 | 15 | - |
| 2021 | 21 | 11 | 9 | 1 |
| 2020 | 28 | 19 | 9 | - |
| 2019 | 19 | 8 | 11 | - |
| 2018 | 18 | 9 | 9 | - |

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Analiza jakości życia pacjentów cierpiących z powodu chorób przewlekłych jest nieodłącznym elementem oceny przebiegu choroby. Szczególnie istotne jest wykorzystanie szeregu skal i kwestionariuszy ukierunkowanych na ocenę tego aspektu, które pomimo wielu związanych z nimi ograniczeń stanowią ważny punkt badania pacjenta (Draak 2017).

CIDP cechuje się przewlekłym przebiegiem, prowadzącym do upośledzenia wielu funkcji życiowych oraz nieprzewidywalnych konsekwencji, co istotnie wpływa na jakość życia chorych (Van Schaik 2017). Obniżenie jakości życia może wynikać z dolegliwości bólowych, uczucia zmęczenia, niepokoju i depresji. Badania na populacji chorych na CIDP wykazały, że obniżenie jakości życia związane jest szczególnie z upośledzeniem w zakresie aktywności fizycznej, na którą wpływają zarówno czynniki fizyczne, jak i psychospołeczne. Upośledzenie fizyczne przeważa nad problemami psychicznymi, co prawdopodobnie wynika z tego, że CIDP zazwyczaj nie uszkadza tkanki mózgowej, co pozwala pacjentom lepiej radzić sobie z chorobą i utrzymaniem zdrowia psychicznego w porównaniu do przypadków innych schorzeń, np. dystrofii miotonicznej, gdzie obie dziedziny, fizyczna i psychiczna, są równie upośledzone. Często głównym symptomem u chorych na CIDP jest zmęczenie. Ocenia się, że ciężkie zmęczenie może dotyczyć nawet 43% chorych, a według niektórych doniesień nawet 68%, stanowiąc istotny objaw zgłaszany przez chorych

nawet w przypadku niewielkich deficytów neurologicznych. Jak wykazano, ciężkie zmęczenie jest jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na pogorszenie jakości życia wśród chorych na CIDP (mierzonej za pomocą skali SF-36) (Bozovic 2017).

Powszechnie przyjmuje się, że choroby przewlekłe mają znaczący wpływ na zdrowie psychiczne pacjentów, a objawy choroby mogą prowadzić do depresji. Badania naukowe sugerują, że łagodna depresja może występować u około 30% chorych. Inni autorzy wskazują, że odsetek ten może wahać się od 9% do 40% (Bozovic 2017). Jak wykazano w badaniach związana z objawowością konieczność przedwczesnego przerwania pracy zarobkowej wśród chorych na CIDP również negatywnie oddziałuje na jakość życia związaną ze zdrowiem (Kacar 2018), a u pacjentów z CIDP niepodjęających pracy zarobkowej w porównaniu do osób zatrudnionych 12-krotnie wzrasta ryzyko depresji (Bjelica 2018).

Istotny jest również wpływ stosowanej terapii na jakość życia pacjentów. W leczeniu stosuje się kortykosteroidy, plazmaferezę oraz immunoglobuliny. Wydaje się, że pulsacyjne stosowanie kortykosteroidów, dożylna immunoglobulina oraz plazmafereza mogą negatywnie wpływać na jakość życia chorych z powodu konieczności regularnych wizyt w ośrodkach medycznych podczas terapii. Ponadto, terapie oparte na stosowaniu kortykosteroidów są obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi, co znacząco wpływa na funkcjonowanie chorych, a czasem zmusza pacjentów do zaniechania terapii (Bozovic 2017).

2.8 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Zgodnie z zaleceniami ekspertów, większość pacjentów leczonych z powodu CIDP wymaga podawania IVIg, stosowania plazmaferezy lub kortykosteroidów. Jako pierwszą linię leczenia najczęściej zaleca się podawanie immunoglobulin dożylnie, a po osiągnięciu odpowiedzi klinicznej na leczenie u części chorych konieczne jest zastosowanie przewlekłego leczenia podtrzymującego w celu kontrolowania objawów.

W ramach leczenia podtrzymującego mogą zostać zastosowane IVIg lub klasyczne SCIg. Należy jednak podkreślić, że podawanie immunoglobulin dożylnie powoduje okresowe, gwałtowne zwiększenie stężenia immunoglobulin G (wynikające z szybkiego przemieszczenia się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej), a następnie szybki spadek stężenia immunoglobulin (który jest efektem wzmożonego katabolizmu immunoglobulin wynikającego ze zwolnionego przepływu powrotnego do przestrzeni wewnątrzkomórkowej). Taki mechanizm działania tych preparatów prowadzi do znacznych fluktuacji stężeń immunoglobulin w organizmie, a spadek poziomu immunoglobulin może

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

skutkować cyklicznymi wahaniami związanymi z leczeniem (tzw. *treatment-related fluctuations*) w zakresie niepełnosprawności oraz pojawieniem się efektu "wyczerpania dawki" (tzw. *wear-off effect*) przed kolejnymi podaniami immunoglobulin (efekt końca dawki) (Leussink 2016, Berger 2018).

Uwzględniając problematykę leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą chorych cierpiących z powodu tego schorzenia jest ograniczenie działań ubocznych terapii oraz zmiana sposobu podawania immunoglobulin na bardziej korzystny dla chorych. Jako główne ograniczenia terapii immunoglobulinowej pacjenci wskazują związane z nią zdarzenia niepożądane, konieczność stawiania się w niejednokrotnie odległym od miejsca zamieszkania ośrodku (np. szpitalu), gdzie poddawani są leczeniu oraz częstotliwość podań i czas leczenia (Espanol 2014).

Leczenie IVIg wiąże się nierzadko uciążliwymi objawami jak np. ból głowy, objawy grypopodobne czy wysypka, a ponadto, w długotrwałej terapii wymaga ciągłego dostępu żylnego związanego w większości przypadków z częstymi wizytami w ośrodkach opieki medycznej (Leussink 2016).

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 jednak zauważyć, że klasyczne SCIg, dostępne do tej pory dla chorych, pomimo większej koncentracji immunoglobulin niż IVIg związane są z co tygodniową koniecznością podania. HyQvia, immunoglobulina podskórna fSCIg, została niedawno zarejestrowana do leczenia podtrzymującego CIDP (na terenie UE 15.01.2024 r., a na terenie USA 14.12.2023 r.) i 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. Produkt leczniczy HyQvia może być podawane rzadziej niż inne produkty SCIg, co 3-4 tygodnie (Mirasol 2024, Takeda HyQvia 2024). 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 jest preferowane przez wielu pacjentów i może korzystnie wpływać na ich jakość życia oraz przynosi oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej.

Alternatywne podanie leczenia w postaci podskórnej, z zastosowaniem produktu leczniczego HyQvia, odpowiada na potrzeby pacjentów z CIDP nadając terapii elastyczność oraz umożliwiając pacjentowi

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

samodzielne podawanie leków, zwiększając autonomię, a ponadto zmniejszając koszty wynikające z konieczności dojazdów do placówki i opłacania usług personelu medycznego.

2.9 Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej

Celem leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej jest zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych oraz zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby, umożliwiające prawidłowe funkcjonowanie chorych i zapobiegające wystąpieniu niepełnosprawności (*Siemiński 2013, Lewis 2023a*).

Postępowanie terapeutyczne zależy od ciężkości i przebiegu CIDP. U części pacjentów z łagodną postacią choroby, mającą minimalny wpływ na funkcjonowanie i jakość życia, leczenie farmakologiczne nie jest konieczne. Jednak z powodu znacznego obciążenia chorobowego zdecydowana większość chorych już na wczesnym etapie choroby wymaga zastosowania skutecznego leczenia immunomodulującego, które może zahamować stanowiące istotę CIDP niszczenie osłonek mielinowych nerwów obwodowych przez układ odpornościowy oraz zminimalizować wtórne uszkodzenie aksonów (*Lewis 2023a*).

Leczenie początkowe, pierwszego rzutu

Jako leczenie pierwszego rzutu stosuje się terapie, których mechanizm działania opiera się na modulacji lub tłumieniu aktywności układu immunologicznego, zmniejszając tym samym nasilenie objawów klinicznych oraz hamując postęp choroby: glikokortykosteroidy, plazmaferezę oraz immunoglobuliny dożylnie. Wszystkie wymienione terapie charakteryzują się podobną skutecznością (poprawę kliniczną osiąga 60-80% chorych), w związku z czym przy wyborze leku u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki, takie jak ciężkość choroby, choroby współistniejące, koszty terapii, odpowiedni dostęp dożylny, dostępność leków oraz profil działań niepożądanych (*Brun 2022, Lewis 2023a*).

Glikokortykosteroidy – są najstarszą metodą terapeutyczną przynoszącą dobre efekty w leczeniu CIDP (*Siemiński 2013*). Ich skuteczność może być wynikiem wielu mechanizmów, w jaki wpływają na układ odpornościowy, takich jak: hamowanie proliferacji komórek T oraz mediowanego przez nie procesu immunologicznego, zmniejszenie ekspresji niektórych cytokin prozapalnych (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) oraz zwiększenie ekspresji cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-10) (*Guimaraes Costa 2014*). Nie istnieje jeden preferowany schemat leczenia GKS, skuteczność wykazano zarówno dla doustnego prednizonu oraz prednizolonu stosowanych codziennie jak i podawanych w pulsach deksametazonu p.o. oraz metyloprednizolonu i.v. (*van den Bergh 2021, Brun 2022*). Leczenie rozpoczyna się od wysokiej dawki leku, która w kolejnych tygodniach jest stopniowo zmniejszana w tempie zależnym od odpowiedzi na leczenie

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

oraz występowania działań niepożądanych, aż do osiągnięcia najniższej dawki podtrzymującej pozwalającej na utrzymywanie remisji choroby (*Drac 2009, van den Bergh 2021, Brun 2022, Lewis 2023a*). Ograniczeniem dla prowadzenia leczenia z zastosowaniem GKS w wysokiej dawce, w szczególności długotrwałej kortykosteroidoterapii, jest występowanie licznych działań niepożądanych. Aby zmniejszyć ryzyko związane ze stosowaniem GKS można zastosować leczenie skojarzone z plazmaferezą, IVIG lub lekami immunosupresyjnymi (*Brun 2022*). Glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane u pacjentów z postacią ruchową CIDP, ponieważ u tych chorych obserwowano przypadki pogorszenia stanu klinicznego (jako leczenie pierwszego rzutu postaci ruchowej CIDP zalecane są IVIg) (*van den Bergh 2021*).

Plazmafereza lecznicza – zabieg terapeutyczny polegający na zewnątrzustrojowym oczyszczeniu osocza krwi chorego przez usunięcie przeciwciał, cytokin i składników dopełniacza odpowiedzialnych za występowanie zmian chorobowych oraz ponownym wprowadzeniu do organizmu pacjenta oczyszczonego osocza lub płynów zastępczych. Plazmafereza należy do zalecanych opcji leczenia pierwszego rzutu CIDP, u chorych z ciężką niepełnosprawnością najczęściej wymagane jest wykonanie 4-6 zabiegów w ciągu 8-10 dni (*van den Bergh 2021, Lewis 2023a*). W związku z wysokim kosztem i inwazyjnością terapii oraz koniecznością leczenia w specjalistycznych ośrodkach, plazmafereza znajduje zastosowanie przede wszystkim jako leczenie ratunkowe podczas zaostrzeń choroby u chorych opornych na IVIg lub GKS lub jako alternatywna opcja terapii u pacjentów, u których nie można zastosować innych leków pierwszego rzutu z powodu przeciwwskazań lub ryzyka związanego z profilem działań niepożądanych. Plazmaferezy nie należy stosować u pacjentów z niestabilnością układu autonomicznego z powodu znacznych przesunięć płynów występujących podczas zabiegów, co może wiązać się z efektem hipotensyjnym (*Brun 2022*).

Immunoglobuliny dożyłne – do mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za immunomodulujące działanie immunoglobulin należą: neutralizacja patogenetycznych autoprzeciwciał przez przeciwciała antyidiotypowe, zmniejszenie mediowanego przez układ dopełniacza uszkodzenia tkanek, czynnościowa blokada receptorów Fc obecnych na makrofagach, modulacja prozapalnego działania cytokin i mediatorów limfocytów T oraz zmniejszenie produkcji autoprzeciwciał przez wiązanie antyidiotypów z receptorami obecnymi na limfocytach B (*Guimaraes Costa 2014*). Stosowanie IVIg jest szczególnie wskazane u chorych, u których priorytetem jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na terapię (*Lewis 2023a*). Leczenie początkowe polega na podawaniu wlewów dożylnych immunoglobulin przez okres 4-5 dni, dawka całkowita jest równa 2 g/kg w (*Brun 2022, van den Bergh 2021, Lewis 2023a*). U większości chorych w celu utrzymania remisji choroby wymagane jest leczenie podtrzymujące, z powtarzaniem wlewów dożylnych

immunoglobulin w kilkutygodniowych odstępach (*van den Bergh 2021*). Poziom IVIg w surowicy uznawany jest za dobry marker skuteczności leczenia (*Brun 2022*).

Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące jest wymagane u większości pacjentów w celu utrzymania remisji choroby. Zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego immunoglobulinami podawanymi dożylnie lub podskórnie, leczenia podtrzymującego GKS lub innych leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących (*Lewis 2023a*).

Immunoglobuliny dożylne – u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie początkowe IVIg zalecana jest kontynuacja stosowania immunoglobulin jako leczenie podtrzymujące, rozpoczynając od dawki 1g/kg podawanej we wlewach dożylnych przez okres jednego lub dwóch dni. Następnie dawkowanie jest dostosowywane w zależności od odpowiedzi klinicznej. Długoterminowe leczenie powtarzalnymi wlewami immunoglobulin zapewnia kontrolę choroby u większości chorych, jednak monoterapia IVIg rzadko prowadzi do remisji choroby (*Lewis 2023a*).

Immunoglobuliny podskórne – u chorych, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie IVIg zarówno leczenie podtrzymujące immunoglobulinami dożylnymi oraz podskórnymi stanowią zalecane opcje terapii (*Lewis 2023a*). Terapię SCIg rozpoczyna się najczęściej od dawki równoważnej stosowanej wcześniej IVIg (w stosunku 1:1), następnie dawkowanie dostosowywane jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie (*van den Bergh 2021, Markvardsen 2017*). SCIg może stanowić preferowaną opcję leczenia u chorych z nieodpowiednim dostępem dożylnym lub mieszkających daleko od ośrodka leczniczego wykonującego wlewy dożylnie Ig (*Lewis 2023a*). Ponadto, podskórne podawanie immunoglobulin może być wygodniejsze dla pacjentów, jest lepiej tolerowane i charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do terapii dożylnej (*Markvardsen 2013, Lewis 2023a*). Terapia SCIg jest skuteczna i pozwala na długoterminowe utrzymywanie lub poprawę siły mięśniowej (*Markvardsen 2013*). Różnice pomiędzy SCIg i IVIg mogą być wynikiem ich odmiennej farmakokinetyki – częstsze podskórne podawanie immunoglobulin w małych dawkach pozwala na osiągnięcie bardziej stabilnego poziomu Ig w osoczu w porównaniu do dużych dawek immunoglobulin podawanych we wlewach dożylnych w kilkutygodniowych odstępach (*Markvardsen 2017*).

Glikokortykosteroidy – leczenie podtrzymujące GKS jest stosowane u większości chorych, u których mimo stosowania innego leczenia podtrzymującego, utrzymują się nawroty choroby. Dawkowanie GKS

jest dostosowywane indywidualnie, w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz tolerancji terapii (Lewis 2023a).

Inne leki immunosupresyjne/immunomodulujące stosowane w terapii CIDP

Obok wymienionych powyżej, również inne leki immunomodulujące znajdują zastosowanie jako leczenie alternatywne u chorych z przeciwwskazaniami lub opornością na leczenie pierwszego rzutu (szczególnie GKS) lub jako leczenie dodane do immunoglobulin lub glikokortykosteroidów, pozwalające na zmniejszenie stosowanych dawek leków (Lewis 2023a). Do zalecanych leków immunosupresyjnych należą: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu oraz rytuksymab. Cyklosporynę, cyklofosfamid i rytuksymab można zastosować u chorych opornych na terapię pierwszego rzutu, a azatiopryna, mykofenolan mofetylu i cyklosporyna znajdują zastosowanie jako leczenie dodane do immunoglobulin lub glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu podtrzymującym CIDP (van den Bergh 2021).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 17.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych opublikowanych w języku polskim lub angielskim przez towarzystwa, organizacje lub grupy ekspertów europejskich lub północnoamerykańskich. W niniejszym dokumencie zdecydowano o uwzględnieniu wytycznych upublicznionych w okresie od 2021 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące dokumenty:

- wytyczne *American Society for Apheresis* z 2023 r. dotyczące zastosowania aferezy terapeutycznej (ASFA 2023),
- opublikowana przez *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* w 2023 r. aktualizacja wytycznych dotyczących stosowania IVIg w leczeniu chorób nerwowomięśniowych (AANEM 2023),
- konsensus ekspertów francuskich z 2023 r. dotyczący praktycznego zastosowania immunoglobulin w leczeniu CIDP (Cintas 2023),
- rekomendacje ekspertów francuskich z 2022 r. dotyczące leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci i dorosłych (Fargeot 2022),

- opublikowana przez *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society* z 2021 r. aktualizacja wytycznych rozpoznawania i leczenia CIDP (*van den Bergh 2021*);
- wytyczne kanadyjskie z 2021 r. dotyczące stosowania immunoglobulin w praktyce klinicznej (*NAC 2021*).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokument opublikowany w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2023 r., w którym przedstawiono opracowane przez polskich autorów rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia CIDP (*Kalita 2023*). Autorzy publikacji nie przedstawili jednak własnego algorytmu postępowania w CIDP, a jedynie podsumowanie wytycznych *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society* z 2021 r. W związku z odnalezieniem i opisaniem (poniżej) oryginalnych wytycznych, odstąpiono od włączenia do opisu niniejszej publikacji.

Poniżej przedstawiono streszczenie poszczególnych rekomendacji w kolejności od najnowszych. Należy zwrócić uwagę, że preparaty immunoglobulin przeznaczone do podawania podskórnego w leczeniu CIDP zarejestrowano do stosowania na terenie Unii Europejskiej oraz USA w 2018 roku i z tego powodu opisywane zalecenia publikowane we wcześniejszym czasie mogą nie uwzględniać preparatu w schemacie postępowania terapeutycznego. W poniższych wytycznych uwzględniono poziom dowodów oraz siłę rekomendacji. Klasyfikacje użyte przez poszczególne towarzystwa naukowe zostały zestawione w załączniku 10.1.

W dokumencie opublikowanym przez *American Society for Apheresis* w 2023 r. podsumowano rekomendacje dotyczące stosowania plazmaferezy w terapii chorób neurologicznych, w tym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Eksperti zalecają wczesne rozpoczęcie leczenia CIDP, co ma pozwolić na zatrzymanie procesu demielinizacji o podłożu zapalnym i prewencję wtórnej degeneracji aksonalnej, a w konsekwencji niedopuszczenie do rozwoju niepełnosprawności. Istnieją trzy zalecane terapie pierwszego rzutu, o podobnej skuteczności w leczeniu indukcyjnym CIDP: plazmafereza, kortykosteroidy oraz IVIg. Prawie dwie trzecie pacjentów odpowiada na jedną z terapii pierwszego rzutu. Jednak remisję choroby obserwuje się jedynie u 30% chorych i leczenie podtrzymujące jest konieczne u większości pacjentów. Do zalecanych opcji postępowania należy stosowanie: glikokortykosteroidów, IVIg, SCIg i/lub powtarzane zabiegi plazmaferezy. Dawkowanie leków stosowanych w terapii podtrzymującej należy dostosować do obserwowanej odpowiedzi na leczenie i nasilenia objawów występujących u pacjentów. Leczenie drugiego rzutu (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab) można zastosować u pacjentów opornych na leczenie, po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub jako leczenie dodane do glikokortykosteroidów, pozwalające na zmniejszenie stosowanej

dawki. Autorzy wytycznych zwracają szczególną uwagę na stosowanie aferezy terapeutycznej. Zalecają stosowanie 2-3 zabiegów plazmaferezy na tydzień do osiągnięcia poprawy klinicznej, a następnie indywidualne dostosowanie częstości zabiegów, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Podano, że dostępne dowody wskazują, że plazmafereza zapewnia szybką, ale krótkotrwałą poprawę objawów (kategoria dowodów: I, rekomendacja: 1B), jednak po zaprzestaniu terapii może wystąpić pogorszenie kontroli choroby i pacjenci mogą wymagać leczenia podtrzymującego: powtarzanych zabiegów plazmaferezy, immunoadsorpcji lub innych leków immunomodulujących (ASFA 2023).

W 2023 r. komitet *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* wydał dokument, w którym przedstawiono aktualizację wytycznych z 2009 r. dotyczących stosowania IVIg w schorzeniach nerwowo-mięśniowych. Eksperti zalecają stosowanie IVIg w terapii przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (poziom dowodów: klasa I). Leczenie należy rozpocząć od dawki 2g/kg mc. podawanej przez 2-5 dni. Często konieczne jest kontynuowanie terapii przez 2 lub 3 miesiące, ze stosowaniem Ig w dawce 0,5g/kg mc. co 2 tygodnie, 1g/kg co 3 tygodnie lub 2g/kg mc. co miesiąc. Po uzyskaniu poprawy klinicznej należy stopniowo redukować dawkowanie immunoglobulin do minimalnej skutecznej dawki lub, jeśli to możliwe, zakończyć leczenie. Rekomendacje stosowania IVIg zostały oparte na wynikach opublikowanych badań, w których wykazano m.in. większą skuteczność IVIg w porównaniu do placebo w zapobieganiu rozwoju niepełnosprawności u chorych oraz brak różnic w skuteczności krótkoterminowej pomiędzy IVIg oraz glikokortykosteroidami (AANEM 2023, AANEM 2009).

W dokumencie z 2023 r. odnaleziono **rekomendacje grupy francuskich ekspertów** dotyczące stosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w praktyce klinicznej. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, IVIg, kortykosteroidy oraz plazmafereza należą do terapii pierwszego rzutu w leczeniu indukcyjnym CIDP. Terapię immunoglobulinami należy rozpocząć od dawki całkowitej 2g/kg podawanej we wlewach dożylnych przez 2-5 dni, a kolejne cykle leczenia należy powtarzać w odstępach 4-6 tygodniowych. Zgodnie z zaproponowanym przez ekspertów algorytmem postępowania ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić maksymalnie po 4 cyklach IVIg. Jeśli do tego czasu wystąpi całkowita remisja choroby można zakończyć terapię. W sytuacji częściowego wycofania objawów zalecane jest kontynuowanie terapii do osiągnięcia maksymalnej korzyści, a następnie leczenie podtrzymujące IVIg lub SCIg. Do czasu osiągnięcia stabilizacji stanu pacjenta należy kontynuować stosowanie immunoglobulin w maksymalnej dawce, a następnie wskazane jest stopniowe zwiększanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lub redukcja stosowanych dawek Ig. Eksperti zwracają uwagę, że w praktyce takie postępowanie (długotrwałe leczenie podtrzymujące) jest wymagane u większości

chorych. Pomimo braku opublikowanych rekomendacji na ten temat, zwrócono uwagę na korzyści z prowadzenia terapii długoterminowej w warunkach domowych, co jest korzystne ekonomicznie oraz wiąże się z poprawą jakości życia u pacjentów. Wlewy dożylnie Ig podawane w domu wymagają wizyty personelu medycznego, a podskórne podanie immunoglobuliny może być wykonane samodzielnie przez pacjenta, po krótkim przeszkoleniu. Zgodnie z algorytmem postępowania zaproponowanym przez autorów w razie braku odpowiedzi na leczenie indukcyjne IVIg należy rozważyć alternatywne opcje leczenia pierwszego rzutu (*Cintas 2023*).

Odnaleziono dokument z 2022 r., w którym przedstawiono **rekomendacje rozpoznawania i leczenia CIDP opracowane przez grupę francuskich ekspertów** na podstawie obowiązujących wytycznych. Wg autorów jedynie pacjenci z łagodną CIDP objawiającą się wyłącznie dystalną parestezią nie wymagają terapii farmakologicznej, a w każdym innym przypadku konieczne jest leczenie immunomodulacyjne. W leczeniu indukcyjnym CIDP zalecane jest stosowanie IVIg lub kortykosteroidów, a plazmafereza znajduje zastosowanie przede wszystkim jako druga linia leczenia indukcyjnego, po niepowodzeniu terapii IVIg lub kortykosteroidami. Większość pacjentów nie osiąga szybkiej remisji klinicznej po leczeniu indukcyjnym i wymaga długoterminowego leczenia immunomodulującego. Dopuszczalne jest stosowanie immunoglobulin, kortykosteroidów lub plazmaferezy, dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie, w zależności od obserwowanej odpowiedzi na leczenie i stanu klinicznego pacjenta. Zalecane jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki leku, pozwalającej na kontrolę choroby i okresowa ocena zasadności kontynuowania terapii. U pacjentów, u których stwierdzono zależność od leczenia, a zakończenie terapii wiąże się z nawrotem objawów chorobowych, zalecane jest zastosowanie jednej z następujących strategii postępowania: algorytmy odstawiania IVIg, stosowanie immunoglobulin podskórnych zamiast dożylnych, dołączenie leczenia immunosupresyjnego pozwalające na zmniejszenie stosowanej dawki IVIg. Eksperci zwracają uwagę na korzyści z podskórnego podawania immunoglobulin: wstrzyknięcia Ig mogą być wykonywane samodzielnie przez pacjentów w warunkach domowych, co jest opcją preferowaną przez wielu chorych; taka droga podania wiąże się także z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do IVIg. Ponadto, zwrócono uwagę, że w terapii CIDP istotne jest leczenie objawowe: wsparcie osób niepełnosprawnych, leczenie bólu oraz wsparcie psychologiczne (*Fargeot 2022*).

W dokumencie z 2021 r. opublikowanym przez *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society* przedstawiono aktualizację wytycznych rozpoznawania i leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. IVIg oraz glikokortykosteroidy są zalecane jako leczenie indukcyjne CIDP

u chorych z typową postacią choroby lub jej wariantem z objawami prowadzącymi do niepełnosprawności (silna rekomendacja), jednak nie można wskazać wśród nich preferowanej opcji leczenia. Plazmafereza wykazuje podobną skuteczność w leczeniu CIDP (silna rekomendacja), ale może charakteryzować się gorszą tolerancją i bardziej skomplikowanym podawaniem leku. U każdego pacjenta decyzja o wyborze terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem przeciwwskazań względnych do leczenia (słaba rekomendacja), skuteczności krótko- i długoterminowej oraz łatwości podawania leku. IVIg może stanowić preferowaną opcję leczenia u pacjentów, u których występują przeciwwskazania względne do stosowania glikokortykosteroidów, w tym zwiększone ryzyko cukrzycy lub osteoporozy, oraz u chorych, u których szczególnie istotne są krótkoterminowa skuteczność leczenia. Z kolei, pulsy glikokortykosteroidów mogą być preferowane w leczeniu długoterminowym z powodu wyższego odstępu i dłuższego czasu trwania remisji osiąganego podczas ich stosowania oraz w sytuacjach, gdy IVIg jest niedostępne lub istotne ograniczenie stanowi koszt terapii. W przypadku niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji zastosowanego leczenia indukcyjnego powinno być zastosowane alternatywne leczenie pierwszego rzutu (IVIg, glikokortykosteroidy, plazmafereza), dopiero w dalszej kolejności należy rozważyć leczenie skojarzone (silna rekomendacja). Ponadto, można rozważyć dołączenie do terapii leku immunosupresyjnego lub immunomodulującego, jednak nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie konkretnego leku (GPP – dobra praktyka kliniczna [z ang. *Good Practice Point*]). U pacjentów z wariantem ruchowym CIDP w leczeniu indukcyjnym wskazane jest zastosowanie IVIg (GPP). U chorych, u których leczenie indukcyjne lekiem pierwszej linii (glikokortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza) było skuteczne należy kontynuować jego stosowanie w ramach terapii podtrzymującej do czasu osiągnięcia maksymalnej korzyści (silna rekomendacja). Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę leku lub zwiększać odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami aż do osiągnięcia najniższej skutecznej dawki podtrzymującej (GPP). U pacjentów z aktywną chorobą, u których odnotowano odpowiedź na leczenie indukcyjne IVIg jako leczenie podtrzymujące można zastosować SCIg lub IVIg (silna rekomendacja), immunoglobuliny podawane dożylnie oraz podskórnice stanowią równoważne opcje terapii. Dawkowanie Ig w leczeniu podtrzymującym powinno być dostosowane indywidualnie u każdego pacjenta. Ponadto, na podstawie dowodów o niskiej jakości eksperci zalecają, aby azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab zastosować po niepowodzeniu terapii lekami o udowodnionej skuteczności w CIDP lub jako leczenie dodane do leków pierwszego rzutu, pozwalające na zmniejszenie ich dawki (*van den Bergh 2021*).

Towarzystwo ***National Advisory Committee on Blood and Blood Products*** opublikowało w 2021 r. dokument informujący, że aktualne wytyczne dotyczące stosowania immunoglobulin dożylnych i

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

podskórnych w praktyce klinicznej w Kanadzie znajdują się w dokumentach opublikowanych przez odpowiednie towarzystwa regionalne lub prowincjonalne (*NAC 2021*). Zgodnie z odnalezionymi informacjami IVIg jest zalecane jako leczenie pierwszej linii (*ORBCON 2018, IH 2020*), w szczególności u pacjentów z szybką progresją choroby i znacznym ograniczeniem codziennego funkcjonowania (*IHE 2022*). Początkowa dawka IVIg powinna wynosić 2g/kg, a immunoglobuliny należy podawać we wlewach dożylnych przez 2 do 5 dni (*ORBCON 2018, IH 2020, IHE 2022, ABUS 2021*). U chorych opornych na leczenie standardowe można rozważyć leczenie skojarzone IVIg oraz lekami immunosupresyjnymi. W leczeniu podtrzymującym należy stosować IVIg w dawce 1g/kg podawane co 3-4 (*ORBCON 2018, IHE 2022*) lub co 2-6 tygodni (*ABUS 2021*). Następnie, po osiągnięciu poprawy klinicznej i stabilizacji stanu pacjenta wskazana jest stopniowa redukcja dawkowania Ig do najniższej skutecznej dawki zapewniającej kontrolę choroby (*ABUS 2021, IH 2020, ORBCON 2018, IHE 2022*). W części dokumentów wskazano, że po stabilizacji stanu pacjenta alternatywnie do IVIg można zastosować immunoglobuliny podawane podskórnie (*IHE 2022, ABUS 2022*), a zalecana dawka SClg wynosi 0,2-0,4 g/kg na tydzień (*ABUS 2022*) (*ORBCON 2018*).

Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

| Organizacja, rok (źródło) | Rekomendowane postępowanie |
|--|---|
| <i>American Society for Apheresis, 2023 (ASFA 2023)</i> | Leczenie indukcyjne: kortykosteroidy, IVIg, plazmafereza. Leczenie podtrzymujące: glikokortykosteroidy, IVIg, SClg i/lub powtarzane zabiegi plazmaferezy. Leki drugiego rzutu (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab) można zastosować u pacjentów opornych na leczenie, po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu lub jako leczenie dodane do glikokortykosteroidów, pozwalające na zmniejszenie stosowanej dawki. |
| <i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, 2023 (AANEM 2023)</i> | Na podstawie dowodów wysokiej jakości, eksperci zalecają stosowanie IVIg w terapii CIDP. |
| rekomendacje francuskich ekspertów, 2023 (<i>Cintas 2023</i>) | <u>Leczenie indukcyjne:</u> IVIg, kortykosteroidy i plazmafereza Leczenie indukcyjne IVIg należy rozpocząć od dawki 2 g/kg podawanej w ciągu 2-5 dni, kolejne cykle IVIg należy podawać co 4-6 tygodni. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po maksymalnie 4 cyklach terapii: <ul style="list-style-type: none"> • jeśli po ≤4 cyklach leczenia wystąpiła całkowita remisja objawów choroby można zakończyć leczenie • jeśli po leczeniu indukcyjnym nastąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, należy kontynuować leczenie stosując terapię podtrzymującą Ig –do czasu osiągnięcia stabilizacji stanu pacjenta należy stosować Ig w maksymalnej dawce, a następnie wskazane jest stopniowe zwiększanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lub redukcja stosowanych dawek Ig. • jeśli nie odnotowano odpowiedzi na 3-4 cykle IVIg lub nastąpiło pogorszenie stanu pacjenta, należy zakończyć leczenie IVIg i rozważyć inne rozpoznanie lub alternatywne opcje leczenia |

| Organizacja, rok (źródło) | Rekomendowane postępowanie |
|--|---|
| <p>rekomendacje francuskich ekspertów, 2022 (<i>Fargeot 2022</i>)</p> | <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne IVIg można stosować długoterminowo immunoglobuliny podawane dożylnie lub podskórnice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z łagodną CIDP objawiającą się wyłącznie dystalną parestezją nie wymagają leczenia. W każdym innym przypadku leczenie immunomodulacyjne jest konieczne. • W leczeniu indukcyjnym należy stosować IVIg lub kortykosteroidy. Plazmafereza jest najczęściej stosowana jako leczenie drugiej linii, po niepowodzeniu leczenia IVIg lub kortykosteroidami. • IVIg są zalecane jako pierwsza linia leczenia w ruchowym wariantcie CIDP oraz w zespole Lewisa-Sumnera. • Długoterminowe leczenie immunomodulujące jest wymagane u większości pacjentów, nieosiągających szybkiej remisji klinicznej lub u pacjentów zależnych od leczenia. • Podczas leczenia podtrzymującego należy regularnie monitorować odpowiedź na leczenie. Zalecane jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki, pozwalającej na kontrolę choroby i okresowa ocena zasadności kontynuowania terapii. • U pacjentów, u których stwierdzono zależność od leczenia, a zakończenie terapii wiąże się z nawrotem objawów chorobowych, zalecane jest zastosowanie jednej z następujących strategii postępowania: algorytmy odstawiania IVIg, stosowanie immunoglobulin podskórnych zamiast dożylnych, dołączenie leczenia immunosupresyjnego pozwalające na zmniejszenie stosowanej dawki IVIg • Leczenie immunosupresyjne nie jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów z CIDP (nie wykazano ich skuteczności). Można rozważyć ich stosowanie w indywidualnych przypadkach u chorych z ciężkim i opornym na leczenie CIDP. • W terapii należy uwzględnić leczenie objawowe CIDP: wsparcie osób niepełnosprawnych, leczenie bólu oraz wsparcie psychologiczne. |
| <p><i>European Academy of Neurology /Peripheral Nerve Society, 2021 (van den Bergh 2021)</i></p> | <p><u>Leczenie indukcyjne:</u> u chorych z typową CIDP lub wariantem choroby, z obecnymi objawami powodującymi niepełnosprawność zalecane jest stosowanie IVIg lub glikokortykosteroidów. Plazmafereza wykazuje podobną skuteczność, ale może być gorzej tolerowana i trudniejsza do wykonania. W wyborze leczenia pierwszego rzutu (glikokortykosteroidy, plazmafereza, immunoglobuliny) należy uwzględnić obecność przeciwwskazań względnych do ich stosowania. W przypadku niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji leczenia w pierwszej kolejności należy zastosować alternatywną opcję leczenia pierwszego rzutu (immunoglobuliny, glikokortykosteroidy, plazmafereza), następnie należy rozważyć leczenie skojarzone. Można rozważyć dodanie do leczenia leku immunosupresyjnego lub immunomodulującego, jednak nie można zalecić konkretnego leku. W ruchowym wariantcie CIDP w pierwszej kolejności należy zastosować IVIg.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> jeśli lek pierwszej linii stosowany w leczeniu indukcyjnym był skuteczny, należy kontynuować jego stosowanie do czasu osiągnięcia maksymalnej korzyści. Następnie należy stopniowo redukować dawkowanie leku do najniższej skutecznej dawki podtrzymującej. U chorych z aktywną chorobą, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne IVIg można zastosować SCIg lub IVIg, zalecane jako równoważne opcje leczenia.</p> |
| <p>wytyczne kanadyjskie, 2021 (<i>NAC 2021, ORBCON 2018, IH 2020, IHE 2022, ABUS 2021</i>)</p> | <p>IVIg jest zalecane jako leczenie pierwszej linii, w szczególności u pacjentów z szybką progresją choroby i znacznym ograniczeniem codziennego funkcjonowania. Początkowa dawka IVIg powinna wynosić 2g/kg podawane w ciągu 2 do 5 dni, w leczeniu podtrzymującym IVIg należy stosować dawkę 1g/kg podawaną co 3-4 lub co 2-6 tygodni. Po osiągnięciu poprawy klinicznej i stabilizacji stanu pacjenta należy stopniowo redukować dawkowanie immunoglobulin do najniższej skutecznej dawki zapewniającej kontrolę choroby. Po stabilizacji stanu pacjenta alternatywnie do IVIg można zastosować SCIg, a zalecana dawka SCIg wynosi 0,2-0,4 g/kg na tydzień.</p> |

2.9.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. (MZ 18/03/2024) obecnie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) objęte są w ramach refundacji aptecznej:

- kortykosteroidy: deksametazon (produkt Pabi-Dexamethason jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji – w leczeniu chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami), prednizon (produkt Encorton jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż wymienione w ChPL),
- leki immunosupresyjne i immunomodulujące: metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna – leki refundowane we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu: leczenie chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

W tabeli poniżej przedstawiono wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne substancji leczniczych z grupy kortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących, objętych finansowaniem we wskazaniu: leczenie CIDP.

Tabela 17. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne kortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych/immunomodulujących stosowanych w leczeniu CIDP.

| Lek [nazwa handlowa] | Wskazanie refundacyjne (MZ 18/03/2024) | Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA) |
|----------------------------------|---|--|
| Kortykosteroidy | | |
| Deksametazon [Pabi-Dexamethason] | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: <1>nowotwory złośliwe- leczenie wspomagające- w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe- premedykacja- w przypadkach innych niż określone w ChPL | Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu. Leczenie COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), wymagających tlenoterapii |
| Prednizon [Encorton] | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaína- Barrego); | Wybrane choroby wymienione szczegółowo w ChPL, z następujących grup schorzeń: choroby układu endokrynnego, choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia, kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące), choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane), choroby |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Lek [nazwa handlowa] | Wskazanie refundacyjne (MZ 18/03/2024) | Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA) |
|---|---|---|
| | <p><3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku;</p> <p><4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia</p> | <p>układu krwiotwórczego), choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem, choroby neurologiczne, choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne), choroby układu oddechowego, choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia) oraz inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego</p> |
| Leki immunosupresyjne/immunomodulujące | | |
| Azatiopryna [Azathioprine VIS, Imuran]: | <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją:</p> <p><1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym- u dzieci do 18 roku życia;</p> <p><2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</p> <p><3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> | <p>wybrane choroby o podłożu autoimmunologicznym, (w tym: SLE, ciężkie RZS, zapalenie skórno-mięśniowe),</p> <p>umiarkowane do ciężkich choroby zapalne jelit po przeszczepieniu narządów w celu wydłużenia czasu przeżycia przeszczepianych narządów (takich jak: nerki, serce, wątroba) oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek</p> |
| Cyklofosfamid [Endoxan] | <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją:</p> <p><1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza;</p> <p><2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;</p> <p><3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL – z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc</p> | <p>Białaczki (ALL, CLL i białaczka szpikowa), chłoniaki złośliwe: (w tym: chłoniak Hodgkina, chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi), złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnonokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.</p> <p>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów (leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej, ostrej białaczce szpikowej i ostrej białaczce limfoblastycznej oraz w przewlekłej białaczce szpikowej).</p> |
| Cyklosporyna [Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral] | <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją:</p> <p><1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia;</p> <p><2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonej krwi; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny-</p> | <p>Przeszczepianie: zapobieganie odrzucaniu przeszczepu narządów mięszzowych, leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne); zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych, zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi</p> <p>Wskazania pozatransplantacyjne: endogenne zapalenie błony naczyniowej oka, zespół nerczycowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycyca, atopowe zapalenie skóry</p> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Lek [nazwa handlowa] | Wskazanie refundacyjne (MZ 18/03/2024) | Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA) |
|--|---|--|
| | leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | |
| Metotreksat [Ebetrexat, Metex, Methofill, Namaxir, Tullex] | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; | Czynne, RZS u dorosłych pacjentów, wielostawowa postać ciężkiego, czynnego MIZS, ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niepełnosprawności łuszczyca pospolita, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie oraz ciężkie ŁZS u dorosłych pacjentów, choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego |

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 18/03/2024) finansowaniem objęte są:

- Immunoglobuliny dożylnie (produkty: Flebogamma DIF, Privigen, Kiovig, Ig VENA) – w terapii pacjentów z CIDP potwierdzoną badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów oraz badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania,
- Immunoglobuliny podskórne (produkt Hizentra) – u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji pacjentów z CIDP do terapii immunoglobulinami w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych” (załącznik B.67 do MZ 18/03/2024). Pełną treść programu zamieszczono w załączniku.

Tabela 18. Warunki finansowania terapii immunoglobulinami u chorych z CIDP określone w programie lekowym „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych” (załącznik B.67 do MZ 18/03/2024).

| Kryteria kwalifikacji |
|---|
| <p>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona: <ol style="list-style-type: none"> a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów, b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; 2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania. <p>Leczenie podtrzymujące – dotyczy immunoglobuliny podskórnej, posiadającej zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg:</p> |

| | |
|---|--|
| HyQvia immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) |
|---|--|

Kryteria kwalifikacji

Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej.

3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego HyQvia (*ChPL HyQvia 2024*) oraz kryteriach aktualnie obowiązującego 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 18/03/2024*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produktu leczniczego HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna) jest wskazana do leczenia immunomodulacyjnego u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg (*CHMP HyQvia 2023*).

Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” immunoglobuliny są refundowane u pacjentów z rozpoznaniem CIDP spełniających poniższe kryteria:

- CIDP potwierdzona:
 - badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów;
 - badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;
- brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub występujące przeciwwskazania do ich stosowania (*MZ 18/03/2024*).

Kontynuacja leczenia wymaga oceny skuteczności terapii (progresja objawów jest kryterium przerwania terapii).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku HyQvia jest spójne z kryteriami programu lekowego B.67, który umożliwia włączenie immunoglobuliny podskórnej w ramach leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny dożylniej

4 Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej możliwe było na dwa sposoby:

- oszacowanie epidemiologiczne, w oparciu o zidentyfikowane w literaturze wskaźniki epidemiologiczne,
- oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych NFZ.

W pierwszej kolejności przeanalizowano dane epidemiologiczne w celu określenia populacji docelowej chorych na CIDP, która mogłaby kwalifikować się do terapii podtrzymującej immunoglobulinami w formie podskórnej. W następnym kroku, w oparciu o dane refundacyjne publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, wykonano prognozowanie liczby chorych z CIDP rzeczywiście otrzymujących terapię podtrzymującą w ramach leczenia finansowanego w programie B.67. (IVIg i SClg).

Oszacowanie populacji przeprowadzono na pełne lata kalendarzowe (2025-2028), a następnie na potrzeby analizy wyniki przeliczono na lata przyjętego horyzontu czasowego.

4.1.1 Oszacowanie epidemiologiczne

Roczną liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oszacowano w oparciu o prognozy dotyczące łącznej liczebności populacji polskiej (*GUS 2023*). Poniższa tabela zawiera aktualne prognozy GUS dotyczące ludności Polski w najbliższych latach.

Tabela 19. Ludność Polski (*GUS 2023*).

| 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 37 627 720 | 37 490 333 | 37 355 926 | 37 219 500 | 37 080 288 | 36 939 510 |

Przewidywana liczebność ogólnej populacji polskiej wyniesie odpowiednio 37,4 mln osób w 2025 roku, 37,2 mln w 2026 roku, 37,1 mln osób w 2027 roku oraz 36,9 mln osób w 2028 roku.

Następnie wykonano przegląd literatury w celu identyfikacji źródeł raportujących aktualne dane na temat chorobowości CIDP, w szczególności w Polsce lub innych krajach europejskich. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorobowości obliczone w oparciu o wyniki odnalezione w przedstawionych opracowaniach, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Tabela 20. Chorobowość CIDP.

| Chorobowość | Źródło | Komentarze/Uwagi |
|-------------|-------------|---|
| 0,00281% | Broers 2019 | Przegląd systematyczny w bazach Embase, Medline Epub, Cochrane, Central, Web of Science and Google Scholar z data odcięcia 18 maja 2017 r. Włączono 9 źródeł z informacjami dot. chorobowości (<i>prevalence</i>) CIDP: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irlandia, dane na rok 2013 (<i>Lefter 2017</i>); ▪ Wielka Brytania, dane na rok 2008 (<i>Rajabally 2009, Mahdi-Rogers 2014</i>); ▪ Japonia, dane na lata 2004/2005 (<i>Iijima 2008</i>); ▪ Włochy, dane na rok 2001 (<i>Chiò 2007</i>); ▪ Norwegia, dane na rok 1999 (<i>Mygland 2001</i>); ▪ Australia, dane na rok 1996 (<i>McLeod 1999</i>); ▪ Wielka Brytania, dane na rok 1995 (<i>Lunn 1999</i>); ▪ Japonia, dane na rok 1992 (<i>Kusumi 1995</i>). <p>Na podstawie włączonych badań, metaanalizowana częstość występowania CIDP wyniosła dla populacji ogólnej 2,81 na 100 000 osób (95% CI: 1,58; 4,39).</p> |
| 0,00555% | Querol 2021 | Przegląd systematyczny dotyczący obciążenia chorobą CIDP, w bazach Pubmed i Embase, w okresie od maja 2009 r. do maja 2019 r. Uwzględnione publikacje zostały podzielone tematycznie: epidemiologia (n = 9), obciążenie humanistyczne (n = 7), obecne metody leczenia (n = 42) i obciążenie ekonomiczne (n = 8). Chorobowość CIDP mieściła się w przedziale 0,8–10,3 na 100 000 osób, co oszacowano na podstawie 4 źródeł: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeglądu systematycznego z metaanalizą Broers 2019 (opisany wyżej); ▪ Podręcznika dot. neurologii klinicznej (rozdział dot. neuropatii obwodowych <i>Hawwinckel 2016</i>); ▪ Przedstawienia aktualnych koncepcji diagnostyki i leczenia CIDP (<i>Ryan 2018</i>); ▪ Przedstawienie epidemiologii przewlekłych neuropatii zapalnych w południowo-wschodniej Anglii (<i>Mahdi-Rogers 2014</i>). |
| 0,0037% | Orpha 2023 | Dane bibliograficzne z raportu Orphanet dot. występowaniu i zapadalności na choroby rzadkie, opublikowane w listopadzie 2023 r (dane europejskie). |
| 0,005% | Park 2022 | Badanie częstości występowania CIDP i MMN (wielogniskowa neuropatiiia ruchowa) w północnym Queensland i Tasmanii |
| 0,007% | Broers 2022 | Badanie epidemiologiczne CIDP w Niderlandach, w latach 2008-2017 |
| 0,004812% | Średnia | Średnia obliczona z powyższych wyników |

Ze względu na brak odnalezionych opracowań w populacji Polskiej, do oszacowania chorobowości wykorzystano odsetek z najbardziej aktualnej publikacji Broers 2022 (0,007%), w której przedstawiono wyniki obszernego retrospektywnego badania epidemiologicznego, do którego wykorzystano dane pacjentów z bazy danych *Integrated Primary Care Information* (IPCI) z lat 2008-2017.

W kolejnym kroku oszacowano odsetek chorych na CIDP, u których wykazano brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub wystąpiły przeciwwskazania do ich stosowania. W tym celu wykonano przegląd zasobów internetowych, poszukując w pierwszej kolejności danych polskich, a następnie europejskich. Dane dotyczące chorych na CIDP z niepowodzeniem leczenia glikokortykosteroidami liczone w oparciu o wyniki odnalezione w przedstawionych opracowaniach podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 21. Odsetek chorych na CIDP z niepowodzeniem leczenia glikokortykosteroidami.

| Udział chorych | Źródło | Komentarze/Uwagi |
|----------------|---------------------------|---|
| 52,4% | <i>Nobile-Orazio 2012</i> | Badanie RCT dotyczące skuteczności terapii kortykosteroidów w leczeniu CIDP |
| 40,0% | <i>van Lieferloo 2018</i> | Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa prednizolonu, deksametazonu i metyloprednizolonu |
| 34,5% | <i>Querol 2021</i> | Przegląd systematyczny dotyczący obciążenia chorobą CIDP, w bazach Pubmed i Embase, w okresie od maja 2009 r. do maja 2019 r |
| 40,0% | <i>van Schaik 2010</i> | Badanie RCT <i>PREDICT</i> (deksametazon w dużych dawkach vs prednizolon w leczeniu CIDP) |
| 36,0% | <i>Cocito 2010</i> | Ocena retrospektywna wpływu terapii immunologicznych u pacjentów z CIDP |
| 40,6% | Średnia | Średnia obliczona z powyższych wyników |

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących chorych w populacji Polskiej, w związku z czym w oszacowaniu przyjęto średnią z danych w odnalezionych źródłach (40,6%).

Przyjmując założenie, że chorzy na CIDP, u których niemożliwe jest zastosowanie terapii glikokortykosteroidami, w następnej kolejności otrzymają terapię immunoglobulinami w formie wlewów dożylnych (IVIg), należało ustalić u ilu spośród nich wystąpi stabilizacja choroby po leczeniu IVIg. Na podstawie danych z badania RCT *PATH* (*van Schaik 2018*) oszacowano, że u 89% chorych osiągnięta jest stabilizacja choroby po leczeniu IVIg. Wyniki badania klinicznego *PATH* były już wykorzystywane do oszacowania populacji docelowej w analizie dla leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna do wstrzykiwań podskórnych [SCIg]) w tym samym wskazaniu, pozytywnie zwalidowanej przez AOTMiT (*AWA Hizentra 2020*) – ponieważ nie odnaleziono bardziej adekwatnych opracowań, skorzystano z tego źródła.

Wyniki oszacowania populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne w kolejnych latach analizy podsumowano poniżej.

Tabela 22. Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej.

| Parametr | % | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Źródło |
|--|--------|------------|------------|------------|------------|------------|--|
| Ludność w Polsce (GUS) | - | 37 490 333 | 37 355 926 | 37 219 500 | 37 080 288 | 36 939 510 | <i>GUS 2023</i> |
| Chorobowość CIDP w Polsce | 0,007% | 2 624 | 2 615 | 2 605 | 2 596 | 2 586 | <i>Broers 2022</i> |
| Odsetek chorych na CIDP z niepowodzeniem terapii GKS | 40,58% | 1 065 | 1 061 | 1 057 | 1 053 | 1 049 | Średnia z odnalezionych wyników (zob. Tabela 21) |
| Udział chorych na CIDP ze stabilizacją po IVIg | 89,12% | 949 | 946 | 942 | 939 | 935 | <i>van Schaik 2018</i> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Parametr | % | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Źródło |
|---|---|------|------|------|------|------|--------|
| Liczebność wnioskowanej populacji docelowej wg oszacowania epidemiologicznego | | 949 | 946 | 942 | 939 | 935 | |

Liczebność wnioskowanej populacji docelowej, kwalifikującej się do terapii podtrzymującej SCIg wg oszacowania epidemiologicznego w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy (2025-2028) wyniesie odpowiednio 946, 942, 939 i 935 chorych.

4.1.2 Oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych NFZ

Łączną liczbę chorych leczonych immunoglobulinami w ramach 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)” w kolejnych latach horyzontu analizy oszacowano wykorzystując regresję liniową w oparciu o dane dotyczące liczby pacjentów objętych leczeniem immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67 w latach 2016-2023, udostępniane w corocznych sprawozdaniach Rady NFZ dotyczących działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (*UR NFZ 4/2017/III, UR NFZ 2/2018/III, UR NFZ 3/2019/III, UR NFZ 6/2020/III, UR NFZ 5/2021/IV, UR NFZ 3/2022/IV, UR NFZ 8/2023/IV, UR NFZ 5/2024/IV*). W tabeli poniżej przedstawiono prognozowane liczby osób leczonych w kolejnych latach w ramach programu lekowego B.67.

Tabela 23. Liczba osób leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67 (dane rzeczywiste + prognoza; źródło: Sprawozdania Rady NFZ).

| 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 722 | 1 801 | 1 851 | 1 901 | 1 952 | 2 002 |

W kolejnym kroku oszacowano liczbę chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną, leczonych w ramach programu lekowego B.67. W tym celu wykorzystano oszacowanie przedstawione w analizie weryfikacyjnej wniosku refundacyjnego dla leku Hizentra (*AWA Hizentra 2020*, w oparciu o dane NFZ), według którego w latach 2016-2018 liczba chorych objęta leczeniem w programie wynosiła odpowiednio 484, 611 i 616. Obliczono średnią liczbę chorych w oparciu o powyższe dane (49,2%) i przyjęto ją jako stały wskaźnik w kolejnych latach horyzontu analizy. Warto zaznaczyć, że ze względu na wykorzystanie liczby wszystkich pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.67 (przyjęto konserwatywnie, że wszyscy chorzy objęci leczeniem w programie B.67 to chorzy na CIDP), dane te mogą być nieco zawyżone.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Odsetek chorych na CIDP, którzy charakteryzują się ustabilizowaną chorobą po terapii immunoglobulinami w podaniu dożylnym oszacowano na 89,12% na podstawie danych z badania RCT *PATH* (*van Schaik 2018*).

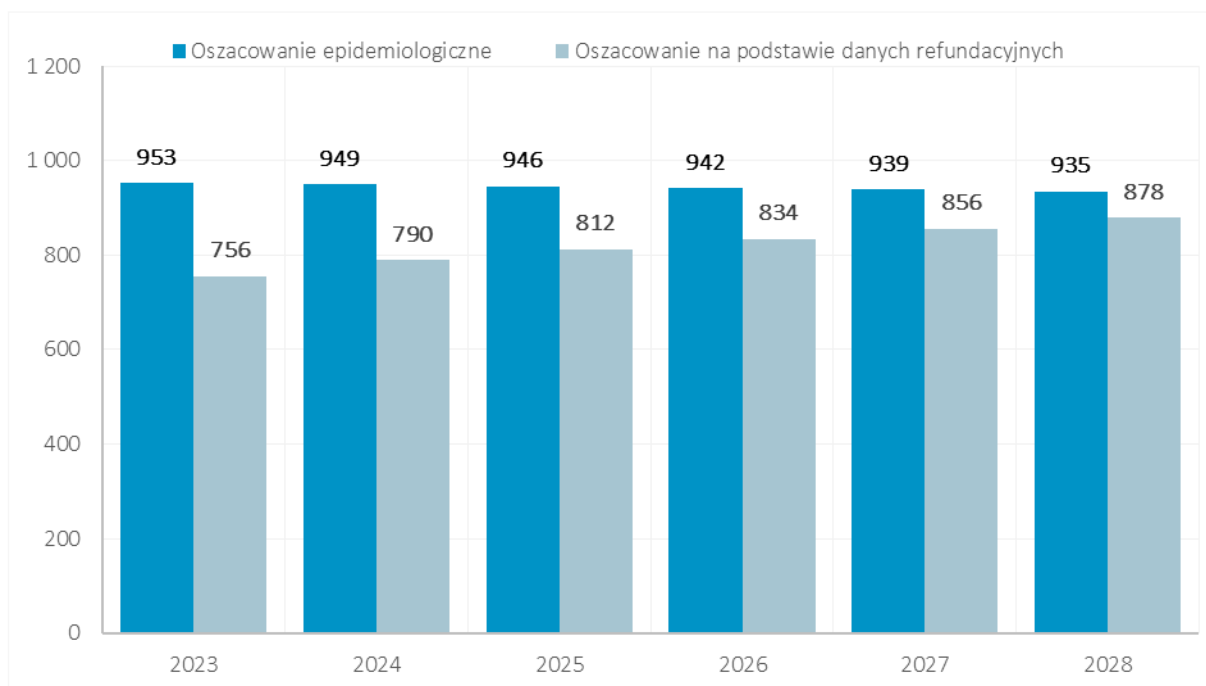
Wyniki oszacowania populacji docelowej w oparciu o dane refundacyjne NFZ w kolejnych latach analizy podsumowano poniżej.

Tabela 24. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ.

| Parametr | | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Źródło |
|---|--------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| Liczba osób objętych leczeniem immunoglobulinami w ramach PL B.67 | - | 1 801 | 1 851 | 1 901 | 1 952 | 2 002 | UR NFZ |
| Liczba chorych na CIDP leczonych immunoglobulinami w ramach PL B.67 | 49,24% | 887 | 912 | 936 | 961 | 986 | AWA Hizen-tra 2020 |
| Udział chorych na CIDP ze stabilizacją po IVIg | 89,12% | 790 | 812 | 834 | 856 | 878 | van Schaik 2018 |
| Liczebność wnioskowanej populacji docelowej wg danych refundacyjnych NFZ | | 790 | 812 | 834 | 856 | 878 | |

Liczebność wnioskowanej populacji docelowej, kwalifikującej się do terapii podtrzymującej SCIg, w oszacowaniu na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy (2025-2028) wyniesie odpowiednio **812, 834, 856 i 878** chorych. Na kolejnym wykresie zestawiono wyniki oszacowania epidemiologicznego oraz na podstawie danych refundacyjnych.

Wykres 2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.



Porównując uzyskane wartości z oszacowaniem przeprowadzonym w oparciu o dane epidemiologiczne można zauważyć, że są one bardzo zbliżone, co może oznaczać że wysoki odsetek chorych z CIDP kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego immunoglobulinami, faktycznie objęty jest takim leczeniem.

Według danych udostępnionych na portalu statystyki.nfz.gov.pl oraz w sprawozdaniach Rady NFZ dotyczących działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba pacjentów leczonych immunoglobulinami w podaniu podskórnym (Hizentra) jest znacznie niższa od oszacowanej liczebności chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego SCIg – pod koniec 2021 r. leczeniem było objętych 11 pacjentów (*UR NFZ 3/2022/IV*), pod koniec 2022 r. 45 pacjentów (*UR NFZ 8/2023/IV*), natomiast z końcem 2023 r. było to 71 pacjentów (*UR NFZ 5/2024/IV*).

[Redacted text block]

Liczebność w wariantach podstawowym stanowią wartości średnie liczebności oszacowanych w wariantach minimalnym i maksymalnym – wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Tabela 25. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ.

| Parametr | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|--------------------|------|------|------|------|
| Wariant podstawowy | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

Jako że w analizie podstawowej założono rozpoczęcie refundacji od 1 kwietnia 2025 r. liczebność populacji docelowej w danym roku obliczeniowym oszacowano jako 75% pacjentów roku kalendarzowego, w którym rozpoczyna się rok obliczeniowy oraz 25% pacjentów z następnego roku (przesunięcie o kwartał).

Tabela 26. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ (lata horyzontu czasowego).

| Parametr | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Wariant podstawowy | ■ | ■ | ■ |
| Wariant minimalny | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | ■ | ■ | ■ |

5 Opis ocenianej interwencji – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna fSCIg)

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 (fSCIg). 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. Wykazano, że w porównaniu do konwencjonalnych SCIg biodostępność dla leku HyQvia jest dużo wyższa, na poziomie >90% vs. 65-59% przy zastosowaniu SCIg. Co istotne przy podaniu produktu leczniczego HyQvia osiągnano 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 SCIg (*Brill 2023, Joles 2013*). Preparat HyQvia podaje się podskórnie co trzy lub cztery tygodnie w porównaniu do cotygodniowego podawania standardowej immunoglobuliny podskórnej (*Mirasol 2024, Takeda HyQvia 2024*). 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.

Na terenie Unii Europejskiej lek ten został dopuszczony do obrotu 16.05.2013 r. Natomiast 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*). 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*).

FDA rozszerzyła zakres wskazań rejestracyjnych dla leku HyQvia 16 stycznia 2024 r., umożliwiającym tym samym jej zastosowanie do leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) jako terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom niepełnosprawności neuromięśniowej u dorosłych (*FDA HyQvia 2024*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego HyQvia z dnia 25.01.2024 r. (*ChPL HyQvia 2024*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg).

| Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg) | | |
|--|---|---|
| Zagadnienia restrykcyjnej | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A–1221 Vienna, Austria |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/840/001 • EU/1/13/840/002 • EU/1/13/840/003 • EU/1/13/840/004 • EU/1/13/840/005 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2013 r. Data przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018 r. |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 25.01.2024 r. |
| | Grupa farmakoterapeutyczna | surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, |
| | Kod ATC | J06BA01 |
| | Dostępne preparaty | <ul style="list-style-type: none"> • HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego immunoglobulina ludzka normalna, 1 fiołka immunoglobuliny ludzkiej normalnej 25 ml, 1 fiołka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 1,25 ml • HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego immunoglobulina ludzka normalna, 1 fiołka immunoglobuliny ludzkiej normalnej 50 ml, 1 fiołka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 2,5 ml |

HyQvia immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego immunoglobulina ludzka normalna, 1 fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej 100 ml, 1 fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 5 ml
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego immunoglobulina ludzka normalna, 1 fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej 200 ml, 1 fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 10 ml
- HyQvia 100 mg/ml roztwór do infuzji do podania podskórnego immunoglobulina ludzka normalna, 1 fiolka immunoglobuliny ludzkiej normalnej 300 ml, 1 fiolka rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej 15 ml

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Składnik IG 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. Rekombinowana hialuronidaza ludzka ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IG 10%.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza ludzkiego pochodzącego z co najmniej 1000 donacji. Rozkład podklas IgG jest ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki immunoglobuliny ludzkiej normalnej mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia IgG do prawidłowego zakresu.

Rekombinowana hialuronidaza ludzka jest rozpuszczalną, rekombinowaną postacią hialuronidazy ludzkiej, która zwiększa przepuszczalność tkanki podskórnej poprzez okresową depolimeryzację hialuronianu. Hialuronian jest polisacharydem występującym w macierzy międzykomórkowej w tkance łącznej. Hialuronian jest depolimeryzowany przez naturalnie występujący enzym hialuronidazę. W przeciwieństwie do stabilnych strukturalnie składników macierzy śródmiąższowej hialuronian ma bardzo szybki obrót, a jego okres półtrwania wynosi około 0,5 doby. Rekombinowana hialuronidaza ludzka zawarta w produkcie HyQvia działa miejscowo. Działanie hialuronidazy jest odwracalne i przepuszczalność tkanki podskórnej wraca do normy w ciągu 24 do 48 godzin.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym produktu leczniczego HyQvia szczytowe stężenia IgG w surowicy osiągnęte są po upływie około 3 do 5 dni.

IgG oraz kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Pierwotne niedobory odporności

Parametry farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego HyQvia oceniono w badaniach klinicznych (160601, 160602 i 160603) z udziałem pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wieku 12 lat i starszych. Dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących pierwotnych niedoborów odporności wykazują, że minimalne stężenia IgG w surowicy można utrzymać, podając produkt zgodnie ze schematem dawkowania od 320 do 1000 mg/kg masy ciała/4 tygodnie w odstępach 3- lub 4-tygodniowych.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

W poniższej tabeli przedstawiono parametry farmakokinetyczne produktu w porównaniu z danymi dotyczącymi dożylnego podawania IG 10% użytymi w tym samym badaniu.

| Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego HyQvia w porównaniu z dożylnym podawaniem IG 10% | | |
|---|--------------------------------|--|
| Parametr | HyQvia Mediana (95% CI) N = 60 | Dożylna IG 10% Mediana (95% CI) N = 68 |
| C _{max} [g/l] | 15,5 (14,5; 17,1) | 21,9 (20,7; 23,9) |
| C _{min} [g/l] | 10,4 (9,4–11,2) | 10,1 (9,5–10,9) |
| AUC na tydzień [g*dni/l] | 90,52 (83,8–98,4) | 93,9 (89,1–102,1) |
| T _{max} [dni] | 5,0 (3,3–5,1) | 0,1 (0,1–0,1) |
| Klirens lub klirens pozorny [ml/kg/dzień] | 1,6 (1,4–1,79) | 1,4 (1,2–1,4) |
| Końcowy okres półtrwania [dni] | 45,3 (41,0–60,2) | 35,7 (32,4–40,4) |

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

W badaniu klinicznym (161403) z udziałem pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w wieku co najmniej 18 lat i starszych nie oceniano kompletnego profilu farmakokinetycznego produktu HyQvia. Tylko minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy oceniano w całym okresie badania. W ujęciu ogólnym w okresach leczenia produktem HyQvia minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy pozostawały stabilne. U uczestników, u których nastąpił nawrót i zmieniono leczenie na IVIG (n=6), średnie minimalne stężenia całkowitej IgG w surowicy również wydawały się stabilne w całym okresie leczenia z zastosowaniem produktu HyQvia lub IVIG.

Mediana minimalnych stężeń IgG w surowicy w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej była o około 40% wyższa niż w pierwotnych niedoborach odporności.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego HyQvia nie zaobserwowano różnic w minimalnych stężeniach IgG w osoczu między pacjentami dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Produkt leczniczy HyQvia nie był oceniany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w wieku od 0 do 18 lat.

Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) z:

- zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4 ChPL);

Wskazanie

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIG)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

Dawkowanie i sposób podawania

- wtórnymi niedoborami odporności (ang. *secondary immunodeficiencies*, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których potwierdzono nieskuteczną produkcję przeciwciał swoistych (ang. *proven specific antibody failure*, PSAF) lub stężenie IgG w surowicy wynosi < 4 g/l.

PSAF = niemożność uzyskania co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionkę polisacharydową i polipeptydową przeciwko pneumokokom.

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) w:

- **przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po ustabilizowaniu stanu pacjenta za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIg).**

Leczenie należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności/przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej.

Produkt leczniczy należy podawać drogą podskórną (s.c.). Dawka i schematy dawkowania zależą od wskazania.

Może zajść potrzeba ustalenia indywidualnej dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej (PK) i odpowiedzi klinicznej. U pacjentów z nadwagą lub niedowagą może zaistnieć konieczność dostosowania dawki ustalonej w oparciu o masę ciała. Poniższe schematy dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych:

Dawkowanie

Leczenie substytucyjne w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)

Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami

Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała na miesiąc. Odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia stacjonarnego waha się w przedziale od 2 do 4 tygodni.

Stężenia minimalne IgG należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawki w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych IgG (>6 g/l).

Zaleca się, aby na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie. Skumulowaną dawkę miesięczną IG 10% należy podzielić na 1. tydzień, 2. tydzień, itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego HyQvia.

Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną dożylną (ang. *Intravenous immunoglobulin*, IVIG)

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z IVIG lub pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali IVIG w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIG. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie, wydłużenie odstępu między dawkami do 4 tygodni można osiągnąć poprzez podawanie dawek przeliczonych na te same równoważniki tygodniowe.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCiG)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIG)

Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podskórną (SCIG)

Początkowa dawka produktu leczniczego powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu SCIG, ale może być dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami. Pierwszą infuzję należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.

Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności (SID)

Zalecana dawka wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg mc. co 3 do 4 tygodni.

Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych IgG w połączeniu z częstością występowania zakażeń. W razie konieczności należy dostosować dawkę w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem może być konieczne zwiększenie dawki; w przypadku niewystępowania zakażenia u pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki.

Leczenie immunomodulacyjne w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Przed rozpoczęciem leczenia należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc planową dawkę przez planowy odstęp między dawkami wyrażony w tygodniach. Typowy zakres odstępów 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 pożądanego klinicznego. 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.

Zaleca się stosowanie schematu zwiększania dawki, który umożliwia stopniowe zwiększanie (ang. ramp up) dawki wraz z upływem czasu, by zapewnić tolerancję produktu leczniczego przez pacjenta, aż do osiągnięcia pełnej dawki. W pierwszej i drugiej infuzji w okresie zwiększania dawki należy stosować obliczoną dawkę produktu HyQvia i zalecane odstępy czasu między poszczególnymi dawkami. W zależności od decyzji lekarza prowadzącego u pacjentów, dobrze tolerujących pierwsze dwie infuzje, można przy podawaniu kolejnych infuzji stopniowo zwiększać dawki i odstępy czasu między dawkami, uwzględniając objętość i całkowity czas infuzji. Można rozważyć przyspieszone zwiększanie dawki, jeżeli pacjent toleruje objętość wstrzyknięć podskórnych i pierwsze dwie infuzje. Dawki nieprzekraczające 0,4 g/kg m. c. mogą być podawane bez schematu zwiększania dawki, pod warunkiem dostatecznej tolerancji przez pacjenta.

Pacjenci muszą przyjmować stabilne dawki* IVIG. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc ostatnią dawkę IVIG przez odstęp między dawkami IVIG wyrażony w tygodniach. Produkt należy podawać w tej samej dawce początkowej i z tą samą częstością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIG u danego pacjenta. Typowy zakres odstępów między dawkami produktu HyQvia wynosi 4 tygodnie. W przypadku pacjentów otrzymujących dawkę IVIG z mniejszą częstością (rzadziej niż raz na 4 tygodnie) odstęp między dawkami można zmienić na 4 tygodnie przy utrzymaniu tej samej równoważnej dawki miesięcznej IgG.

Zgodnie z poniższą tabelą należy podać obliczoną dawkę jednotygodniową (pierwsza infuzja) po upływie dwóch tygodni od ostatniej infuzji IVIG. Po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki należy podać kolejną równoważną dawkę tygodniową (druga infuzja). Okres zwiększania dawki może trwać do 9 tygodni (Tabela 1), w zależności od odstępów między dawkami i tolerancji.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIG)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

**(Przy zmienności odstępu między poszczególnymi infuzjami IgG u danego pacjenta wynoszącej do ± 7 dni lub wielkości równoważnej dawki miesięcznej wynoszącej do $\pm 20\%$ dawka jest uważana za stabilną).*

Tabela 1: Zalecany schemat zwiększania dawki podawanej w infuzji przy zmianie leczenia z IVIG na HyQvia

| Tydzień* | Numer infuzji | Odstęp między dawkami | Przykład dla 100 g co 4 tygodnie |
|----------|---------------|-----------------------|----------------------------------|
| | | Brak infuzji | |
| | 1. infuzja | dawka co tydzień | 25 g |
| | 2. infuzja | dawka co tydzień | 25 g |
| | 3. infuzja | dawka co 2 tygodnie | 50 g |
| | | Brak infuzji | |
| | 4. infuzja | dawka co 3 tygodnie | 75 g |
| | | Brak infuzji | |
| | | Brak infuzji | |
| | 5. infuzja | dawka co 4 tygodnie | 100 g (osiągnięcie pełnej dawki) |

** Pierwsza infuzja rozpoczyna się po upływie dwóch tygodni od ostatniej dawki IVIG.*

W danym dniu infuzji maksymalna objętość infuzji nie powinna przekraczać 1200 ml u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg lub 600 ml u pacjentów o masie ciała < 40 kg. Jeżeli maksymalny dobowy limit dawki miałby zostać przekroczony lub pacjent nie toleruje danej objętości infuzji, dawka może zostać podana na przestrzeni kilku dni w dawkach podzielonych przy zachowaniu odstępu 48-72 godzin między dawkami, by umożliwić wchłonięcie podawanego w infuzji płynu w miejscu(-ach) infuzji. Dawka może zostać podana w maksymalnie 3 miejsca infuzji, przy maksymalnej objętości infuzji wynoszącej 600 ml na jedno miejsce (lub w zależności od tolerancji). Przy podawaniu dawki w trzech miejscach maksymalna objętość infuzji wynosi 400 ml na miejsce podania.

Dzieci i młodzież

Leczenie substytucyjne

Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych. Dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Leczenie immunomodulacyjne

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych. Dawkowanie jest zależne od obliczonej równoważnej dawki tygodniowej i dostosowywane do odpowiedzi klinicznej. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Sposób podawania

Każda fiolka IG 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rHuPH20 (patrz punkt 6.5 ChPL). Niezależnie od tego, czy pacjentowi podano całą zawartość fiolki IG 10% czy też jej część, należy podać całą zawartość fiolki z rHuPH20.

Oba składniki produktu leczniczego należy podawać po kolei z użyciem tej samej igły do wstrzyknięć podskórnych, rozpoczynając od podania rHuPH20, a następnie podając IG 10%.

Przykład: pacjentowi przepisano 110 gramów (g) produktu HyQvia. Będzie to wymagało użycia 3 fiolek po 30 g i jednej fiolki 20 g, by uzyskać łączną dawkę 110 g/1100 ml składnika IG 10% produktu HyQvia. Objętość rHuPH20 wyniesie: (3 x 15 ml + 1 x 10 ml) = 55 ml. Jeżeli dawka jest większa niż 120 g, produkt HyQvia może zostać podany w ciągu kilku dni w dawkach podzielonych przy zachowaniu odstępu 48 do 72 godzin między dawkami, by umożliwić wchłonięcie podawanego w infuzji płynu w miejscu(-ach) infuzji.

Podczas lub po zakończeniu podskórnego podawania immunoglobulin, w tym produktu HyQvia, może wystąpić wyciek z miejsca infuzji. Należy rozważyć użycie dłuższych igieł (12 mm lub 14 mm) i (lub) wykorzystanie więcej niż jednego miejsca infuzji. Każdej zmiany rozmiaru igły należy dokonać pod nadzorem lekarza.

Leczenie domowe

W przypadku stosowania infuzji podskórnej produktu leczniczego HyQvia w ramach leczenia domowego leczenie powinien rozpocząć i monitorować lekarz mający doświadczenie w instruowaniu pacjentów na temat leczenia w warunkach domowych. Pacjenta lub opiekuna trzeba poinformować w zakresie technik prowadzenia infuzji, stosowania pompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej, prowadzenia dziennika leczenia, rozpoznawania możliwych ciężkich działań niepożądanych oraz środków, jakie należy zastosować w przypadku ich wystąpienia.

Produkt HyQvia można podać w pełnej dawce terapeutycznej w maksymalnie trzy miejsca infuzji co maksymalnie cztery tygodnie. Należy dostosować częstotliwość i liczbę miejsc infuzji, uwzględniając objętość, całkowity czas infuzji i tolerancję, aby pacjent za każdym razem otrzymywał równoważną dawkę tygodniową. W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta należy podać pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie kontynuować schemat dawkowania, jeśli to konieczne.

Infuzja przy użyciu urządzenia

Infuzję składnika IG 10% należy wykonywać przy użyciu pompy. rHuPH20 można podawać ręcznie lub przy użyciu pompy. Aby umożliwić pacjentom podawanie infuzji z szybkością przepływu 300 ml/godz./miejsce infuzji, może być wymagana igła o rozmiarze 24G. Jeżeli jednak dopuszczalne są mniejsze prędkości przepływu, można użyć igieł o mniejszych średnicach. Do pobrania zawartości z fiolki z rHuPH20 o pojemności 1,25 ml należy użyć igły w rozmiarze 18–22 G, aby zapobiec wepchnięciu lub uszkodzeniu korka; w przypadku wszystkich innych wielkości fiolek do pobrania zawartości fiolki można użyć igły lub urządzenia bezigłowego.

Miejsce infuzji

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

Sugerowanymi miejscami infuzji produktu leczniczego są środkowa i górna część brzucha i uda. W przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji powinny się one znajdować po przeciwnych stronach ciała. W przypadku stosowania trzech miejsc infuzji powinny one znajdować się w odległości co najmniej 10 cm od siebie. Należy unikać wypukłości kostnych lub obszarów z bliznami. Produktu nie należy wstrzykiwać w obszarze zakażenia lub ostrego stanu zapalnego ani też w sąsiedztwie takiego obszaru ze względu na ryzyko rozprzestrzenienia się miejscowego zakażenia. Należy unikać odległości co najmniej 5 cm od pępka.

Szybkość infuzji

Zaleca się, aby składnik zawierający rHuPH20 podawać ze stałą szybkością i nie zwiększać szybkości podawania IG 10% powyżej zalecanych wartości, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię produktem leczniczym HyQvia.

W pierwszej kolejności podaje się pełną dawkę roztworu rHuPH20 z szybkością od 1 do 2 ml/minutę (lub 60 ml/godz. do 120 ml/godz.) na miejsce infuzji lub w zależności od tolerancji. W ciągu 10 minut od zakończenia infuzji rHuPH20 należy rozpocząć infuzję pełnej dawki IG 10% na miejsce infuzji za pomocą tego samego zestawu igieł do podań podskórnych.

Zaleca się stosowanie następujących szybkości infuzji IG 10% na miejsce infuzji:

| Odstęp/minuty | Pacjenci < 40 kg | | Pacjenci ≥ 40 kg | |
|-------------------------|---|---|---|---|
| | Pierwsze dwie infuzje (ml/godz./miejsce infuzji) | Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji) | Pierwsze dwie infuzje (ml/godz./miejsce infuzji) | Kolejne 2–3 infuzje (ml/godz./miejsce infuzji) |
| 10 minut | 5 | 10 | 10 | 10 |
| 10 minut | 10 | 20 | 30 | 30 |
| 10 minut | 20 | 40 | 60 | 120 |
| 10 minut | 40 | 80 | 120 | 240 |
| Pozostała część infuzji | 80 | 160 | 240 | 300 |

Jeśli pacjent będzie tolerował początkowe infuzje w pełnej dawce i przy maksymalnej szybkości podawania, można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości przy kolejnych infuzjach według uznania lekarza i pacjenta.

- Produktu leczniczego HyQvia nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.
- Nadwrażliwość na substancję czynną (IgG) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL (patrz punkt 4.4 ChPL).
- Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, w szczególności w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciw IgA.

Przeciwwskazania

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

| | |
|---|--|
| <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzona układowa nadwrażliwość na hialuronidazę lub rekombinowaną hialuronidazę ludzką |
| | <p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>Przypadkowe podanie produktu leczniczego HyQvia do naczynia krwionośnego może spowodować wystąpienie wstrząsu u pacjenta.</p> <p>Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2 ChPL. W trakcie wykonywania infuzji pacjentów należy dokładnie monitorować, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię.</p> <p>Pewne działania niepożądane mogą występować ze zwiększoną częstością u pacjentów przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu zawierającego immunoglobulinę ludzką normalną bądź jeśli nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji.</p> <p>Potencjalnym powikłaniom można zwykle zapobiec poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • początkowo powolną infuzję produktu (patrz punkt 4.2 ChPL); • upewnienie się, że przez cały czas trwania infuzji pacjenci są dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów. Szczególnie dotyczy to pacjentów nieleczonych wcześniej immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas inny produkt immunoglobulinowy oraz tych, u których nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji. Powinni oni być monitorowani w trakcie pierwszej infuzji oraz przez pierwszą godzinę po jej zakończeniu w celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych. <p>Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez okres co najmniej 20 minut po zakończeniu infuzji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku prowadzenia leczenia w warunkach domowych pacjent będzie miał wsparcie innej odpowiedzialnej osoby, która pomoże wprowadzić leczenie ewentualnych działań niepożądanych lub wezwie pomoc w przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego. Pacjenci samodzielnie przyjmujący produkt leczniczy w warunkach domowych i (lub) ich opiekunowie powinni również zostać przeszkoleni pod kątem wykrywania wczesnych objawów reakcji nadwrażliwości. <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania leku lub przerwać wlew. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.</p> <p>W przypadku wstrząsu należy natychmiast przerwać infuzję i zastosować u pacjenta leczenie przeciwwstrząsowe.</p> <p>Podczas badań klinicznych nie stwierdzono występowania przewlekłych zmian skórnych. Pacjentom należy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszelkich przewlekłych stanów zapalnych, guzków i stanów zapalnych występujących w miejscu infuzji i utrzymujących się dłużej niż przez kilka dni.</p> <p>Nadwrażliwość na IG 10%</p> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

Przypadki prawdziwych reakcji nadwrażliwości są rzadkie. Mogą one wyjątkowo wystąpić u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw IgA, u których należy podczas leczenia zachować szczególną ostrożność. Pacjenci z przeciwciałami przeciw IgA, u których leczenie podskórnymi produktami IgG jest jedyną opcją terapeutyczną, powinni być leczeni produktem HyQvia tylko w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywoływać spadek ciśnienia tętniczego krwi z reakcją anafilaktyczną nawet u pacjentów tolerujących wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

- W przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek reakcji alergicznych produkt powinien być podawany tylko pod warunkiem dostępności leczenia wspomagającego na wypadek wystąpienia reakcji zagrażających życiu.
- Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach anafilaksji i (lub) nadwrażliwości (pokrzywka, świąd, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech i niedociśnienie tętnicze).
- W zależności od stopnia ciężkości reakcji oraz obowiązującej praktyki medycznej tego typu reakcjom można zapobiegać, stosując premedykację.
- Stwierdzona reakcja anafilaktyczna lub ciężka nadwrażliwość na immunoglobulinę ludzką powinna zostać odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta.

Nadwrażliwość na rHuPH2O

Wszelkie podejrzenia wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych po podaniu rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej wymagają natychmiastowego przerwania infuzji i zastosowania w razie potrzeby standardowego leczenia.

Immunogenność rHuPH2O

U pacjentów otrzymujących produkt HyQvia w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki wytwarzania przeciwciał przeciw rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej niemających działania neutralizującego. Istnieje możliwość reakcji krzyżowej takich przeciwciał z endogenną PH2O, której ekspresję stwierdza się w jądrach, najądrzach i nasieniu dorosłych mężczyzn. Nie wiadomo, czy te przeciwciała mają jakiegokolwiek znaczenie kliniczne u ludzi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiązało się występowaniem tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Przed podaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy zachować ostrożność u pacjentów z występującymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (takich jak pacjenci w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem, cukrzycą oraz chorobą naczyniową lub epizodami zakrzepowymi w wywiadzie, z nabytą lub dziedziczną trombofilią, po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią, ze schorzeniami zwiększającymi lepkość krwi). Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe zakrzepicy i ocenić lepkość krwi u pacjentów, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej lepkości krwi. Zakrzepica może wystąpić również w przypadku, gdy nie występują znane czynniki ryzyka.

Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne oraz ból w klatce piersiowej i zalecić zgłoszenie się do lekarza natychmiast po pojawieniu się objawów.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobulinowe zawierają przeciwciała wobec grup krwi (np. A, B, D) mogące zachowywać się jak hemolizyny. Przeciwciała te wiążą się z epitopami krwinek czerwonych, co można wykryć na podstawie dodatniego wyniku w bezpośrednim teście antyglobulinowym (DAT, [test Coombsa]), i rzadko mogą powodować hemolizę. Pacjenci przyjmujący produkty immunoglobulinowe powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z leczeniem immunoglobuliną podawaną dożylnie i podskórnie zgłaszano przypadki zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. *aseptic meningitis syndrome*, AMS); do wystąpienia objawów z reguły dochodziło w okresie od kilku godzin do 2 dni po dożylnym podaniu immunoglobuliny. Należy poinformować pacjentów o pierwszych objawach, do których należą silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. Przerwanie leczenia immunoglobuliną może spowodować w ciągu kilku dni remisję zespołu AMS bez dalszych następstw. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdzano pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w związku z zastosowaniem podawanych dożylnie immunoglobulin w wysokich dawkach (2 g/kg). Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

Wpływ na badania serologiczne

Przejściowe zwiększenie stężeń różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjenta po infuzji immunoglobulin może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom powierzchniowym erytrocytów (np. A, B, D) może mieć wpływ na wyniki niektórych badań serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Podawanie produktu leczniczego może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tygodnie po wlewie produktu.

Czynniki zakaźne

Immunoglobulina ludzka normalna oraz ludzka albumina surowicy (stabilizator rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej) są wytwarzane z ludzkiego osocza. Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego należą: dobór dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobrań i puli osocza na swoiste markery zakażenia, skuteczne metody dezaktywacji/usuwania wirusów w trakcie procesu wytwarzania. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych przygotowanych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo ujawnionych wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), a także bezotoczkowych wirusów zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii
demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg)

Istnieją przekonujące dowody kliniczne na nieprzenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 z immunoglobulinami. Uważa się także, że zawartość przeciwciał odgrywa istotną rolę w zapewnieniu ochrony przed wirusami.

Zawartość sodu

Składnik IG 10% uznaje się za wolny od sodu. Rekombinowana hialuronidaza ludzka zawiera następujące ilości sodu (mg) na fiolkę:

- 1,25 ml — 5,0 mg
- 2,5 ml — 10,1 mg
- 5 ml — 20,2 mg
- 10 ml — 40,3 mg 15 ml — 60,5 mg

Odpowiada to od 0,25 do 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych jak i dzieci.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie substytucyjne należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy HyQvia nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego wskazania (*MZ 18/03/2024*). Finansowaniem objęte jest leczenie w ramach programów lekowych B.17 i B.62. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania produktu leczniczego HyQvia zamieszczono poniżej.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Tabela 28. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/03/2024).

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------------------|----------------------|--|--|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909991072896 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 3000,00 | 3240,00 | 3434,40 | 2976,50 | B.17.; B.62. | bezpłatny | 0 |
| HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 200 ml | 05909991072902 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 6000,00 | 6480,00 | 6868,80 | 5953,00 | B.17.; B.62. | bezpłatny | 0 |
| HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909991072872 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 750,00 | 810,00 | 858,60 | 744,13 | B.17.; B.62. | bezpłatny | 0 |
| HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 300 ml | 05909991072926 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 9000,00 | 9720,00 | 10303,20 | 8929,50 | B.17.; B.62. | bezpłatny | 0 |
| HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991072889 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 1500,00 | 1620,00 | 1717,20 | 1488,25 | B.17.; B.62. | bezpłatny | 0 |

B.17. – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89);

B.62. – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9).

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Hyqvia (immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie) nie był do tej pory oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach wnioskowanego wskazania.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego HyQvia w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *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)*.

Nie odnaleziono danych dotyczących oceny zasadności finansowania produktu HyQvia w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej na portalach powyższych agencji oceny technologii medycznych.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2024 r.

Tabela 29. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego HyQvia w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej .

| Kraj | Organizacja (skrót nazwy) | Data | Rekomendacja | Uwagi |
|-----------------|--|------|--------------|-------|
| Nowa Zelandia | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC) | - | - | - |
| Australia | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) | - | - | - |
| Walia | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG) | - | - | - |
| Kanada | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH) | - | - | - |
| Francja | <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) | - | - | - |
| Szkocja | <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) | - | - | - |
| Wielka Brytania | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) | - | - | - |
| Niemcy | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG) | - | - | - |
| Irlandia | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE) | - | - | - |

7 Dobór komparatorów

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.

W niniejszym dokumencie ocenianą interwencję stanowi preparat ludzkiej immunoglobuliny normalnej (HyQvia) podawanej podskórnie, która zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazana jest w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (ChPL HyQvia 2024).

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 18/03/2024), 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 30. 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 18/03/2024).

| Produkt leczniczy | Substancja czynna | Sposób podawania | Zakres wskazania rejestracyjnego obejmujący leczenie CIDP |
|--|----------------------------------|------------------|--|
| Flebogamma DIF (ChPL Flebogamma DIF 2023) | Immunoglobulinum humanum | IVIg | <u>Leczenie immunomodulacyjne</u> u dorosłych, dzieci i młodzieży (2 – 18 lat) w: [...] CIDP. |
| Hizentra (ChPL Hizentra 2023) | Immunoglobulinum humanum normale | 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> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Produkt leczniczy | Substancja czynna | Sposób podawania | Zakres wskazania rejestracyjnego obejmujący leczenie CIDP |
|----------------------------------|--|------------------|---|
| 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. |

Ze względu na fakt, że podskórne leczenie immunoglobulinami z zastosowaniem produktu leczniczego Hizentra jest obecnie terapią refundowaną ze środków publicznych w ramach programu B.67 i jednocześnie jest to lek zarejestrowany w analogicznym wskazaniu do ocenianej interwencji (tj. produktu leczniczego HyQvia) **jako właściwy, podstawowy komparator (w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej) należy przyjąć zastosowanie immunoglobulin podawanych podskórnie**, finansowanych w ramach powyższego programu lekowego.

Leczenie immunoglobulinami podawanymi podskórnie może być podjęte po ustabilizowaniu się stanu pacjenta podczas leczenia immunoglobuliną podawaną dożylnie. Wydaje się jednak, że leczenie IVIg może być z różnych powodów nadal kontynuowane u części chorych, pomimo dostępu do leczenia SCIg. Z tego względu **jako dodatkowy komparator (w analizie klinicznej) należy przyjąć także zastosowanie immunoglobulin podawanych dożylnie**, finansowanych w ramach powyższego programu lekowego. Leczenie z zastosowaniem immunoglobulin podawanych dożylnie nie będzie stanowić komparatora w analizie ekonomicznej, gdyż z uwagi na długi, blisko 4-letni okres refundacji (od września 2020 r.) produktu leczniczego Hizentra (preparatu SCIg) w programie lekowym we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego dla ocenianej interwencji można wnioskować o jego ugruntowanej pozycji rynkowej jako opcji leczenia chorych na CIDP, Założono zatem, iż Hizentra wyznacza rzeczywiste zapotrzebowanie na immunoglobuliny podskórne w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP, co w przypadku objęcia refundacją leku HyQvia (preparatu fSCIg) przekładać się będzie na sytuację, w której to od leku Hizentra, a nie od IVIg przejmowane będą udziały rynkowe. Innymi słowy, w sytuacji objęcia refundacją produktu leczniczego HyQvia populacja chorych włączanych na terapię podtrzymującą forma podskórną **nie zwiększy się**, a jedynie nastąpi jej podział na stosujących SCIg lub fSCIg. Z uwagi na fakt, że CIDP jest chorobą rzadką, już na etapie opracowywania planu przeglądu systematycznego należy oczekiwać ograniczonej liczby dowodów klinicznych, z tego względu warto zaplanować także ocenę wyników badań, które

| | |
|---|--|
| HyQvia immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) |
|---|--|

porównywałyby (w ramach jednej próby klinicznej) immunoglobuliny stosowane podskórnie, z immunoglobulinami stosowanymi dożylnie.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami planuje się poszukiwanie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Ponadto, włączenie takich badań z randomizacją porównujących immunoglobuliny z **placebo** umożliwi szerszą analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, co jest szczególnie uzasadnione w przypadku chorób rzadkich jak CIDP.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Leczenie podtrzymujące CIDP, u pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby po podaniu IVIg ma przede wszystkim kontrolować objawy i zapobiegać nawrotom. Z tego względu w ramach punktów końcowych zaleca się oszacowanie odsetka pacjentów z nawrotem CIDP (lub ogólnie odsetka chorych z nawrotem oraz przerywających leczenie). Ponadto, istotne z punktu analizy skuteczności terapii SClg jest uwzględnienie wyników punktacji skal umożliwiających ocenę niepełnosprawności pacjentów, siły mięśniowej oraz odpowiedzi na leczenie. Wśród kwestionariuszy często stosowanych do oceny postępu CIDP zalicza się:

- Skale oceny niepełnosprawności:
 - CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*);
 - INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*);
 - R-ODS (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*);
 - ODSS (z ang. *Overall Disability Sum Score*);
 - SCALE (z ang. *Neurological Impairment Scale*);
 - 9-HPT (z ang. *Nine-Hole-Peg Test*);
 - 40-MWT (z ang. *40-m-walking test*);
- Skale oceny siły mięśniowej:
 - MRC (z ang. *Medical Research Council*);
 - Siła chwytu dłoni (z ang. *hand grip strength*).
- Skala oceny odpowiedzi na leczenie:
 - CDAS (z ang. *CIDP Disease Activity Status*).

Szczegółowy opis powyższych skal znajduje się w załączniku 10.1.

Dodatkowo można uwzględnić ocenę stężenia immunoglobulin G w surowicy krwi pacjentów w określonych punktach czasowych. Analizę produktu leczniczego HyQvia należy również poszerzyć o ocenę bezpieczeństwa stosowania preparatu z uwzględnieniem pojawienia się zdarzeń niepożądanych (w tym poważnych) związanych ze stosowaniem leczenia, a także ocenę jakości życia pacjentów. W ramach punktów końcowych oceniających jakość życia pacjentów zaleca się uwzględnienie kwestionariuszy:

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

- EQ-5D (z ang. *EuroQoL 5 – Dimension Questionnaire*);
- TSQM (z ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire*);
- WPAI-GH (z ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health*)
- zaprojektowanej do oceny jakości życia wśród pacjentów cierpiących z powodu neuropatii obwodowych skali IN-QoL (z ang. *Inflammatory neuropathies quality of life*).

Szczegółowy opis powyższych skal znajduje się w załącznik 10.1.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego stosowania produktu leczniczego HyQvia do wstrzykiwań podskórnych (ludzka immunoglobulina normalna) (SCIg) w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) w leczeniu podtrzymującym po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 31. Kryteria PICOS.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|---|
| Populacja (P. z ang. <i>Population</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP), poddani leczeniu podtrzymującemu po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne neuropatie o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, <i>multifocal motor neuropathy</i>), atypowe postaci CIDP ▪ Stosowanie SCiG bez stabilizacji IVIg lub u chorych nieuzyskujących odpowiedzi na terapię IVIg |
| Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena produktu HyQvia w leczeniu podtrzymującym (fSCiG10): uwzględniono badania, w których zaznaczono, że stosowana podskórna IgG to lek HyQvia, w schemacie zalecanym w ChPL ▪ Porównanie ogólne SCiG z IVIg w leczeniu podtrzymującym: dowolny preparat SCiG umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonego badania | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne niezalecane dawkowanie (np. podania bolusowe) |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCiG)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|--|
| Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkt Hizentra (SCLg) w leczeniu podtrzymującym, w schemacie zalecanym w ChPL (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna) ▪ Immunoglobuliny dożylnie w leczeniu podtrzymującym (dodatkowy komparator – analiza kliniczna) ▪ Placebo (komparator dodatkowy, celem szerszej oceny efektywności klinicznej i możliwości wykonania porównania pośredniego) ▪ W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne niezdefiniowane komparatory |
| Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, R-ODS (I-RODS), MRC, ONLS, LMST, 9-HPT, ODSS, IKS oraz siła chwytu dłoni, stężenie IgG w osoczu, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała, ocena przejścia poszczególnych dystansów, <i>adherence</i> i bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> ▪ farmakokinetyka i farmakodynamika ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) ▪ nie uwzględniano dodatkowych analiz <i>post-hoc</i>, oceniających związek charakterystyk wyjściowych lub parametrów klinicznych z odpowiedzią na leczenie, lub prób oceniających czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ▪ nie uwzględniano punktów końcowych, dla których wyniki podano w podgrupach lub okresach badań, które nie spełniały przyjętych kryteriów odnośnie populacji/interwencji |
| Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • HyQvia: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych • Porównanie pośrednie HyQvia z Hizentra oraz IVlg: badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator (placebo) w formie pełnotekstowej ▪ Porównanie SCLg z IVlg: badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pretest/posttest prezentujące porównanie SCLg vs IVlg | <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy pojedynczych przypadków ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej |

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

| | |
|---|--|
| HyQvia immunoglobulina ludzka normalna (fSCLg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) |
|---|--|

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego HyQvia w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego HyQvia w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym HyQvia jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego HyQvia w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na CIDP.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu HyQvia. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia CIDP. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia

refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Skale i kwestionariusze

10.1.1 Ocena niepełnosprawności

10.1.1.1 Skala CGS

Niepełnosprawność może zostać oceniona przy użyciu skali **CGS** (z ang. *Clinical Grading Scale*). W tabeli poniżej przedstawiono powyższą skalę (*Hafsteinsdottir 2016*).

Tabela 32. Skala oceny niepełnosprawności CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*) (*Hafsteinsdottir 2016*).

| Punktacja | Objawy |
|-----------|---|
| 0 | Brak objawów |
| 1 | Brak niepełnosprawności, niewielkie zaburzenia czucia lub arefleksja |
| 2 | Łagodne objawy niepełnosprawności, przejście >200m bez wspomaganie (np. laski inwalidzkiej), łagodne osłabienie w jednej lub kilku kończynach |
| 3 | Umiarkowane objawy niepełnosprawności, przejście >50m bez wspomaganie (np. laski inwalidzkiej), MRC w stopniu 4. |
| 4 | Ciężka niepełnosprawność, przejście >10 m z pomocą (np. laską inwalidzką) |
| 5 | Wymaga pomocy w przejściu 5 metrów |
| 6 | Nie może przejść 5 metrów samodzielnie, stoi bez pomocy oraz przemieszcza się na wózek inwalidzki, jest w stanie jeść bez pomocy innych |
| 7 | Obłożnie chory, porażenie czterokończynowe, MRC maksymalnie 3 stopnia |
| 8 | Zależny od respiratora, porażenie czterokończynowe, MRC maksymalnie 2 stopnia |
| 9 | Zależny od respiratora, porażenie czterokończynowe |
| 10 | Zgon |

10.1.1.2 Skala INCAT

Odpowiednia ocena funkcjonowania układu neurologicznego u pacjentów z CIDP jest kluczowa do analizy ciężkości choroby, śledzenia nawrotów oraz wykrycia poprawy po leczeniu. W celu monitorowania stanu chorych można posługiwać się skalą niepełnosprawności **INCAT** (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*). W tabeli poniżej zestawiono poszczególne składowe skali.

Tabela 33. Skala niepełnosprawności INCAT (Breiner 2014).

| Niepełnosprawność | Punktacja |
|-------------------|---|
| | 0 – brak objawów w kończynach górnych |
| Kończyny górne | 1 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach górnych, brak wpływu na możliwość wykonywania poniższych czynności: zapięcie wszystkich guzików i zamków, mycie i czesanie włosów, używanie noża i widelca równocześnie, utrzymywanie małych monet; |
| | 2 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach górnych, wpływa ale nie uniemożliwia wykonywania wyżej wymienionych czynności; |
| | 3 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach, uniemożliwia wykonanie jednej lub dwóch wyżej wymienionych czynności; |
| | 4 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach, uniemożliwiają wykonanie trzech lub wszystkich wyżej wymienionych czynności, ale niektóre ruchy celowe są wciąż możliwe; |
| | 5 – niezdolny do używania kończyn górnych do jakichkolwiek ruchów celowych. |
| | 0 – nie wpływa na chód; |
| Kończyny dolne | 1 – wpływa na chód, niezależne poruszanie się poza domem jest możliwe |
| | 2 – zazwyczaj wymaga używania jednostronnego podparcia (np. laska inwalidzka itd.) przy poruszaniu się poza domem; |
| | 3 – zazwyczaj wymaga używania dwustronnego podparcia (np. laski inwalidzkie, chodzik itd.) przy poruszaniu się poza domem; |
| | 4 – zazwyczaj wymaga używania wózka inwalidzkiego przy poruszaniu się poza domem, ale jest w stanie samodzielnie wstać i przejść kilka kroków bez pomocy; |
| | 5 – poruszanie wyłącznie przy pomocy wózka inwalidzkiego, brak możliwości samodzielnego stania i przejścia kilku kroków bez pomocy. |
| Ogólna | Suma punktów wynikająca z niepełnosprawności w zakresie kończyn dolnych i górnych |

10.1.1.3 Skala R-ODS

W celu oceny niepełnosprawności (np. upośledzenie aktywności, ograniczenia społeczne) u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi możliwe jest zastosowanie **skali R-ODS** (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*), która została zaprojektowana szczególnie dla pacjentów z rozpoznaniem zespołu Guillain-Barre, CIDP i MGUS (z ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Kwestionariusz R-ODS powstał w oparciu o poczucie pacjenta odnośnie jego możliwości do codziennego funkcjonowania oraz aktywności społecznych. Skala składa się z 24 pozycji, a każdy element można ocenić przyporządkowując punktację 0 (brak możliwości wykonania), 1 (trudności z wykonaniem) lub 2 (wykonanie bez trudności). Wśród pozycji ocenianych w kwestionariuszu R-ODS znajduje się: czytanie gazety/książki, jedzenie, mycie zębów, mycie górnej połowy ciała, korzystanie z toalety, robienie kanapek, ubieranie górnej połowy ciała, mycie dolnej połowy ciała, przesunięcie krzesła, przekręcenie klucza w zamku, wizyta u lekarza ogólnego, mycie pod prysznicem, zmywanie naczyń, robienie zakupów, złapanie przedmiotów (np. piłki), zginanie i podnoszenie przedmiotów, wyjście na pierwsze piętro, poruszanie się transportem publicznym, chodzenie i unikanie przeszkód, poruszanie się <1 km, podnoszenie i odkładanie ciężkich przedmiotów, tańczenie, stanie przez kilka godzin, bieganie (van Nes 2011).

10.1.1.4 Skala ODSS

Skala całkowitego inwalidztwa **ODSS** (z ang. *Overall Disability Sum Score*) ocenia poszczególne zaburzenia w funkcjonowaniu kończyn dolnych i górnych. W skali stosuje się punktację 0-12, gdzie 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 12 – upośledzenie ciężkiego stopnia. W tabeli poniżej zestawiono parametry oceniane w skali ODSS wraz z punktacją (Markies 2002).

Tabela 34. Skala całkowitego inwalidztwa (ODSS) (Krocza 2011, Markies 2002).

| Czynność | Wartość punktowa |
|--|--|
| Upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych | |
| Ubieranie, zapinanie guzików | 0 = norma |
| Mycie i czesanie włosów | 1 = niewielkie objawy w jednej lub obu kończynach nie zaburzające powyższych czynności |
| Obracanie klucza w zamku | 3 = nasilone objawy w jednej lub obu kończynach zaburzające jedną z powyższych czynności |
| Używanie noża i widelca | 4 = ciężkie objawy w jednej lub obu kończynach zaburzające wszystkie powyższe czynności, ale niektóre ruchy nadal możliwe |
| Zasuwanie zamka błyskawicznego | 5 = niemożność wykonywania wyżej wymienionych czynności |
| Upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych | |
| Problemy z poruszaniem się | 0 = prawidłowe poruszanie się |
| Używanie pomocy przy poruszaniu się (chodzik) | 1 = problemy z poruszaniem, ale chód nie wygląda nieprawidłowo 2 = niezależne poruszanie się, ale chód wygląda nieprawidłowo |
| Poruszanie na dystansie 10 m: bez pomocy, z jednostronną pomocą (laska, chodzik, kula, pomoc innej osoby), z obustronnym wsparciem (dwie laski inwalidzkie lub kule, pomoc innej osoby i kula/laska), wózek inwalidzki | 3 = zwykle używa jednostronnego wsparcia przy poruszaniu się na dystansie 10 metrów (25 stóp) – laska inwalidzka, pojedyncza kula, wsparcie innej osoby 4 = zwykle używa obustronnego wsparcia przy poruszaniu się na dystansie 10 metrów (25 stóp) – laski inwalidzkie, kule, pomoc innych osób 5 = zwykle używa wózka inwalidzkiego do poruszania się na dystansie 10 metrów (25 stóp) |
| Poruszanie się z pomocą wózka inwalidzkiego: możliwość samodzielnego wstania i przejścia kilku kroków? | 6 = poruszanie wyłącznie na wózku inwalidzkim, brak możliwości samodzielnego stania oraz przejścia kilku kroków z pomocą, ale zdolny do wykonywania ruchów celowych |
| Większość czasu w łóżku: możliwość wykonania kilku ruchów celowych? | 7 = poruszanie wyłącznie na wózku inwalidzkim lub spędzanie większości czasu w łóżku, ruchy celowe kończyn dolnych niemożliwe do wykonania |

10.1.1.5 Skala ONLS

Skala ODSS była pierwszą skalą zaprojektowaną do oceny ograniczeń u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi, na bazie której powstała skala **ONLS** (z ang. *Overall Neuropathy Limitations Scale*), która w szczególności zwraca uwagę na problemy z poruszaniem się u chorych z neuropatią. W skali ONLS pozycja dotycząca oceny trudności z poruszaniem się została wzbogacona o pytanie dotyczące problemów z bieganiem i wchodzeniem po schodach. ONLS stanowi sumę punktów oceniających upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych (0-5 punktów) oraz upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych (0-7 punktów) (Alabdali 2017).

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.1.1.6 Skala NIS

Do oceny ciężkości zaburzeń neurologicznych w przebiegu schorzeń upośledzających funkcjonowanie stosuje się skalę **NIS** (z ang. *Neurological Impairment Scale*) składającą się z 10 pozycji podskali oceniającej upośledzenie funkcjonowania fizycznego oraz 7 pozycji podskali oceniającej upośledzenie poznawcze. Każdy z elementów może być oceniony w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, brak upośledzenia, 1 – upośledzenie łagodne z obecnością zaburzeń funkcjonowania jedynie w zakresie wyższych aktywności, 2 – upośledzenie umiarkowane z istotnymi ograniczeniami, 3 – upośledzenie ciężkie powodujące niewielką lub brak możliwości funkcjonowania, ograniczające szanse rehabilitacji. Ogólnie w całościowej skali można uzyskać maksymalnie 50 punktów. W kwestionariuszu uwzględnia się zaburzenia: ruchowe, stawów, czuciowe, zdolności percepcji, mowy i języka, poznawcze, zachowania, nastroju, widzenia, słuchu, bólowe, zmęczenie oraz inne (Turner-Stokes 2014).

10.1.1.7 Skala CAP-PRI

Skala CAP-PRI (z ang. *Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index*) to narzędzie służące do oceny jakości życia specyficzne dla przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Składa się z 15 zdań, które podsumowano w tabeli poniżej, a które oceniają m.in. ból, sen, codzienne funkcjonowanie oraz samopoczucie psychiczne. Możliwe odpowiedzi to: wcale (0 punktów), trochę (1 punkt) i bardzo (2 punkty). Wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta (Gwathmey 2016).

Tabela 35. Skala CAP-PRI (Gwathmey 2016).

| Punkty skali CAP-PRI | |
|----------------------|---|
| 1 | Jestem sfrustrowany przez występującą u mnie neuropatię. |
| 2 | Martwię się występującą u mnie neuropatią. |
| 3 | Nie umiem zachować równowagi podczas chodzenia z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 4 | Mam problemy z ubraniem się z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 5 | Mam problemy ze snem z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 6 | Martwię się ograniczeniami w pracy (w tym domowej) z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 7 | Mam problemy z prowadzeniem auta z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 8 | Jestem zależny od innych z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 9 | Odczuwam depresję z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 10 | Upadam z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 11 | Jestem zajęty z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 12 | Jestem niezdolny do aktywnego wypoczynku z powodu występującej u mnie neuropatii. |

| Punkty skali CAP-PRI | |
|----------------------|---|
| 13 | Jestem zmęczony z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 14 | Mam trudności z jedzeniem z powodu występującej u mnie neuropatii. |
| 15 | Mam problemy z wykonywaniem czynności domowych z powodu występującej u mnie neuropatii. |

10.1.1.8 Test 9-HPT

Test 9-HPT (z ang. *The Nine-Hole Peg Test*) to narzędzie służące do pomiaru zręczności palców u pacjentów z różnymi diagnozami neurologicznymi. Składa się z deski (drewnianej lub plastikowej) z 9 otworami, w których pacjent umieszcza tyle samo kołków, będąc oceniany pod kątem liczby sekund przypadających na całe zadanie (Cutter 1999).

10.1.2 Ocena siły mięśniowej

10.1.2.1 Skala MRC

Do oceny siły mięśniowej w praktyce klinicznej stosuje się skalę **MRC** (z ang. *Medical Research Council*), w której przyporządkowuje się wartości od 0 (brak skurczu mięśni) do 5 (siła prawidłowa) w zależności od oceny siły mięśniowej. W tabeli poniżej zawarto informacje dotyczące skali MRC (Schinwelski 2016).

Tabela 36. Skala siły mięśniowej MRC (Schinwelski 2016).

| Punktacja | Siła mięśniowa |
|-----------|--|
| 5 | siła prawidłowa |
| 4 | czynny ruch przeciwko sile ciężkości z dodatkowym obciążeniem |
| 3 | czynny ruch przeciwko sile ciężkości |
| 2 | czynny ruch w warunkach odciążenia |
| 1 | wyczuwalny ślad napięcia mięśniowego podczas próby wykonywania ruchu |
| 0 | brak napięcia mięśniowego |

W ocenie postępu choroby w praktyce oraz badaniach klinicznych stosuje się **ocenę siły uścisku dłoni** (z ang. *hand grip strength*). Do pomiaru tego parametru służy dynamometr Jamar składający się z uszczelnionego układu hydraulicznego z regulacją odstępu rąk, który rejestruje siłę uchwytu dłoni w jednostkach PSI (z ang. *pounds per square inch*). Powyższe narzędzie jest pomocne w ilościowej ocenie siły uścisku dłoni (Hamilton 1992). Osobie badanej poleca się maksymalnie zacisnąć dłoń i utrzymać uścisk przez 6 sekund. Następnie aktywność powtarza się trzy razy z odpoczynkiem trwającym 1 minutę

między kolejnymi próbami. Wynik podawany jest w kilogramach, jako średnią z trzech pomiarów (*Zasadzka 2017*).

10.1.2.2 Skala LMST

Skala LMST (z ang. *Limb Motor Strength Testing*) stanowi sumaryczną ocenę siły następujących mięśni (w oparciu o skalę *Medical Research Council*) po obu stronach ciała: odwodziciela krótkiego kciuka, odwodziciela palca małego, mięśnia grzbietowego międzykostnego palca wskazującego, prostowników palców, zginaczy palców, prostowników nadgarstka, zginaczy nadgarstka, bicepsa, mięśnia naramiennego, mięśnia nadgrzebieniowego, mięśnia podgrzebieniowego, zginaczy bioder, prostowników nóg, zginaczy nóg, mięśnia zgięcia podeszwowego stopy, mięśnie zgięcia grzbietowego stopy, prostowników palucha, zginaczy palucha, mięśni inwersji stopy i mięśni wywinięcia stopy. Całkowita punktacja to 190 i oznacza ona brak słabości mięśni (*Vu 2021*).

10.1.2.3 Skala IKS

Zmiany w skali IKS (z ang. *Isokinetic Muscle Strength*) ocenia się metodą dynamometryczną. U każdego pacjenta obserwuje się 4 wybrane grupy mięśni – w przypadku różnych grup mięśni analizowanych u poszczególnych pacjentów stosuje się te same procedury analizy (*Markvardsen 2014*).

10.1.3 Ocena odpowiedzi na leczenie

10.1.3.1 Skala CDAS

Odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby mogą być monitorowana przy użyciu zmodyfikowanej skali CIDP (CDAS, z ang. *CIDP Disease Activity Status*). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z założeniami skali **CDAS** (*Gorson 2010*).

Tabela 37. Skala oceniająca odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby CDAS (*Gorson 2010*).

| Klasyfikacja | Badanie neurologiczne | Czas odpowiedzi na leczenie | Przebieg choroby | W trakcie leczenia |
|--------------|-----------------------|-----------------------------|------------------|--------------------|
| 1A | prawidłowe | ≥5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| 1B | nieprawidłowe | ≥5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| 2A | prawidłowe | <5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| 2B | nieprawidłowe | <5 lat [^] | stabilna/poprawa | nie |
| 3A | prawidłowe | ≥1 rok [*] | stabilna/poprawa | tak |
| 3B | nieprawidłowe | ≥1 rok [*] | stabilna/poprawa | tak |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Klasyfikacja | Badanie neurologiczne | Czas odpowiedzi na leczenie | Przebieg choroby | W trakcie leczenia |
|--------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------|
| 4A | prawidłowe | <1 rok* | stabilna/poprawa | tak |
| 4B | nieprawidłowe | <1 rok* | stabilna/poprawa | tak |
| 5A | brak oporności na leczenie | | postępująca/nawracająca | nie |
| 5B | oporność na leczenie | | postępująca/nawracająca | nie |
| 5C | - | | postępująca/nawracająca lub oporna na leczenie | tak |

[^] okres utrzymywania się stabilnej choroby bez leczenia;

^{*} okres utrzymywania się stabilnej choroby podczas leczenia.

W przebiegu CIDP może dochodzić do nawrotów choroby, pogorszenia objawów oraz stabilizacji schorzenia. Definicje poszczególnych stanów oparte są w głównej mierze na ocenie przeprowadzonej przy użyciu skal analizujących niepełnosprawność chorych oraz zaburzenia funkcjonowania. W publikacji *Ritter et al.* stan stabilny definiowano jako utrzymywanie się stałej sumy punktów w skali INCAT i MRC przez ponad 6 miesięcy leczenia (*Ritter 2015*). W badaniu *Van Schaik 2016* tylko pacjenci, u których zaobserwowano poprawę w zakresie skali INCAT (w stosunku do wyniku wyjściowego) oraz którzy utrzymali stabilny poziom INCAT w ciągu 7 i 10 tygodni, określano mianem stabilnych, kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego (*van Schaik 2016*). Z kolei w badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo dwóchIVIg wśród pacjentów w stabilnej postaci CIDP, stan ten zdefiniowano w odniesieniu do wymaganej dawki immunoglobuliny. Postać stabilna choroby dotyczyła pacjentów, którzy wymagali 25% całkowitej dawki Ig przez przynajmniej 8 tygodni (*Kuitwaard 2010*).

Wg autorów badania *Kuitwaard 2010* postać aktywna CIDP dotyczy pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 2 punkty w skali ODSS oraz ≤ 4 w skali MRC w zakresie przynajmniej jednego mięśnia (*Kuitwaard 2010*).

10.1.4 Ocena jakości życia

10.1.4.1 Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D stanowi proste narzędzie służące do oceny stanu zdrowia, uwzględniające dwie składowe: 0-100 mm skalę VAS (z ang. *Visual Analog Scale*) oceniającą ogólny stan zdrowia w dniu oceny oraz 5 pytań mających na celu ocenę pięciu domen życia (*van Schaik 2016*). Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących

na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie. Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobraźalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

10.1.4.2 Skala TSQM

Skala TSQM (wersja 1.4) składa się z 14 elementów, które mają na celu ogólną ocenę zadowolenia z leczenia. Punktacja w powyższej skali zawiera się w przedziale od 0 (niskie zadowolenie z terapii) do 100 (wysokie zadowolenie z terapii) (*van Schaik 2016*). Kwestionariusz zawiera pytania oceniające:

- satysfakcję dotyczącą działania danej terapii w zapobieganiu i leczeniu schorzenia;
- satysfakcję dotyczącą sposobu w jaki dana terapia niweluje objawy choroby;
- satysfakcję dotyczącą czasu jaki upływa, aż dana terapia zacznie działać;
- obecność jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- uciążliwość obecnych zdarzeń niepożądanych terapii;
- stopień w jakim zdarzenia niepożądane terapii wpływają na zdrowie fizyczne i możliwość funkcjonowania;
- stopień w jakim zdarzenia niepożądane terapii wpływają na zdrowie psychiczne;
- stopień w jakim zdarzenia niepożądane wpływają na ogólną satysfakcję z terapii;
- poziom trudności stosowania terapii w konkretnej formie;
- poziom trudności w planowaniu kiedy zastosować leczenie;
- wygody stosowania terapii zgodnie z zaleceniami;
- ogólnego przekonania pacjenta, że ta terapia jest korzystna dla niego;
- przekonania pacjenta, że zalety terapii przewyższają jej wady;
- ogólnej satysfakcji z terapii, po uwzględnieniu powyższych punktów (*Atkinson 2004*).

10.1.4.3 Kwestionariusz WPAI-GH

Kwestionariusz WPAI-GH został opracowany w celu oceny stanu zdrowia oraz ciężkości objawów na produktywność w pracy i regularną aktywność chorego. Wyższa punktacja w powyższej skali wskazuje na

większe upośledzenie i obniżoną produktywność (*van Schaik 2016*). Skala WPA1-GH to kwestionariusz składający się z 6 pytań uwzględniających wpływ choroby/stanu zdrowia na nieobecność w pracy, obniżenie wydajności oraz wpływu na aktywność poza godzinami pracy (*Hermanowski 2013*). Kwestionariusz uwzględnia pytania o aktualne posiadanie zatrudnienie oraz sprecyzowane pytania o konkretne sytuacje, które pojawiły się w ciągu ostatnich 7 dni pracy:

- liczba godzin opuszczonych w pracy w związku z problemami zdrowotnymi;
- liczba godzin opuszczonych w pracy z innych powodów;
- liczba godzin przepracowanych w ciągu ostatnich 7 dni;
- ocena (w skali 0-10, gdzie 0 „problemy zdrowotne nie miały wpływu na pracę”, a 10 „problemy zdrowotne całkowicie uniemożliwiły pracę”) wpływu problemów zdrowotnych na wydajność w trakcie wykonywania pracy;
- ocena (w skali 0-10, gdzie 0 „problemy zdrowotne nie miały wpływu na codzienne czynności”, a 10 „problemy zdrowotne całkowicie uniemożliwiły wykonywanie czynności codziennych”) wpływu problemów zdrowotnych na zdolność wykonywania codziennych czynności, poza pracą zarobkową (*Reilly 2004*).

10.1.4.4 Skala IN-QoL

Skala IN-QoL (z ang. *Inflammatory neuropathies quality of life*) powstała na podstawie sześciu powszechnie używanych kwestionariuszy do określenia jakości życia. Kwestionariusz składa się z 45 pytań podzielonych na 10 sekcji. W ocenie uwzględnia się obecność: osłabienia, miotonii, zmęczenia, dolegliwości bólowych. Kolejna część skali ocenia wpływ choroby na poszczególne aspekty życia codziennego: aktywność, niezależność, funkcja społeczna, emocjonalna oraz negatywny obraz własnego ciała. Całkowity wynik skali przedstawia się w postaci odsetka, przy czym wyższe wartości wskazują na gorszą jakość życia (*Vincent 2007, Draak 2017, Kacar 2018*).

10.1.4.5 Skala LQI

Skala LQI (z ang. *Life Quality Index*) dotyczy jakości życia i składa się z 15 pozycji oceniających wrażenie pacjenta dotyczące wpływu terapii immunoglobulinami na codzienne aktywności. Wyróżniono cztery podskale dotyczące: wpływu terapii na życie pacjenta, trudności związanych z terapią, planu terapii oraz kosztów terapii. Wyższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta (*Cocito 2014, Nicolay 2006*).

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.2 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 38. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

| Organizacja, rok (źródło) | Konflikt interesów | Źródło finansowania | klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych |
|---|---|--|--|
| <i>American Society of Apheresis</i> , 2023 (ASFA 2023) | Nie podano informacji na temat potencjalnego konfliktu interesów. | Nie podano informacji na temat źródeł finansowania publikacji. | <p>Stopień rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1A – silna rekomendacja, zalecenie może być zastosowane u większości pacjentów bez zastrzeżeń, rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości: RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych • 1B – silna rekomendacja, zalecenie może być zastosowane u większości pacjentów bez zastrzeżeń, rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości: RCT z istotnymi ograniczeniami (nie-spójne wyniki, błędna metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych • 1C – silna rekomendacja, zalecenie może zostać zmienione, gdy dowody o wyższej jakości będą dostępne, rekomendacja oparta na dowodach niskiej lub bardzo niskiej jakości: badania obserwacyjne lub serie przypadków • 2A – słaba rekomendacja, zalecenie może zostać zmienione w zależności od okoliczności lub cech indywidualnych lub socjalnych pacjenta, rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych • 2B – słaba rekomendacja, zalecenie może zostać zmienione w zależności od okoliczności lub cech indywidualnych lub socjalnych pacjenta, rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości: RCT z istotnymi ograniczeniami (nie-spójne wyniki, błędna metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych • 2C – bardzo słaba rekomendacja, inne zalecenia mogą być stosowane na równi, rekomendacja oparta na dowodach niskiej lub bardzo niskiej jakości: badania obserwacyjne lub serie przypadków <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I – choroby, dla których interwencja jest akceptowana jako leczenie pierwszej linii stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi formami terapii • II – choroby, dla których interwencja jest stosowana jako leczenie drugiej linii, samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi formami terapii • III – choroby, dla których nie ustalono optymalnej roli interwencji w terapii, decyzje powinny być podejmowane indywidualnie dla każdego pacjenta |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSC1g)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Organizacja, rok (źródło) | Konflikt interesów | Źródło finansowania | klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych |
|---|---|--|--|
| American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, 2023 (AANEM 2023) | Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów. | Nie podano informacji na temat źródeł finansowania publikacji. | <ul style="list-style-type: none"> • IV – choroby, dla których dostępne dowody wskazują lub sugerują brak skuteczności lub szkodliwość interwencji. W razie stosowania interwencji należy uzyskać zgodę Komisji Etycznej. <p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasa I – niskie ryzyko błędu: badania RCT z potrójnym zaślepieniem w reprezentatywnej populacji, spełniające następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a. Utajenie alokacji b. ≤ 2 wyróżnionych pierwszorzędowych punktów końcowych c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane d. prawidłowo przedstawione odsetki pacjentów utraconych z obserwacji oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (<i>crossover</i>) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego e. dla badań równoważności lub <i>non-inferiority</i>: jednoznaczne określenie istotnej klinicznie różnicy pozwalającej na wykluczenie równoważności lub <i>non-inferiority</i>, zastosowane w badaniu leczenie standardowe musi być w wystarczającym stopniu podobne do leczenia stosowanego w poprzednich badaniach, ustalających skuteczność leczenia standardowego, kryteria selekcji oraz punkty końcowe leczenia są porównywalne z odpowiadającymi kryteriami i punktami w poprzednich badaniach, w których ustalono skuteczność leczenia standardowego, interpretacja wyników badania jest przeprowadzona zgodnie z podejściem <i>per-protocol</i>, uwzględniając pacjentów utraconych z obserwacji oraz tych, którzy przeszli do drugiego ramienia badania, dla badań <i>crossover</i> wymagano analizy efektów przejścia do drugiej grupy • Klasa II – umiarkowane ryzyko błędu: badania RCT, nie spełniające 1-2 wymienionych powyżej kryteriów a-e, badania kohortowe przeprowadzone z dopasowaniem analizowanych grup chorych pod względem charakterystyk wyjściowych, spełniające wymienione powyżej kryteria b-e, randomizowane badania <i>crossover</i>, w których nie spełniono 1 z następujących kryteriów: opisanie efektu przeniesienia, podanie charakterystyk wyjściowych analizowanych grup; ponadto badania musiały spełniać następujące wymagania: charakterystyki wyjściowe były zbalansowane pomiędzy grupami lub zastosowano odpowiednie metody statystyczne dopasowujące analizowane grupy pod względem występujących różnic, ocena punktów końcowych z zaślepieniem lub obiektywna • Klasa III – umiarkowanie wysokie ryzyko błędu, pozostałe badania kontrolne, badania <i>crossover</i>, w których nie spełniono obu następujących kryteriów: opisanie efektu przeniesienia, podanie charakterystyk wyjściowych analizowanych grup; ponadto badania musiały spełniać następujące wymagania: opis różnic w istotnych czynnikach zakłócających pomiędzy grupami, które mogą wpływać na wyniki, ocena punktów końcowych wykonana przez osobę, która nie jest członkiem personelu leczniczego |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSC1g)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Organizacja, rok (źródło) | Konflikt interesów | Źródło finansowania | klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych |
|---|---|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Klasa IV – bardzo wysokie ryzyko błędu, badania niespełniające kryteriów dla klas I, II i III |
| rekomendacje francuskich ekspertów, 2023 (<i>Cintas 2023</i>) | Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów. | Przedstawiono źródła finansowania publikacji | W niniejszych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono opisu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji. |
| rekomendacje francuskich ekspertów, 2022 (<i>Fargeot 2022</i>) | Zadeklarowano brak konfliktów interesów | Nie podano informacji o źródłach finansowania publikacji. | W niniejszych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono opisu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji. |
| <i>European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society, 2021 (van den Bergh 2021)</i> | Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów. | Przedstawiono źródła finansowania publikacji | <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> silna rekomendacja – rekomendacja oparta na dowodach (wg GRADE), wg autorów prawie wszystkie poinformowane osoby postąpiłyby w zalecany sposób słaba rekomendacja – rekomendacja oparta na dowodach (wg GRADE), wg autorów większość poinformowanych osób postąpiłaby w zalecany sposób, jednak pewna część osób najprawdopodobniej postąpiłaby w inny sposób, ponieważ zalecenie odnosi się tylko do pewnej podgrupy pacjentów lub rekomendację oparto na dowodach niskiej jakości lub stosunek korzyści do ryzyka ocenianej interwencji może nie być korzystny u wszystkich pacjentów dobra praktyka kliniczna (GPP, z ang. <i>Good Practice Point</i>) – zalecenie oparte na konsensusie autorów |
| wytyczne kanadyjskie, 2021 (<i>NAC 2021, IHE 2022, ORBCON 2018, ABUS 2021, IH 2020</i>) | Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów. | Nie przedstawiono źródeł finansowania publikacji. | <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane postępowanie – autorzy zaakceptowali oryginalną rekomendację, w której przedstawiono zalecany kierunek działania lub opisano je jako „skuteczne” lub autorzy uzupełnili istniejące zalecenia, lub sformułowali nową rekomendacją zalecającą określone działanie po osiągnięciu konsensusu, opartego o dodatkowe dowody lub nie brak zalecanego postępowania – autorzy zaakceptowali oryginalną rekomendację, w której nie przedstawiono zalecanego kierunku działania lub podano, że „brak dowodów”, „niewystarczające lub niejednoznaczne dowody” lub „brak dobrych dowodów” wspierających określone działanie lub autorzy po osiągnięciu konsensusu, opartego o dodatkowe dowody lub nie uzupełnili istniejące zalecenia, lub sformułowali nową rekomendacją oznaczającą, że dopuszcza się próbę określonego działania („niewystarczające dowody” za ‘lub’ przeciwko’ stosowaniem IVlg. Można rozważyć zastosowanie IVlg ...”) lub postępowanie jest w większości niewskazane („niewystarczające dowody, nie pozwalające rekomendować stosowanie IVlg. IVlg można zastosować jedynie...”) postępowanie niewskazane – autorzy zaakceptowali oryginalną rekomendację, w której odrzucano dane postępowanie lub opisano je jako „nieskuteczne” lub „dowody nie wspierają jego |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Organizacja, rok (źródło) | Konflikt interesów | Źródło finansowania | klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych |
|---------------------------|--------------------|---------------------|---|
| | | | stosowania”, lub autorzy uzupełnili istniejące zalecenia, lub sformułowali nową rekomendacją odradzającą określone działanie po osiągnięciu konsensusu, opartego o dodatkowe dowody lub nie (IHE 2022). |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.3 Opis komparatora – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Hizentra z dnia 15.09.2023 r. (*ChPL Hizentra 2023*).

Tabela 39. Opis komparatora - Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna).

| Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) | |
|---|---|
| Zagadnienia rejestracyjne | <p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Niemcy</p> <p>Fiolki</p> <p>EU/1/11/687/001 EU/1/11/687/002 EU/1/11/687/003 EU/1/11/687/004 EU/1/11/687/005 EU/1/11/687/006 EU/1/11/687/010 EU/1/11/687/011 EU/1/11/687/012 EU/1/11/687/013 EU/1/11/687/014</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Ampułko-strzykawki</p> <p>EU/1/11/687/015 EU/1/11/687/016 EU/1/11/687/017</p> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)

| | |
|---|--|
| <p>Daty</p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> | <p>EU/1/11/687/018</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011 r.</p> <p>Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016 r.</p> <p>z dnia 15.09.2023 r.</p> |
| <p>Grupa farmakoterapeutyczna</p> <p>Kod ATC</p> | <p>Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania pozanaczyniowego</p> <p>J06BA01</p> |
| <p>Dostępne preparaty</p> | <p>Hizentra 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych</p> <p>Hizentra 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w ampułko–strzykawce</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Jej rozkład podklas immunoglobuliny G jest zbliżony do tego występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>W przypadku niedoboru odporności odpowiednie dawki produktu leczniczego Hizentra mogą przywracać nieprawidłowo małe stężenia immunoglobuliny G do prawidłowego poziomu i tym samym pomagać w zwalczaniu zakażeń. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulacyjne.</p> |
| <p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p> | <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Hizentra ustalono u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Produkt Hizentra oceniano u 54 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z PID w wieku od 2 do <12 lat oraz u 45 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do <18lat. Nie było różnic w profilach farmakokinetycznych, bezpieczeństwa oraz skuteczności w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Dla osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy nie były konieczne specyficzne dawki dla dzieci i młodzieży. Nie obserwowano różnic we właściwościach farmakodynamicznych w badaniu z udziałem pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z PID. Produktu leczniczego Hizentra nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów z CIDP w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)

Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy pacjentami z CIDP w wieku >65 lat a pacjentami z CIDP w wieku 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych pacjentów z CIDP, 61 osób w wieku >65 lat było leczonych produktem leczniczym Hizentra. Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy pacjentami z CIDP w wieku >65 lat a pacjentami z CIDP w wieku 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych pacjentów z CIDP, 61 osób w wieku >65 lat było leczonych produktem leczniczym Hizentra.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego Hizentra maksymalne stężenia w osoczu osiągnęto po około 2 dniach.

Eliminacja

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

CIDP

W badaniu PATH, pacjenci (n=172) osiągnęli utrzymujące się przez okres 24 tygodni minimalne stężenie podczas otrzymywania odpowiednio dawki 0,2 g/kg mc. na tydzień i 0,4 g/kg mc. na tydzień. Średnie (SD) stężenie IgG po 24 tygodniach leczenia produktem Hizentra w grupie otrzymującej dawkę 0,4 g/kg mc. wynosiło 20,6 (3,24) g/l i 15,4 (3,06) g/l w grupie otrzymującej dawkę 0,2 g/kg mc. Symulacje z zastosowaniem modeli populacyjno-farmakokinetycznych w badaniu PATH sugerują, że porównywalna ekspozycja na IgG (C_{max} , $AUC_{0-14 \text{ dni}}$, C_{min} , 14 dni) jest osiągnięta w przypadku gdy podwójna dawka tygodniowa produktu Hizentra jest podawana co 2 tygodnie u pacjentów z CIDP. Symulacje te ponadto sugerują, że porównywalna ekspozycja na IgG jest odpowiednio osiągnięta, gdy tygodniowa dawka podtrzymująca produktu Hizentra jest podzielona na kilka, częściej stosowanych dawek (2 do 7 razy w tygodniu) w populacji pacjentów z CIDP.

Dzieci i młodzież

Produktu Hizentra nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z CIDP, którzy byli w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami w wieku >65 lat a pacjentami w wieku 18 do 65 lat.

Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- Pierwotnych zespołów niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał
- Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których profilaktyka antybiotykowa okazała się nieskuteczna lub jest przeciwwskazana.
- Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM).
- Hipogammaglobulinemii u pacjentów z przed i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

Wskazanie

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)

Dawkowanie i sposób podawania

- Produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania. Terapię należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności/CIDP z zastosowaniem immunoglobuliny podskórnej (SCIg).

Dawkowanie

Dorośli i dzieci (0-18 lat)

Terapia zastępcza

Ten produkt leczniczy należy podawać podskórnie.

W terapii zastępczej dawka może wymagać indywidualnego ustalenia dla każdego pacjenta zależnie od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej oraz minimalnych stężeń IgG w surowicy krwi. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.

Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalny poziom IgG (mierzony przed kolejną infuzją) co najmniej 5 do 6 g/l i prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w surowicy w przedziale referencyjnym dla danego wieku. Konieczne może być podanie dawki nasycającej co najmniej od 0,2 do 0,5 g/kg (od 1,0 do 2,5 ml/kg) masy ciała. Może to wymagać podzielenia jej na kilka dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężeń IgG podaje się dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu od 0,4 do 0,8 g/kg (od 2,0 do 4,0 ml/kg) masy ciała. Każda pojedyncza dawka może wymagać wstrzyknięcia w różne okolice ciała.

Wartości stężenia minimalnego należy mierzyć i oceniać w zależności od odpowiedzi klinicznej organizmu pacjenta. W zależności od odpowiedzi klinicznej (np. częstości występowania zakażeń) można wziąć pod uwagę możliwość zmiany dawki i (lub) odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami w celu uzyskania większych stężeń minimalnych.

Leczenie immunomodulacyjne u pacjentów z CIDP

Leczenie produktem Hizentra rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień, podawana w 1 lub 2 sesjach przez 1 lub 2 kolejne dni. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIG (obliczaną jako dawka tygodniowa).

Przykład: dawka IVIG 1g/kg mc. podawana co 3 tygodnie może być zamieniona na dawkę 0,33 g/kg mc. produktu Hizentra podawaną raz na tydzień. Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą ilość razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa produktu Hizentra powinna być podwojona. Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień. Leczenie podtrzymujące produktem Hizentra nie było badane przez okres dłuższy niż 18 miesięcy. Indywidualny czas trwania jakiegokolwiek leczenia dłuższego niż 18 miesięcy powinien być oparty o odpowiedź pacjenta i wykazaną potrzebę kontynuowania leczenia. Skuteczność produktu Hizentra była przedstawiona w porównaniu z placebo po zmianie z podawania immunoglobuliny dożyłnej (IVIG). Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Hizentra w porównaniu do IVIG nie są dostępne.

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCiG)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie we wszystkich wskazaniach jest zależne od masy ciała i dostosowywane do wyniku klinicznego we wskazaniach terapii zastępczej. Produkt leczniczy Hizentra oceniano u 54 pacjentów z PID w wieku od 2 do <12 lat oraz u 45 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat. Do osiągnięcia pożądanych stężeń IgG w surowicy krwi nie było konieczne dostosowanie dawki specjalnie dla dzieci i młodzieży. Produkt Hizentra nie był oceniany w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z CIDP.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ dawkę ustala się w zależności od masy ciała i dostosowuje do odpowiedzi klinicznej w wymienionych wyżej schorzeniach, nie uznaje się potrzeby różnicowania dawek u osób w podeszłym wieku w stosunku do dawkowania u pacjentów w wieku od 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Hizentra oceniano u 9 pacjentów z PID w wieku >65 lat i nie było konieczne dostosowywanie dawki w celu uzyskania pożądanych stężeń IgG w surowicy. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Hizentra oceniano u 61 pacjentów z CIDP w wieku >65 lat i nie było konieczne dostosowywanie dawki w celu uzyskania pożądanego wyniku klinicznego.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Leczenie domowe:

Infuzję podskórną w leczeniu domowym powinien rozpoczynać i monitorować wykwalifikowany personel medyczny doświadczony w prowadzeniu pacjentów leczonych w domu. Powinien być stosowany odpowiedni zestaw infuzyjny do podawania podskórnego immunoglobulin. Pacjent lub jego opiekun musi zostać przeszkolony w stosowaniu zestawów do infuzji, prowadzeniu dziennika leczenia, rozpoznawaniu ciężkich działań niepożądanych i postępowaniu w razie ich wystąpienia. Produkt leczniczy Hizentra można wstrzykiwać w takie miejsca jak brzuch, udo, ramię i (lub) bok biodra.

Szybkość infuzji

Zalecana początkowa szybkość infuzji zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta i nie powinna przekraczać 20 ml/godzinę/miejsce. W razie dobrego tolerowania infuzji jej szybkość można stopniowo zwiększać do 35 ml/godzinę/miejsce dla kolejnych dwóch infuzji. Następnie szybkość infuzji można dalej zwiększać w zależności od tolerancji pacjenta. Można stosować jednocześnie więcej niż jeden zestaw do infuzji. Ilość produktu podawanego w konkretne miejsce może się różnić. U noworodków i dzieci miejsce infuzji powinno być zmieniane po każdych 5-15 ml. U osób dorosłych mogą być podawane dawki do 50 ml/miejsce wstrzyknięcia. Nie ma ograniczeń co do liczby miejsc infuzji. Miejsca infuzji powinny być od siebie oddalone co najmniej o 5 cm.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z hiperprolinemią typu I lub II.

Produktu leczniczego Hizentra nie wolno podawać donaczyniowo.

Przeciwwskazania

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)

| | |
|---|--|
| <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> | <p>Produkt leczniczy Hizentra można podawać wyłącznie podskórnie. W razie przypadkowego podania produktu leczniczego Hizentra do naczynia krwionośnego pacjenta może wystąpić wstrząs.</p> <p>Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. W czasie wykonywania infuzji należy cały czas dokładnie monitorować pacjenta i uważnie obserwować pod kątem jakichkolwiek działań niepożądanych. Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów, którzy przyjmują normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy, lub w rzadkich sytuacjach, kiedy zmienia się ten produkt na inny lub leczenie przerwano na dłużej niż osiem tygodni. Potencjalnych powikłań można często uniknąć, upewniając się, że pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką, wstrzykując im początkowo produkt leczniczy z małą szybkością; – są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu stosowania infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji oraz w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio normalną immunoglobuliną ludzką, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt lub w razie dłuższego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów ewentualnych działań niepożądanych. <p>Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego. Podejrzenie reakcji alergicznych lub anafilaktycznych wymaga natychmiastowego przerwania iniekcji. W razie wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie medyczne.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Rzeczywiste reakcje alergiczne występują rzadko. Mogą one występować w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA, których należy leczyć szczególnie ostrożnie. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko IgA, dla których leczenie podskórne produktami IgG pozostaje jedyną możliwością, powinni zmienić leczenie na leczenie produktem leczniczym Hizentra tylko pod ścisłym nadzorem medycznym. W rzadkich sytuacjach normalna immunoglobulina ludzka może wywoływać spadek ciśnienia krwi połączony z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio dobrze tolerowali leczenie normalną immunoglobuliną ludzką.</p> <p><u>Powikłania zakrzepowo-zatorowe</u></p> <p>Ze stosowaniem immunoglobulin związane było występowanie tętnicznych i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Należy zachować ostrożność u pacjentów z obecnymi wcześniej czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i incydenty zakrzepowe lub choroba naczyń w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub wrodzoną nadkrzepliwością, pacjenci unieruchomieni przez dłuższy czas, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami, które zwiększają lepkość krwi). Pacjentów należy poinformować, o pierwszych objawach incydentów zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe, ubytkowe objawy neurologiczne i ból w klatce piersiowej oraz należy im zalecić natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w razie wystąpienia objawów. Przed otrzymaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni.</p> <p><u>Zespół jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. Aseptic Meningitis Syndrome, AMS)</u></p> <p>Po dożylnym lub podskórnym podaniu immunoglobulin opisywano występowanie AMS. Zespół zwykle rozpoczyna się kilka godzin do 2 dni po leczeniu immunoglobulinami. AMS charakteryzują następujące przedmiotowe i podmiotowe objawy: silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. U pacjentów z objawami AMS należy przeprowadzić pełne badanie neurologiczne, w tym badania</p> |
|---|--|

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka produktu leczniczego – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna)

płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przerwanie leczenia immunoglobulinami może doprowadzić do ustąpienia AMS w ciągu kilku dni bez żadnych następstw. ↓

Informacje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom wynikającym z użycia produktu medycznego przygotowanego z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek krwi i całych pul osocza pod kątem specyficznych markerów zakażenia oraz wdrożenie skutecznych kroków produkcyjnych mających na celu inaktywację lub usunięcie wirusów. Pomimo tego, podczas podawania produktów medycznych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów. Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B19. Doświadczenie kliniczne potwierdza brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem immunoglobulin. Ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom. Zdecydowanie zaleca się, aby każdorazowo podając pacjentowi produkt leczniczy Hizentra odnotowywać nazwę i numer serii w celu powiązania pacjenta z daną serią tego produktu.

Zaburzenia wyników testów serologicznych

Po infuzji immunoglobuliny, przejściowe zwiększenie liczby różnych biernie przenoszonych przeciwciał do krwi pacjenta może spowodować mylące pozytywne wyniki w badaniach serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład testu antyglobulinowego (test Coombsa).

Zawartość sodu

Hizentra praktycznie nie zawiera sodu.

Dzieci i młodzież

Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą osób w podeszłym wieku.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

Terapię należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności/CIDP z zastosowaniem immunoglobuliny podskórnej (SCIG).

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIG)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Hizentra jest refundowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.17, B.62 i B.67. Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 10.8.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.4 Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Privigen z dnia 10.10.2022 r. (*ChPL Privigen 2022*).

Tabela 40. Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna).

| Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|---|--|
| Zagadnienia rejestracyjne | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Niemcy |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/08/446/001 EU/1/08/446/002 EU/1/08/446/003 EU/1/08/446/004 EU/1/08/446/005 EU/1/08/446/006 EU/1/08/446/007 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2008 r. Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 28 listopad 2017 |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 10.10.2022 r. |
| Grupa farmakoterapeutyczna | Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego |
| Kod ATC | J06BA02 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|----------|---|--|-------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------|--|------------------------|------------------|------------------|
| Dostępne preparaty | Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji | | | | | | | | | | | | | | |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | <p>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo, że obejmuje działanie immunomodulujące. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Privigen były oceniane w 6 prospektywnych otwartych badaniach wielośrodkowych prowadzonych na jednej grupie pacjentów w Europie (badania dotyczące ITP, PID i CIDP) oraz USA (badanie dotyczące PID).</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><i>Wchłanianie</i></p> <p>Immunoglobulina ludzka normalna po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i całkowitą biodostępnością w układzie krążenia biorcy.</p> <p><i>Dystrybucja</i></p> <p>Ulega względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem, a płynem pozanaczyniowy; stan równowagi pomiędzy kompartmentem naczyniowym i pozanaczyniowym osiągnięty jest po upływie około 3-5 dni.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen zostały określone w badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z PID. Farmakokinetykę oceniano u dwudziestu pięciu pacjentów w wieku 13-69 lat. W badaniu tym średni okres półtrwania wynosił 36,6 dnia u pacjentów z PID. U trzynastu pacjentów z PID w wieku od 3 do 65 lat przeprowadzono dodatkowe badanie kliniczne. W badaniu tym średni okres półtrwania produktu leczniczego Privigen wynosił 31,1 dnia. W tabeli poniżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen u pacjentów z PID.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres)</th> <th>Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{maks} (maksymalne, g/l)</td> <td>23,4 (10,4-34,6)</td> <td>26,3 (20,9-32,9)</td> </tr> <tr> <td>C_{min} (minimalne, g/l)</td> <td>10,2 (5,8-14,7)</td> <td>12,3 (10,4-18,8) (harmonogram 3-tygodniowy) 9,4 (7,3-13,2) (harmonogram 4-tygodniowy)</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (dni)</td> <td>36,6 (20,6–96,6)</td> <td>31,1 (14,6-43,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>C_{maks}, maksymalne stężenie w surowicy; C_{min}, minimalne stężenie w surowicy; t_{1/2}, okres półtrwania w fazie eliminacji.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> | | | Parametr | Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres) | Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres) | C _{maks} (maksymalne, g/l) | 23,4 (10,4-34,6) | 26,3 (20,9-32,9) | C _{min} (minimalne, g/l) | 10,2 (5,8-14,7) | 12,3 (10,4-18,8) (harmonogram 3-tygodniowy) 9,4 (7,3-13,2) (harmonogram 4-tygodniowy) | T _{1/2} (dni) | 36,6 (20,6–96,6) | 31,1 (14,6-43,6) |
| | Parametr | Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres) | Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres) | | | | | | | | | | | | |
| C _{maks} (maksymalne, g/l) | 23,4 (10,4-34,6) | 26,3 (20,9-32,9) | | | | | | | | | | | | | |
| C _{min} (minimalne, g/l) | 10,2 (5,8-14,7) | 12,3 (10,4-18,8) (harmonogram 3-tygodniowy) 9,4 (7,3-13,2) (harmonogram 4-tygodniowy) | | | | | | | | | | | | | |
| T _{1/2} (dni) | 36,6 (20,6–96,6) | 31,1 (14,6-43,6) | | | | | | | | | | | | | |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|---|---|
| | Nie zaobserwowano różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy objętymi badaniami pacjentami dorosłymi i dziećmi z PID. Brak jest danych na temat właściwości farmakokinetycznych u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z CIDP. |
| Wskazanie | <p><u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał • Wtórny niedobór odporności (SID) u pacjentów cierpiących z powodu ciężkich lub nawracających infekcji, nieskutecznego leczenia przeciwbakteryjnego i zarówno potwierdzonej nieskuteczności przeciwciał specyficznych (PSAF)* lub poziomem IgG w surowicy < 4g/l <p>PSAF = nieskuteczność wytworzenia co najmniej 2-krotnego wzrostu poziomu przeciwciał IgG przeciwko antygenowi polisacharydowej i polipeptydowej szczepionki przeciwko pneumokokom.</p> <p><u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi. • Zespół Guillaina-Barrégo. • Choroba Kawasaki. • Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) |
| Dawkowanie i sposób podawania | <p>Dawkowanie</p> <p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego. W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.</p> <p><u>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 kolejnych dni. Następnie podaje się dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0- 18 lat) nie różni od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Do podawania dożylnego. Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona maksymalnie do 4,8</p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|---|--|
| | ml/kg mc./godz. U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./godz. Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%). |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Pacjenci z hiperprolinemią typu I i II. |
| Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | <p>Występowanie pewnych ciężkich działań niepożądanych może być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie w celu wykrycia jakichkolwiek objawów niepożądanych podczas infuzji.</p> <p>Pewnie działania niepożądane mogą występować częściej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku dużej szybkości infuzji, • u pacjentów z hipogammaglobulinemią lub agamaglobulinemią, z niedoborem IgA lub bez niedoboru IgA, • u pacjentów otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu z immunoglobuliną ludzką normalną na inny lub po dłuższej przerwie od czasu poprzedniej infuzji. <p>Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie wykazują nadwrażliwości na immunoglobulinę ludzką normalną, podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,3 ml/kg mc./godz.), • są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji i w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt Ig iv., lub w razie dużego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego. <p>W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać ją. Wymagane leczenie zależy od natury i ciężkości danego działania niepożądanego. W przypadku wstrząsu, należy wdrożyć standardowe przeciwwstrząsowe postępowanie lecznicze.</p> <p>U wszystkich pacjentów dożylne podanie Ig wymaga</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem dożylnej infuzji Ig • monitorowania diurezy • monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy • unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych. <p>W przypadku pacjentów z cukrzycą i wymagających rozcieńczenia produktu leczniczego Privigen w celu uzyskania mniejszych stężeń, należy zwrócić uwagę na obecność glukozy w zalecanym roztworze do rozcieńczenia.</p> <p><i>Nadwrażliwość</i></p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna)

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one wystąpić u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Dożylnie podawanie Ig nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA jest jedyną niepokojącą nieprawidłowością. W rzadkich przypadkach, immunoglobulina ludzka normalna powoduje spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilakoidalną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkt zawierający immunoglobulinę do podawania dożylnego może zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i wspomagać in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, dając dodatni odczyn antyglobulinowy (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach powodując hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może być skutkiem dożylnego podawania immunoglobuliny w związku ze wzmożoną sekwestracją krwinek czerwonych. Zgłaszano pojedyncze przypadki zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek w związku z hemolizą, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub zgonu. Następujące czynniki ryzyka są związane z powstawaniem hemolizy: duże dawki podawane zarówno w postaci dawki jednorazowej jak i podzielenie jej na kilka dni; grupa krwi inna niż 0; stan zapalny. Ponieważ zdarzenie to często zgłaszano u pacjentów z grupą krwi inna niż 0, którzy otrzymują duże dawki produktu leczniczego ze wskazań innych niż PID, zaleca się zachowanie zwiększonej ostrożności. W rzadkich wypadkach zgłaszano hemolizę u pacjentów otrzymujących terapię zastępczą PID. Osoby otrzymujące dożylnie immunoglobulinę należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy. Jeżeli podczas lub po infuzji dożylny Ig rozwiną się objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe hemolizy, lekarz prowadzący powinien rozważyć przerwanie leczenia infuzjami dożylnymi Ig

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

Odnotowano występowanie zespołu zapalenia opon mózgowych w związku z dożylnym leczeniem Ig. Przerwanie leczenia Ig powodowało remisję AMS w przeciągu kilku dni bez następstw. AMS zazwyczaj rozpoczyna się w przeciągu od kilku godzin do 2 dni od dożylnego podania Ig. Wyniki testów płynu mózgowo-rdzeniowego są często dodatnie z pleocytozą do kilku tysięcy komórek na mm³, przeważnie z serii granulocytów i zwiększonym stężeniem białka do kilkuset mg/dl. Częstsze występowanie AMS może być związane z leczeniem dużą dawką dożylny Ig. (2 g/kg).

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy dożylnym podawaniem Ig i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy (w tym udar mózgu), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, przypuszcza się, że ich występowanie jest związane ze względnym zwiększeniem lepkości krwi wskutek dużej podaży immunoglobulin u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność zlecając i podając infuzje Ig iv. pacjentom z nadwagą i pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub dziedziczną skłonnością do zakrzepicy, pacjenci po długotrwałych okresach unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią i pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi). W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych, dożylnie immunoglobuliny należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

Ostra niewydolność nerek

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących dożylnie Ig. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania dożylny Ig. Wspomniane

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna)

doniesienia dotyczące zaburzenia czynności lub ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu zarejestrowanych produktów Ig iv., zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharozę, glukozę i maltozę, jednakże nieproporcjonalnie dużą liczbę wśród nich stanowiły produkty zawierające sacharozę pełniącą rolę stabilizatora. U pacjentów z grup ryzyka można rozważyć zastosowanie produktów Ig iv. niezawierających sacharozy. Privigen nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy. W przypadku pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, produkty Ig iv. powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w najmniejszej stosowanej dawce. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. *transfusion related acute lung injury*- TRALI). Po leczeniu dożylnymi Ig, w tym produktem Privigen, bardzo rzadko może wystąpić niekardiogeny obrzęk płuc. TRALI charakteryzuje się ciężką niewydolnością oddechową, obrzękiem płuc, hipoksemią, prawidłową pracą lewej komory serca i gorączką. Objawy zwykle pojawiają się 1 do 6 godzin po otrzymaniu leku. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. TRALI można leczyć z zastosowaniem tlenoterapii z odpowiednim wspomaganie oddechu.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Przemijające zwiększenie zawartości różnorodnych, biernie przeniesionych przeciwciał w krwi pacjenta po dożylnym podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test antyglobulinowy).

Czynniki zakaźne

Privigen wytwarza się z osocza ludzkiego. Standardowe działania zapobiegające zakażeniu wynikającemu z użycia produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek i całych pul osocza w kierunku swoistych wskaźników zakażeń oraz wdrożenie etapów produkcji w celu skutecznej inaktywacji i (lub) usunięcia wirusów. Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów. Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także wirusów bezotoczkowych, jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19. Doświadczenia kliniczne potwierdzają brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem produktu immunoglobulin, ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom. Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Privigen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu.

Zawartość sodu

Privigen zasadniczo nie zawiera sodu.

Dzieci i młodzież

Dostępne są tylko ograniczone dane, jednakże oczekuje się, że te same ostrzeżenia, środki ostrożności i czynniki ryzyka dotyczą populacji dzieci i młodzieży. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano, że występujące u dzieci wskazania wymagające dużych dawek Ig iv., w szczególności choroba Kawasaki, wiążą się ze zwiększoną częstością występowania reakcji hemolitycznych, w porównaniu z innymi wskazaniami do stosowania Ig iv. u dzieci.

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności.

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Privigen jest refundowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.61 i B.67. Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 10.8.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.5 Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Flebogamma DIF z dnia 30.10.2023 r. (*ChPL Flebogamma DIF 2023*).

Tabela 41. Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna).

| Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|---|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Instituto Grifols, S.A. Can Guasc, 2- Parets del Vallès 08150 Barcelona- Hiszpania |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/07/404/001-005 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwiecień 2017 |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 30.10.2023 r. |
| Grupa farmakoterapeutyczna | Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzka immunoglobulina normalna do stosowania dożylnego |
| Kod ATC | J06BA02 |
| Dostępne preparaty | Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | Właściwości farmakodynamiczne Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko różnym czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej ludzkiej populacji. Zazwyczaj jest produkowana z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas IgG jest zbliżony do rozkładu w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu leczniczego mogą w przypadku niskiego poziomu immunoglobuliny G w osoczu przywrócić jej normalną wartość. Mechanizm działania w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został jeszcze w całości zbadany, lecz wiadomo, że obejmuje on modulację immunologiczną. |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|---|---|
| | <p>W badaniach klinicznych u pacjentów z ITP uzyskano średni znamienny wzrost, ale nadal niższy od normy poziom ilości płytek (64 000/ μ). Przeprowadzono trzy badania kliniczne produktu Flebogamma DIF. Dwa w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z pierwotnymi niedoborami immunologicznymi (jedno zarówno u dorosłych, jak i u dzieci powyżej 10 roku życia oraz drugie u dzieci w wieku od 2 do 16 lat) oraz drugie w leczeniu immunomodulacyjnym u pacjentów z idiopatyczną plamicą małopłytkową.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Po podaniu dożylnym biodostępność immunoglobuliny ludzkiej normalnej w krążeniu jest natychmiastowa i całkowita. Proces dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym przebiega relatywnie szybko doprowadzając po upływie od 3 do 5 dni do równowagi pomiędzy obszarami wewnątrz- i zewnątrznaczyniowymi. Okres półtrwania produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml wynosi ok. 30- 32 dni. Okres półtrwania może być różny u różnych pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnym niedoborem odporności. IgG oraz kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie należy spodziewać się różnic w parametrach farmakokinetycznych u dzieci w porównaniu z populacją ogólną.</p> |
| Wskazanie | <p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (2-18 lat) w:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotnych niedoborach immunologicznych, w których występują zaburzenia wytwarzania przeciwciał ▪ Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna. ▪ Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom. ▪ Hipogammaglobulinemii u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hematopoetycznego (HSCT). ▪ Nawracających zakażeń bakteryjnych we wrodzonym niedoborze odporności (AIDS). <p><u>Leczenie immunomodulujące u dorosłych, dzieci i młodzieży (2-18 lat) w:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) u pacjentów o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek. ▪ Zespole Guillain-Barré. ▪ Chorobie Kawasaki. |
| Dawkowanie i sposób podawania | <p>Dawkowanie</p> <p>Dawki i schemat dawkowania zależą od wskazań. W leczeniu substytucyjnym może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych parametrów farmakokinetycznych i efektów klinicznych. Zaleca się następujące schematy dawkowania.</p> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna)

Leczenie substytucyjne zespołów pierwotnych niedoborów odporności

Należy zastosować taki schemat dawkowania aby osiągnąć stały progowy poziom IgG (poziom przed podaniem kolejnej dawki) nie niższy niż 5- 6 g/l. Uzyskanie stanu równowagi farmakokinetycznej może wymagać od trzech do sześciu miesięcy leczenia. Zalecana do podania jednorazowa dawka początkowa powinna wynosić od 0,4- 0,8 g/kg masy ciała, a podawane dawki podtrzymujące nie powinny być mniejsze niż 0,2 g/kg w odstępach od trzech do czterech tygodni. Dawka niezbędna do uzyskania poziomu progowego 5-6 g/l wynosi od 0,2- 0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp pomiędzy dawkami w okresie stanu równowagi może wynosić od 3 do 4 tygodni. Niezbędne jest oznaczanie poziomów progowych celem dostosowania dawek w zależności od częstości występowania infekcji. W celu redukcji częstości występowania infekcji może być konieczne zwiększenie dawki i podwyższenie poziomu progowego.

Hipogammaglobulinemia w przewlekłej białaczce limfatycznej z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna; hipogammaglobulinemia z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła właściwa reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom; wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi

Zalecana dawka wynosi 0,2- 0,4 g/kg masy ciała podawana co trzy do czterech tygodni.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hematopoetycznego.

Zalecana dawka wynosi 0,2- 0,4 g/kg masy ciała podawana co trzy do czterech tygodni. Zalecany poziom progowy powinien być utrzymany na poziomie powyżej 5 g/l.

Immunologiczna plamica małopłytkowa

Stosuje się alternatywnie dwa schematy leczenia:

- w pierwszym dniu 0,8- 1 g/kg masy ciała; dawkę można w razie konieczności powtórzyć raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg masy ciała codziennie przez dwa do pięciu dni.

W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillain-Barré

0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni.

Choroba Kawasaki

Zaleca się podawanie 1,6- 2,0 g/kg masy ciała w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni lub 2,0 g/kg masy ciała w dawce jednorazowej. Pacjenci powinni jednocześnie otrzymywać kwas acetylosalicylowy.

Zalecane dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Wskazanie | Dawka | Odstępy między dawkami |
|--|--|---|
| Leczenie substytucyjne pierwotnych niedoborów odporności | Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg masy ciała Dawka następna: 0,2-0,8 g/kg masy ciała | co 3- 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5- 6 g/l |
| Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów immunologicznych | 0,2-0,4 g/kg masy ciała | co 3- 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5- 6 g/l |
| Wrodzony AIDS | 0,2-0,4 g/kg masy ciała | co 3- 4 tygodnie |
| Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po transplantacji komórek macierzystych układu hematopoetycznego | 0,2-0,4 g/kg masy ciała | co 3- 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l |
| Pierwotna immunologiczna plamica małopłytkowa | 0,8-1 g/kg masy ciała / 0,4 g/kg masy ciała na dobę | pierwszego dnia; w razie potrzeby powtórzyć dawkę w ciągu 3 dni / przez 2-5 dni |
| Zespół Guillain-Barré | 0,4 g/kg masy ciała na dobę | przez 5 dni |
| Choroba Kawasaki | 1,6-2 g/kg masy ciała lub 2,0 g/kg masy ciała | w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym lub jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym |
| <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Produkt leczniczy Flebogamma DIF 100 mg/ml jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku 0 do 2 lat. Dawkowanie u dzieci i młodzieży (2-18 lat), nie różni się od dawkowania u dorosłych we wszystkich wskazaniach polega na przeliczaniu na masę ciała i jest dostosowywane do odpowiedzi skuteczności klinicznej.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie dożylnie.</p> <p>Produkt Flebogamma DIF 100 mg/ml należy podawać w infuzji dożylniej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01 ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można zwiększyć przez następne 30 minut do 0,02 ml/kg/min. Następnie, gdy produkt jest nadal dobrze tolerowany, szybkość można zwiększyć przez kolejne 30 minut do 0,04 ml/kg/min. Przy dalszej dobrej tolerancji prędkość infuzji można zwiększać o dalsze 0,02 ml/kg/min w odstępach 30 minutowych do maksymalnie 0,08 ml/kg/min. Z dostępnych doniesień wynika, że częstość występowania działań niepożądanych spowodowanych IVIg zależy od szybkości infuzji. Z tego powodu, początkowa prędkość infuzji powinna być wolna. Następnie, jeżeli nie występują reakcje niepożądane, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać aż do uzyskania zalecanej szybkości maksymalnej. U pacjentów, u których występują działania niepożądane zaleca się zwolnienie szybkości infuzji do maksymalnej prędkości nie większej niż 0,04 ml/kg/min lub podawanie 5% roztworów IVIg</p> | | |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|---|--|
| Przeciwwskazania | <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciwko IgA</p> <p>Nietolerancja fruktozy</p> <p>U niemowląt i małych dzieci (w wieku 0 – 2 lat), u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego</p> |
| Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | <p>Sorbitol</p> <p>W każdym mililitrze tego produktu leczniczego znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy. U osób z HFI (wrodzona nietolerancja fruktozy) powyżej 2-go roku życia, może pojawić się spontaniczna niechęć do spożywania żywności zawierającej fruktozę, której może towarzyszyć wystąpienie objawów (wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, apatia, zaburzenia wzrostu i niedobór masy ciała). Z tego powodu przed podaniem Flebogamma DIF należy dokładnie zebrać historię choroby z uwzględnieniem objawów wrodzonej nietolerancji fruktozy. W przypadkach niezamierzonego podania Flebogamma DIF pacjentom z podejrzeniem nietolerancji fruktozy, należy natychmiast zatrzymać infuzję oraz przywrócić do normy glikemii i ustabilizować funkcje narządów w warunkach oddziały intensywniej terapii.</p> <p>Nie należy spodziewać się wpływu na wyniki oznaczeń poziomu glukozy we krwi.</p> <p>Niektóre działania niepożądane wywołane produktem leczniczym mogą być spowodowane szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Przez cały okres infuzji pacjent powinien być poddany dokładnej obserwacji w kierunku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych.</p> <p>Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w związku z dużą szybkością infuzji ▪ u pacjentów, którym ludzką immunoglobulinę normalną podaje się po raz pierwszy lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający ludzką immunoglobulinę normalną na inny oraz u pacjentów, u których podaje się kolejną infuzję po długiej przerwie. <p>Potencjalnych komplikacji można zwykle uniknąć zapewniając pacjentom:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wykluczenie nadwrażliwości na ludzką immunoglobulinę, podając pierwszą infuzję powoli z początkową prędkością 0,01 ml/kg masy ciała/min; ▪ uważnie obserwując pacjenta w trakcie infuzji pod kątem wystąpienia reakcji niepożądanych. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, którym ludzką immunoglobulinę podaje się po raz pierwszy, którym zmieniono podawany wcześniej produkt IVIg na inny oraz pacjenci, którym immunoglobulina podawana jest po długiej przerwie. Tę grupę pacjentów należy obserwować podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po infuzji, w kierunku wykrycia objawów potencjalnych reakcji niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu. |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna)

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych, należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję. Sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia reakcji niepożądanych. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem infuzji IVIg
- monitorowania diurezy
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one pojawić się u pacjentów, u których występują przeciwciała przeciwko IgA. Nie ma wskazań do stosowania IVIg u pacjentów z wybiórczym niedoborem IgA, który stanowi jedyną nieprawidłowość w ich stanie zdrowia. W rzadkich przypadkach podanie ludzkiej immunoglobuliny może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u tych pacjentów, którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną.

Stany zakrzepowo-zatorowe

Istnieją dowody kliniczne na związek pomiędzy podawaniem IVIg i przypadkami epizodów zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał serca, epizodów naczyniowo-mózgowych (łącznie z udarem mózgu), zatorowości płucnej lub głębokiej zakrzepicy żyłnej. Uważa się, iż w/w zdarzenia wynikają ze wzrostu lepkości krwi pojawiającego się po podaniu dużych dawek immunoglobuliny pacjentom z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność zalecając podawanie IVIg pacjentom z otyłością, pacjentom, u których istnieją czynniki sprzyjające stanom zakrzepowo-zatorowym (takie jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, choroba naczyniowa lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyta lub wrodzona trombofilią, długie unieruchomienie, ciężka hipowolemia, choroby, w przebiegu których wzrasta lepkość krwi). Pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepowo-zatorowych działań niepożądanych, IVIg należy podawać w najmniejszej zalecanej dawce i z minimalną prędkością wlewu.

Ostra niewydolność nerek

Zanotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych IVIg. U większości z nich wykryto czynniki ryzyka tych zaburzeń, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne przyjmowanie leków o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek pacjenta powyżej 65 lat. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy rozważyć przerwanie podawania IVIg. Przypadki zaburzenia funkcji i ostrej niewydolności nerek obserwowano po podaniu wielu dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających IVIg. W ogólnej liczbie przypadków zaburzeń funkcji nerek i ostrej niewydolności nerek po zastosowaniu różnych produktów immunoglobulin, które zawierały różne substancje pomocnicze (takie jak sacharoza, glukoza lub maltoza), udział tych, które wystąpiły po zastosowaniu immunoglobulin zawierających jako stabilizator sacharozę, był nieproporcjonalnie większy. Dlatego u pacjentów z grup ryzyka należy rozważyć stosowanie IVIg niezawierających tych substancji pomocniczych. Flebogamma DIF nie zawiera sacharozy, maltozy lub glukozy. W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, IVIg należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna)

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

Podczas leczenia IVIg obserwowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia IVIg następowała remisja AMS i ustąpienie objawów bez żadnych konsekwencji. Zespół objawów występuje zwykle po kilku godzinach do 2 dni od podania IVIg. W tych przypadkach badania płynu mózgowo-rdzeniowego często wykazują podwyższoną pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³ z przewagą granulocytów oraz wzrost poziomu białka do kilkuset mg/dl. AMS może występować z większą częstością podczas leczenia dużymi dawkami IVIg (2g/kg masy ciała).

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty zawierające IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny indukując reakcje przeciwciał z erytrocytami i w konsekwencji powodując dodatnią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach hemolizę. Podczas leczenia IVIg, wskutek zwiększonej sekwestracji erytrocytów może wystąpić anemia hemolityczna. Dlatego, pacjenci otrzymujący IVIg powinni być również poddani obserwacji w kierunku pojawienia się objawów hemolizy.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobuliny może nastąpić przejściowy wzrost poziomu różnych przeniesionych biernie przeciwciał we krwi pacjenta, co może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów np. A, B, D mogą zaburzać wyniki testów serologicznych z antygenami krwinek czerwonych, w tym bezpośredniego testu antyglobulinowego (test Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności stosowane w celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i puli osocza w kierunku specyficznych markerów chorób zakaźnych oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcji. Pomimo zastosowania powyższych środków ostrożności, kiedy podawane są produkty krwiopochodne nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, w tym nieznanymi dotychczas wirusów lub innych patogenów. Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, HBV i HCV oraz wirusów bezosłonkowych takich jak HAV i parwowirus B19. Dostępne dane kliniczne potwierdzają brak możliwości przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19 wraz z immunoglobulinami, a ponadto uważa się, że obecność przeciwciał w produktach immunoglobulin w istotny sposób podnosi dodatkowo bezpieczeństwo wirusologiczne produktów leczniczych. Stanowczo zaleca się każdorazowe odnotowywanie nazwy i numeru serii stosowanego produktu Flebogamma DIF w celu zapewnienia możliwości przypisania produktu leczniczego o danej nazwie i serii do leczonego nim pacjenta.

Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu

Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu wykazało, że stosowanie produktu Flebogamma DIF 100 mg/ml jest związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych potencjalnie związanych z infuzją, niż w przypadku produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml

Dzieci i młodzież

Zaleca się kontrolowanie parametrów życiowych u dzieci i młodzieży podczas podawania produktu Flebogamma DIF

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii
demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna)

| | |
|--|--|
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia substytucyjnego powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów immunologicznych. |
|--|--|

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Flebogamma DIF jest refundowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.17, B.62 i B.67. Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 10.8.

| | |
|---|--|
| HyQvia immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) |
|---|--|

10.6 Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kiovig z dnia 15.09.2023 r. (*ChPL Kiovig 2023*).

Tabela 42. Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna).

| Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna) | | |
|---|---|---|
| Zagadnienia rejestracyjnej | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń, Austria |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | EU/1/05/329/001 EU/1/05/329/002 EU/1/05/329/003 EU/1/05/329/004 EU/1/05/329/005 EU/1/05/329/006 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 grudnia 2010 r. |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | 15.09.2023 r. |
| Grupa farmakoterapeutyczna | | surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego |
| Kod ATC | | J06BA02 |
| Dostępne preparaty | | Kiovig 100 mg/ml roztwór do infuzji |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne.

Dzieci i młodzież

Nie ma żadnych uzasadnionych teoretycznie ani stwierdzonych w praktyce różnic w działaniu immunoglobulin u dzieci i u dorosłych.

Właściwości farmakokinetyczne

Normalna ludzka immunoglobulina po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i pełną biodostępnością w układzie krążenia biorcy. Ulega ona względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrzkomórkowym; po upływie około 3 do 5 dni powstaje stan równowagi pomiędzy kompartmentami: wewnątrz- i zewnątrznaczyniowym.

Parametry farmakokinetyczne leku Kiovig zostały określone w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych w USA i Europie u pacjentów z PNO. W tych badaniach leczono łącznie 83 pacjentów w wieku powyżej 2 roku życia, stosując dawki od 300 do 600 mg/kg masy ciała co 21 do 28 dni przez okres od 6 do 12 miesięcy. Średni okres półtrwania dla IgG po podaniu produktu leczniczego Kiovig wynosił 32,5 dni. Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów, zwłaszcza w przypadkach pierwotnego niedoboru odporności. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego podsumowano w poniższej tabeli. Wszystkie parametry analizowano oddzielnie dla trzech grup wiekowych — dzieci (poniżej 12 roku życia, n=5), młodzież (13 do 17 lat, n=10) i dorośli (powyżej 18. roku życia, n=64). Wartości uzyskane w badaniach z produktem leczniczym Kiovig są porównywalne z parametrami opisywanymi dla innych ludzkich immunoglobulin.

Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych produktu leczniczego Kiovig

| Parametr | Dzieci (12 lat lub mniej) | | Młodzież (13 do 17 lat) | | Dorośli (powyżej 18 roku życia) | |
|--|---------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| | mediana | 95% CI | mediana | 95% CI | mediana | 95% CI |
| końcowy okres półtrwania (dni) | 41,3 | 20,2 do 86,8 | 45,1 | 27,3 do 89,3 | 31,9 | 29,6 do 36,1 |
| C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (stężenie minimalne) | 2,28 | 1,72 do 2,74 | 2,25 | 1,98 do 2,64 | 2,24 | 1,92 do 2,43 |
| C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (stężenie minimalne) | 4,44 | 3,30 do 4,90 | 4,43 | 3,78 do 5,16 | 4,50 | 3,99 do 4,78 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna) | | | | | | | |
|---|--|------|--------------|------|--------------|------|--------------|
| | Odzysk <i>in vivo</i> (%) | 121 | 87 do 137 | 99 | 75 do 121 | 104 | 96 do 114 |
| | Odzysk narastający (mg/dl) (mg/kg) | 2,26 | 1,70 do 2,60 | 2,09 | 1,78 do 2,65 | 2,17 | 1,99 do 2,44 |
| | AUC _{0-21d} (g·h/dl) (pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie) | 1,49 | 1,34 do 1,81 | 1,67 | 1,45 do 2,19 | 1,62 | 1,50 do 1,78 |
| | IgG oraz kompleksy IgG ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. | | | | | | |
| Wskazanie | Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał ▪ Wtórne niedobory odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których brak jest wykrywalnych swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)* lub stężenie IgG w surowicy wynosi < 4 g/l. <p>*PSAF = niemożność uzyskania co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionkę polisacharydową i polipeptydową przeciwko pneumokokom</p> | | | | | | |
| Dawkowanie i sposób podawania | Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi. ▪ Zespół Guillain-Barré. ▪ Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym) ▪ Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP, z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy</i>) ▪ Wielogniskowa neuropatia ruchowa (ang. <i>multifocal motor neuropathy</i> — MMN). | | | | | | |
| | Dawkowanie | | | | | | |
| | Dawka oraz schemat dawkowania zależą od wskazań do stosowania produktu leczniczego. W terapii zastępczej może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podano jako wskazówkę. | | | | | | |
| | <i>Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)</i> | | | | | | |
| | Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez okres 2-5 kolejnych dni | | | | | | |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

| | |
|---|---|
| | <p>Dawki podtrzymujące: 1 g/kg przez okres 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie</p> <p>Efekt leczenia powinien być oceniany po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie powinno zostać przerwane.</p> <p>W przypadku, gdy leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące. Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest określone na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej w stanach wymienionych powyżej.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Brak dowodów wskazujących na konieczność dostosowywania dawki.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Nie należy dostosowywać dawki, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Nie należy dostosowywać dawki, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Do stosowania dożylnego. Normalną immunoglobulinę ludzką należy podawać we wlewie dożylnym z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. przez 30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie do wartości 6 ml/kg/godz. Dane kliniczne uzyskane od ograniczonej liczby pacjentów wskazują ponadto, że pacjenci dorośli z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) mogą tolerować szybkość podawania aż do 8 ml/kg/godz. Jeżeli wymagane jest rozcieńczenie przed wlewem, to Kiovig można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do docelowego stężenia 50 mg/ml (5% immunoglobulina). W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od wlewu należy spowolnić szybkość wlewu dożylnego lub należy przerwać wlew.</p> |
| Przeciwwskazania | <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.</p> <p>Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których doszło do rozwoju przeciwciał przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować wystąpienie reakcji anafilaktycznej.</p> |
| Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | <p>Niektóre ciężkie działania niepożądane (np. ból głowy, zaczerwienienie skóry, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i obniżone ciśnienie krwi) mogą być związane z prędkością podawania wlewu dożylnego. Należy ściśle przestrzegać zalecanych</p> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

prędkości podawania. Podczas podawania leku należy starannie monitorować pacjentów i obserwować ich stan, by zauważyć wszelkie objawy niepożądane. Pewne działania niepożądane mogą występować częściej:

- w przypadku dużej prędkości podawania wlewu dożylnego
- u pacjentów otrzymujących normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy albo, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu leczniczego normalnej immunoglobuliny ludzkiej lub po dłuższej przerwie od czasu ostatniego podania leku.
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub współistniejącym przewlekłym stanem zapalnym.

Możliwych powikłań można często uniknąć, upewniając się, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką poprzez początkowe powolne wstrzyknięcie produktu leczniczego (0,5 ml/kg mc/godz.);
- w ciągu całego okresu podawania leku są starannie monitorowani w poszukiwaniu wszelkich objawów. Szczególnie pacjenci nie leczeni wcześniej normalną immunoglobuliną ludzką, pacjenci otrzymujący dotychczas alternatywny produkt leczniczy IVIg oraz ci, u których od poprzedniego wlewu upłynął długi okres, powinni być monitorowani podczas podawania pierwszego wlewu i w pierwszej godzinie po jego podaniu w celu wykrycia oznak możliwych działań niepożądanych. Wszystkich pozostałych pacjentów należy obserwować przez okres przynajmniej 20 minut po podaniu leku.

W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć prędkość podawania leku lub przerwać wlew dożylny. Wymagane leczenie zależy od istoty i ciężkości przebiegu działań niepożądanych. W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

W przypadku wszystkich pacjentów podawanie produktów leczniczych IVIg powoduje konieczność:

- dostatecznego nawodnienia przed rozpoczęciem wlewu dożylnego IVIg,
- monitorowania objętości wydalanego moczu,
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy,
- monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy,
- ocena lepkości krwi u pacjentów narażonych na ryzyko zwiększonej lepkości krwi,
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Jeżeli u pacjentów chorych na cukrzycę wymagane jest rozcieńczenie produktu leczniczego Kiovig do mniejszych stężeń, to można rozważyć użycie do rozcieńczania 5% roztworu glukozy.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Anafilaksja może wystąpić u pacjentów:

- z niewykrywalnym stężeniem IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

- uprzednio dobrze tolerujących leczenie normalną immunoglobuliną ludzką

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

Reakcje zakrzepowo-zatorowe

Istnieją kliniczne dowody potwierdzające związek pomiędzy podawaniem IVIg i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich; przypuszcza się, że ich występowanie jest związane z relatywnym wzrostem lepkości krwi wskutek wysokiej podaży immunoglobulin u pacjentów narażonych. Należy zachować ostrożność, przepisując i podając wlewy dożylnie IVIg u pacjentów z nadwagą oraz u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka epizodów zakrzepowych, (takimi jak miażdżycza tętnic stwierdzona w wywiadzie, liczne sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, podeszły wiek, zmniejszenie pojemności minutowej serca, nadciśnienie, stosowanie estrogenów, cukrzyca, schorzenia naczyniowe bądź epizody zakrzepowe stwierdzone w wywiadzie, u pacjentów z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami zakrzepowymi, zaburzeniami związanymi z nadkrzepliwością, u pacjentów po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią oraz z chorobami zwiększającymi lepkość krwi, u pacjentów z umieszczonymi cewnikami żylnymi oraz u pacjentów otrzymujących szybkie i wysokodawkowe wlewy). U pacjentów otrzymujących leczenie IVIg może wystąpić hiperproteinemia, zwiększenie lepkości surowicy oraz następcza pseudohiponatremia. Lekarze muszą to wziąć pod uwagę, ponieważ rozpoczęcie leczenia hiponatremii (tj. obniżenie ilości wolnej wody w surowicy) u pacjentów z pseudohiponatremią może doprowadzić do dalszego zwiększenia lepkości surowicy i możliwego predysponowania do epizodów zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów narażonych na niepożądane reakcje zakrzepowo-zatorowe produkty IVIg należy podawać przy minimalnej stosowanej prędkości wlewu i dawce.

Ostra niewydolność nerek

Donoszono o przypadkach ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych produktami leczniczymi IVIg. Obejmują one ostrą niewydolność nerek, ostrą martwicę kanalików nerkowych, nefropatię kanalików bliższych i nerczycę osmotyczną. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych, wiek powyżej 65 lat, posocznica, zwiększona lepkość krwi lub paraproteinemia. W przypadkach zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie leczenia produktami leczniczymi IVIg. Chociaż wspomniane doniesienia dotyczące dysfunkcji i ostrej niewydolności nerek były związane z zastosowaniem wielu dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych IVIg zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharoza, glukoza i maltoza, to jednak produkty lecznicze zawierające sacharozę jako stabilizator miały nieproporcjonalnie duży udział w ogólnej liczbie przypadków. W przypadku pacjentów z grup ryzyka można rozważyć zastosowanie produktów leczniczych IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. Produkt leczniczy Kiovig nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy. W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem ostrej niewydolności nerek produkty lecznicze IVIg powinno się podawać z minimalną prędkością wlewu dożylnego oraz w najmniejszych stosowanych dawkach.

Ostre poprzeczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg (w tym KIOVIG) zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc (ostre poprzeczeniowe uszkodzenie płuc, ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI). TRALI charakteryzuje się występowaniem ciężkiego niedotlenienia, duszności, przyspieszonego oddechu, sinicy, gorączki i obniżonego ciśnienia krwi. Objawy TRALI zwykle występują w trakcie lub w ciągu 6 godzin od transfuzji, często w ciągu 1-2 godzin od transfuzji. Z tego powodu pacjenci otrzymujący produkty lecznicze IVIg muszą być monitorowani pod kątem płucnych

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

działań niepożądanych, a w razie wystąpienia takich działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew dożylny. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej terapii.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS)

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. *aseptic meningitis syndrome*, AMS). Przerwanie terapii IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg). Pacjenci, u których występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniom płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowych. Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw.

Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Kiovig nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grupowe krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo powlekanie krwinek czerwonych immunoglobulinami, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i rzadko hemolizę. W wyniku terapii IVIg (w tym produktem leczniczym Kiovig) może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Biorcy IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy.

Neutropenia/leukopenia

Zgłaszano przemijające zmniejszenie liczby neutrofilów i (lub) epizody neutropenii (czasami ciężkie) po zastosowaniu leczenia produktami IVIg. Występują one zwykle w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu produktów IVIg i ustępują samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

Interakcje z testami serologicznymi

Po podaniu wlewu dożylnego immunoglobulin, przemijające zwiększenie poziomu we krwi różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał, może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych. Bierna transmisja przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócać wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa). Podawanie produktu leczniczego Kiovig może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tydzień po wlewie produktu.

Czynniki zakaźne

Produkt Kiovig jest wytwarzany z osocza ludzkiego. Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu uniczywienia/usunięcia wirusów. Pomimo to, w przypadku podawania leków przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii
demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

| | |
|--|---|
| | <p>wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów oraz innych patogenów. Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV i parwowirus B19. Z doświadczeń klinicznych wynika, że nie występują przypadki transmisji wirusa zapalenia wątroby typu A czy parwowirusa B19 za pośrednictwem produktu leczniczego immunoglobulin; przypuszcza się, że zawartość przeciwciał w leku ma istotny udział w ochronie przeciwko tym wirusom. Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi produktu leczniczego Kiovig odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>U dzieci i młodzieży nie występują żadne szczególne zagrożenia dotyczące któregokolwiek z wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych. Ta grupa wiekowa może być bardziej podatna na przeciążenie nadmierną objętością płynów</p> |
| <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p> | <p>Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.</p> |

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Kiovig jest refundowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.17, B.62 i B67 . Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 10.8.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.7 Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Ig VENA z listopada 2020 r. (*ChPL Ig VENA 2020*).

Tabela 43. Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna).

| Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna) | | |
|--|---|--|
| Zagadnienia rejestracyjnej | Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy. |
| | Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu | 12908 |
| Daty | Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 październik 2010 |
| | Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego | listopa 2020 r. |
| Grupa farmakoterapeutyczna | | Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania dożylnego |
| Kod ATC | | J06BA02 |
| Dostępne preparaty | | Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji |
| Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | | Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowana jest zwykle z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest proporcjonalny do rozkładu w osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu pozwalają zwiększyć stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulujące. |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|--|---|
| | <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dostępne dane dotyczące badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic pomiędzy dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Biodostępność w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym immunoglobuliny normalnej ludzkiej jest natychmiastowa i całkowita w krążeniu biorcy. Dystrybucja pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym zachodzi stosunkowo szybko, po około 3- 5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową. Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej normalnej wynosi około 26 dni. Okres półtrwania może się różnić u pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności. IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dostępne dane dotyczące badań farmakokinetyki w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic u dorosłych i u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z CIDP.</p> |
| Wskazanie | <p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał • w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna • w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom • w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT- haematopoietic stem cell transplantation) • u pacjentów z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. <p><u>Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – <i>primary immune thrombocytopenia</i>) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek • w zespole Guillaina–Barré • w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP- <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy</i>) • w chorobie Kawasaki. |
| Dawkowanie i sposób podawania | <p>Dawkowanie</p> <p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.</p> |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|--|--|
| | <p>W leczeniu substytucyjnym dawkowanie należy ustalić indywidualne dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.</p> <p><i>Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)</i></p> <p>Dawka początkowa: 2 g/kg przez 4 kolejne dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego. Dawka podtrzymująca: lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszyć dawkowanie i dostosować częstość podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej. Wykazano, że dawka początkowa była dobrze tolerowana przez 7 kolejnych cykli terapeutycznych prowadzonych przez ponad 6 miesięcy.</p> <p>Ze względu na rzadkie występowanie przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej i w konsekwencji małą liczbę pacjentów ogółem, doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin dożylnych u dzieci z CIDP jest ograniczone; z tego względu dostępne są tylko dane z literatury. Jednakże, opublikowane dane są zgodne i wszystkie wykazują, że leczenie IVIg u dorosłych i dzieci jest jednakowo skuteczne, jak w przypadku zatwierdzonych dotychczas wskazań.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Do podawania dożylnego.</p> <p>Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20- 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę). U pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy tolerują szybkość infuzji 0,92 ml/kg/godz., można stopniowo co 20-30 minut zwiększać szybkość podawania do 2 ml/kg/godz., 4 ml/kg/godz. i maksymalnie do 6 ml/kg/godz., ale tylko jeśli pacjent dobrze toleruje infuzję. Na ogół, dawkowanie i szybkość infuzji muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta. W zależności od masy ciała pacjenta, dawkowania i występowania działań niepożądanych maksymalna szybkości infuzji może nie zostać osiągnięta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew a następnie wznowić z odpowiednią dla pacjenta szybkością.</p> <p>Populacje szczególne</p> <p>U dzieci i młodzieży (0-18 lat) i u osób starszych (>64 lat) początkowa szybkość podawania powinna wynosić 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20- 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta, szybkość można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).</p> |
| Przeciwwskazania | <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.</p> |
| Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | <p>Ten produkt leczniczy w 1 ml zawiera 100 mg maltozy jako substancję pomocniczą. Obecność maltozy we krwi może wpływać na wynik badania glukozy, dając fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podania insuliny powodującego zagrożającą życiu hipoglikemię i śmierć. Ponadto, przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeśli stan niedocukrzenia będzie zamaskowany fałszywie zwiększonym wynikiem stężenia glukozy.</p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna)

Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani i uważnie obserwowani podczas infuzji z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Niektóre działania niepożądane mogą pojawiać się częściej:

- w przypadku zbyt szybkiej infuzji
- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmienia się produkt immunoglobuliny ludzkiej normalnej na inny lub gdy produkt podaje się po dłuższej przerwie.

Potencjalnych powikłań można często uniknąć przez upewnienie się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na immunoglobulinę ludzką normalną, przez początkowe powolne podawanie produktu (szybkość podawania 0,46- 0,92 ml/kg/godz.);
- są dokładnie monitorowani w czasie infuzji co do działań niepożądanych. Szczególnie pacjenci otrzymujący immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej inny produkt IVIg lub w przypadku długiej przerwy od poprzedniej infuzji powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji, w celu zauważenia objawów potencjalnych działań niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani, przez co najmniej 20 minut po infuzji.

W przypadku działania niepożądanego, należy albo zmniejszyć szybkość podawania, albo przerwać podawanie immunoglobulin. Leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego. W przypadku wystąpienia wstrząsu, należy postępować według obecnie obowiązujących standardów medycznych leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylnie Ig wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji Ig
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą pojawić się u pacjentów z przeciwciałami przeciw IgA. IVIg nie jest wskazany u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, w którym niedobór IgA jest jedynym ważnym zaburzeniem. W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Istnieją kliniczne dowody na związek pomiędzy podawaniem dożylnym Ig a przypadkami zakrzepowo-zatorowymi takimi jak zawał serca, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zakrzep tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za mające związek ze względny zwiększeniem lepkości krwi po intensywnym podaniu immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność w przepisywaniu i

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna)

podawaniu IVIg pacjentom otyłym i pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych (takich jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby naczyniowe lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepliwości, długotrwałe unieruchomionych, pacjentów z ciężką hipowolemią, pacjentów z chorobami objawiającymi się zwiększeniem lepkości krwi). U pacjentów z ryzykiem niepożądanych reakcji zakrzepowo-zatorowych, immunoglobuliny do stosowania dożylnego powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

Ostra niewydolność nerek

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami do stosowania dożylnego. U większości z nich zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, poważne zmniejszenie objętości krwi krążącej, nadwaga, równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku upośledzenia czynności nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania Ig. Doniesienia o zaburzeniu czynności nerek i ostrej niewydolności nerek dotyczyły stosowania wielu licencjonowanych produktów dożylnych immunoglobulin zawierających różne substancje pomocnicze takie jak sacharoza, glukoza i maltoza. W ogólnej liczbie przypadków, udział produktów zawierających sacharozę jako stabilizator, był nieproporcjonalnie większy. U pacjentów z grupy ryzyka można rozważyć stosowanie produktów dożylnych immunoglobulin niezawierających tych substancji pomocniczych. Ig VENA, zawiera maltozę. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylne powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. *AMS-aseptic meningitis syndrome*). Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez wystąpienia następstw. Zespół z reguły rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni od zastosowania IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobuliny dożylny mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo opłaszczenie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombs'a) oraz, rzadko, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w czasie leczenia IVIg w wyniku wzmożonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymujący dożylnie immunoglobulinę powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych objawów hemolizy.

*Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. *Transfusion related acute lung injury*)*

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano pewne przypadki ostrego niekardiogenego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc- TRALI). TRALI charakteryzuje się ciężkim niedotlenieniem (hipoksja), niewydolnością oddechową, zaburzeniami oddychania, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle pojawiają się w czasie 6 godzin po podaniu produktu IVIg, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego, należy monitorować pacjentów; w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego należy natychmiast zaprzestać infuzji IVIg. Wystąpienie TRALI może zagrażać życiu, wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna) | |
|--|--|
| | <p><i>Wpływ na wyniki testów serologicznych</i></p> <p>Po wstrzyknięciu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjenta biernie przeniesionych różnych przeciwciał może spowodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D mogą wpływać na wyniki niektórych testów serologicznych na przeciwciała dla czerwonych krwinek np. bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, test Coombs'a).</p> <p><i>Czynniki zakaźne</i></p> <p>Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces produkcji skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów. Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów. Uważa się, że przedsięwzięte środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV. Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwowirus B19. Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 i przyjmuje się również, że zawarte przeciwciała mają znaczący udział w zabezpieczeniu przed zakażeniami wirusami. Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi Ig VENA, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w przyszłości jaką serię produktu otrzymał pacjent.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Po podaniu produktu Ig VENA, u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki glukozurii, która zazwyczaj jest łagodna i przemijająca, bez klinicznych objawów Ig VENA, zawiera 100 mg maltozy w 1 ml jako substancję pomocniczą. W kanalikach nerkowych maltoza ulega hydrolizie do glukozy, która jest resorbowana i w bardzo małym stopniu wydzielana w moczu. Resorpcja glukozy zależy od wieku pacjenta. Przemijające zwiększenie stężenia maltozy w osoczu może przekroczyć pojemność nerkową resorpcji cukru i wpłynąć na dodatni wynik badania glukozy w moczu.</p> |
| Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji | Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności. |

10.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Ig VENA jest refundowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.17, B.62 i B.67. Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 10.8.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.8 Leki refundowane w Polsce w leczeniu CIDP

Tabela 44. Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w ramach refundacji aptecznej (MZ 18/03/2024).

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| <i>Dexamethasonum</i> | | | | | | | | | | | | |
| Demezón, tabl., 1 mg | 40 szt. | 05909991389178 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 21,50 | 23,22 | 24,61 | 31,98 | 31,98 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Demezón, tabl., 4 mg | 20 szt. | 05909991389208 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 43,00 | 46,44 | 49,23 | 59,94 | 59,94 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 5,69 |
| Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05909991484729 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 231,80 | 250,34 | 265,37 | 285,68 | 285,68 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 28,44 |
| Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05909991297763 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - | 233,92 | 252,63 | 267,80 | 288,11 | 288,11 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na | nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach | ryczałt | 28,44 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| | | | glikokortykoidy do podawania doustnego | | | | | | dzień wydania decyzji | innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | | |
| Dexametason KRKA, tabl., 4 mg | 20 szt. | 05909991297480 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 46,78 | 50,52 | 53,56 | 64,27 | 64,27 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 5,69 |
| Dexametason KRKA, tabl., 40 mg | 20 szt. | 05909991297879 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 464,96 | 502,16 | 532,29 | 559,97 | 559,97 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 56,89 |
| Dexametason Krka, tabl., 8 mg | 20 szt. | 05909991472603 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 92,90 | 100,33 | 106,35 | 121,06 | 121,06 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 11,38 |
| Dexametason KRKA, tabl., 8 mg | 20 szt. | 05909991297633 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 93,57 | 101,06 | 107,11 | 121,82 | 121,82 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - | ryczałt | 11,38 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Pabi-Dexametason, tabl., 1 mg | 20 szt. | 05904374007854 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 15,60 | 16,85 | 17,86 | 22,56 | 16,07 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | w przypadkach innych niż określone w ChPL <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 8,72 |
| Pabi-Dexametason, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05900411007351 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 233,94 | 252,66 | 267,82 | 288,13 | 288,13 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 25,60 |
| Pabi-Dexametason, tabl., 4 mg | 20 szt. | 05900411007276 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 46,79 | 50,53 | 53,57 | 64,28 | 64,27 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 5,13 |
| Pabi-Dexametason, tabl., 500 µg | 20 szt. | 05904374007861 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 7,80 | 8,42 | 8,96 | 11,65 | 8,03 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 6,14 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Pabi-Dexametason, tabl., 8 mg | 20 szt. | 05900411007313 | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego | 93,58 | 101,07 | 107,13 | 121,84 | 121,84 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL | ryczałt | 10,24 |
| Prednisonum | | | | | | | | | | | | |
| Encorton, tabl., 1 mg | 20 szt. | 05909991289416 | 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison | 8,60 | 9,29 | 9,85 | 10,62 | 1,50 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 9,56 |
| Encorton, tabl., 10 mg | 20 szt. | 05909990405312 | 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do | 18,70 | 20,20 | 21,41 | 25,74 | 15,03 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia | ryczałt | 12,52 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| | | | podawania doustnego - prednison | | | | | | | zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia | | |
| Encorton, tabl., 20 mg | 20 szt. | 05909990405411 | 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison | 25,00 | 27,00 | 28,62 | 35,54 | 30,06 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona | ryczałt | 8,78 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-----------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Encorton, tabl., 5 mg | 100 szt. | 05909990641192 | 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison | 26,00 | 28,08 | 29,76 | 37,57 | 37,57 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | u dzieci do 18 roku życia <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 4,80 |
| Encorton, tabl., 5 mg | 20 szt. | 05909990641185 | 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison | 11,30 | 12,20 | 12,94 | 15,37 | 7,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w | ryczałt | 9,95 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Azathioprinum | | | | | | | | | | | | |
| Azathioprine VIS, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990232826 | 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna | 12,60 | 13,61 | 14,43 | 19,21 | 16,68 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 5,73 |
| Azathioprine VIS, tabl., 50 mg | 50 szt. | 05909990232819 | 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna | 20,40 | 22,03 | 23,35 | 30,13 | 27,80 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 5,53 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Imuran, tabl. powł., 50 mg | 100 szt. | 05909990277810 | 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna | 39,90 | 43,09 | 45,67 | 55,59 | 55,59 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,56 |
| Cyclophosphamidum | | | | | | | | | | | | |
| Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg | 50 szt. | 05909990240814 | 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid | 67,00 | 72,36 | 76,70 | 89,72 | 89,72 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidozą; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------------|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| <i>Ciclosporinum</i> | | | | | | | | | | | | |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg | 50 szt. | 05909990787463 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 220,00 | 237,60 | 251,86 | 271,44 | 271,44 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg | 50 szt. | 05909990787289 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 49,95 | 53,95 | 57,19 | 68,57 | 67,97 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,80 |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg | 50 szt. | 05909990787357 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 105,30 | 113,72 | 120,55 | 135,93 | 135,93 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg | 50 szt. | 05909990946624 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 220,00 | 237,60 | 251,86 | 271,44 | 271,44 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909991480424 | 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne | 248,49 | 268,37 | 284,47 | 305,50 | 305,50 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,20 |
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909991460679 | 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - | 248,50 | 268,38 | 284,48 | 305,51 | 305,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| | | | cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne | | | | | | | aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | | |
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909990946716 | 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne | 256,50 | 277,02 | 293,64 | 314,67 | 314,67 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------------------|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg | 50 szt. | 05909990946426 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 49,95 | 53,95 | 57,19 | 68,57 | 67,97 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rógówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,80 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg | 50 szt. | 05909990946525 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 105,30 | 113,72 | 120,55 | 135,93 | 135,93 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,20 |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg | 60 szt. | 05909990406111 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 43,26 | 46,72 | 49,53 | 57,22 | 32,62 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub | ryczałt | 27,80 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg | 50 szt. | 05909990336814 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 226,86 | 245,01 | 259,71 | 279,29 | 271,86 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół | ryczałt | 10,63 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909990336913 | 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne | 284,54 | 307,30 | 325,74 | 346,77 | 314,67 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 35,30 |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg | 50 szt. | 05909990336616 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - | 56,66 | 61,19 | 64,86 | 76,24 | 67,97 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia | ryczałt | 11,47 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------|----------------|--|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| | | | cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | | | | | | | aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek | | |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg | 50 szt. | 05909990336715 | 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | 113,13 | 122,18 | 129,51 | 144,89 | 135,93 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; zespół | ryczałt | 12,16 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Methodrexatum | | | | | | | | | | | | |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 1 amp.-strz.a 0,375 ml | 05907626701852 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 15,27 | 16,49 | 17,49 | 23,21 | 23,21 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek | ryczałt | 3,20 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,375 ml | 05907626701869 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 66,94 | 72,30 | 76,64 | 88,99 | 88,99 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,5 ml | 05907626701920 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 89,25 | 96,39 | 102,18 | 116,19 | 116,19 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- | 4 amp.-strz.po 0,75 ml | 05907626702040 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat | 133,88 | 144,59 | 153,26 | 169,61 | 169,61 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| strzykawce, 20 mg/ml | | | do stosowania podskórnego | | | | | | | | | |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 1 ml | 05909990735242 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 178,51 | 192,79 | 204,36 | 222,44 | 222,44 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,41 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 1,25 ml | 05909990735273 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 223,13 | 240,98 | 255,44 | 274,80 | 274,80 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,27 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 1,5 ml | 05909990735303 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 267,76 | 289,18 | 306,54 | 327,19 | 327,19 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,15 ml | 05909990791286 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 200,79 | 216,85 | 229,87 | 248,59 | 248,59 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,84 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,2 ml | 05909990791347 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 267,72 | 289,14 | 306,48 | 327,13 | 327,13 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,25 ml | 05909990922741 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 334,50 | 361,26 | 382,94 | 405,51 | 405,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 6,40 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz. po 0,3 ml | 05909990791392 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 401,58 | 433,71 | 459,72 | 484,21 | 484,21 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 7,68 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,35 ml | 05909990922758 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 468,30 | 505,76 | 536,11 | 562,53 | 562,53 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 8,96 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,4 ml | 05909990791477 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 535,44 | 578,28 | 612,98 | 641,32 | 641,32 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 10,24 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,45 ml | 05909990922765 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 602,10 | 650,27 | 689,29 | 719,56 | 719,56 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 11,52 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,5 ml | 05909990791521 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 669,30 | 722,84 | 766,22 | 797,96 | 797,96 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 12,80 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,55 ml | 05909990922772 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 735,90 | 794,77 | 842,45 | 875,59 | 875,59 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 14,08 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,6 ml | 05909990928125 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 803,16 | 867,41 | 919,46 | 954,00 | 954,00 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 15,36 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,15 ml | 05055565730881 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 16,73 | 18,07 | 19,15 | 24,87 | 23,21 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,86 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,2 ml | 05055565730911 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 22,31 | 24,09 | 25,54 | 32,39 | 30,95 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,64 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,25 ml | 05055565730959 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 27,88 | 30,11 | 31,91 | 39,63 | 38,68 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,15 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,3 ml | 05055565730966 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 33,47 | 36,15 | 38,32 | 46,92 | 46,42 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,70 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,35 ml | 05055565731000 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 39,03 | 42,15 | 44,68 | 54,11 | 54,11 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,4 ml | 05055565731024 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 44,62 | 48,19 | 51,08 | 61,09 | 61,09 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,45 ml | 05055565731062 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 50,18 | 54,19 | 57,45 | 68,05 | 68,05 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,5 ml | 05055565731079 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 55,78 | 60,24 | 63,86 | 75,04 | 75,04 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,6 ml | 05055565731116 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 66,93 | 72,28 | 76,63 | 88,98 | 88,98 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,15 ml | 05055565730898 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 66,93 | 72,28 | 76,63 | 88,98 | 88,98 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,2 ml | 05055565730928 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 89,24 | 96,38 | 102,16 | 116,17 | 116,17 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,3 ml | 05055565730973 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 133,86 | 144,57 | 153,24 | 169,59 | 169,59 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|------------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,4 ml | 05055565731031 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 178,48 | 192,76 | 204,33 | 222,41 | 222,41 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,41 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,5 ml | 05055565731086 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 223,10 | 240,95 | 255,41 | 274,77 | 274,77 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,27 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,6 ml | 05055565731123 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 267,72 | 289,14 | 306,48 | 327,13 | 327,13 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,15 ml | 05055565730904 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 133,86 | 144,57 | 153,24 | 169,59 | 169,59 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,2 ml | 05055565730935 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 178,48 | 192,76 | 204,33 | 222,41 | 222,41 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,41 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-----------------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,3 ml | 05055565730980 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 267,72 | 289,14 | 306,48 | 327,13 | 327,13 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,4 ml | 05055565731048 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 356,96 | 385,52 | 408,65 | 431,86 | 431,86 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 6,83 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,5 ml | 05055565731093 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 446,20 | 481,90 | 510,81 | 536,59 | 536,59 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 8,53 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,6 ml | 05055565731130 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 535,44 | 578,28 | 612,98 | 641,32 | 641,32 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 10,24 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991346867 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 291,56 | 314,88 | 333,77 | 354,42 | 354,42 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991346928 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 325,76 | 351,82 | 372,93 | 396,14 | 396,14 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 6,83 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991346980 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 407,20 | 439,78 | 466,16 | 491,94 | 491,94 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 8,53 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991347048 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 488,64 | 527,73 | 559,40 | 587,74 | 587,74 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 10,24 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252724 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 83,50 | 90,18 | 95,59 | 109,60 | 109,60 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252762 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 129,00 | 139,32 | 147,68 | 164,03 | 164,03 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252809 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 175,50 | 189,54 | 200,91 | 218,99 | 218,99 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,41 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252847 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 222,00 | 239,76 | 254,15 | 273,51 | 273,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,27 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252700 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 61,50 | 66,42 | 70,41 | 82,76 | 82,76 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Trexan Neo, tabl., 10 mg | 100 szt. | 06432100058607 | 120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego | 66,00 | 71,28 | 75,56 | 88,47 | 88,47 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | | ryczałt | 42,67 |
| Trexan Neo, tabl., 2.5 mg | 100 szt. | 05909991303570 | 120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego | 17,10 | 18,47 | 19,58 | 25,65 | 22,12 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | | ryczałt | 14,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- | 12 amp.-strz. | 05995327187068 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne | 242,40 | 261,79 | 277,50 | 298,15 | 298,15 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| strzykawce, 10 mg | | | immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | | | | | | dzień wydania decyzji | | | |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187051 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 80,80 | 87,26 | 92,50 | 106,51 | 106,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 12.5 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187099 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 301,67 | 325,80 | 345,35 | 367,92 | 367,92 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 6,40 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 12.5 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187082 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 101,00 | 109,08 | 115,62 | 130,80 | 130,80 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187129 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 363,60 | 392,69 | 416,25 | 440,74 | 440,74 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 7,68 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187112 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat | 121,20 | 130,90 | 138,75 | 155,10 | 155,10 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| | | | do stosowania podskórnego | | | | | | | | | |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187150 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 422,33 | 456,12 | 483,48 | 509,90 | 509,90 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 8,96 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 17.5 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187143 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 141,40 | 152,71 | 161,87 | 179,31 | 179,31 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187181 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 484,80 | 523,58 | 555,00 | 583,34 | 583,34 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 10,24 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187174 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 161,60 | 174,53 | 185,00 | 203,08 | 203,08 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,41 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187242 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 606,00 | 654,48 | 693,75 | 725,49 | 725,49 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 12,80 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Nazwa, postać i dawka | Zawartość opak. | Numer GTIN | Grupa limitowa | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------|----------------|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187235 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 202,00 | 218,16 | 231,25 | 250,61 | 250,61 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 4,27 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187303 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 724,00 | 781,92 | 828,84 | 863,38 | 863,38 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 15,36 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187297 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 242,40 | 261,79 | 277,50 | 298,15 | 298,15 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,12 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187037 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 181,00 | 195,48 | 207,21 | 225,93 | 225,93 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,84 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187020 | 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego | 60,60 | 65,45 | 69,38 | 81,73 | 81,73 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Tabela 45. Leki refundowane w Polsce 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)” (MZ 18/03/2024).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------|--|----------------------|--|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Immunoglobulinum humanum | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909990797868 | 1120,00 | 1209,60 | 1282,18 | 1282,18 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.po 200 ml | 05909990797875 | 2240,00 | 2419,20 | 2564,35 | 2564,35 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990869572 | 600,00 | 648,00 | 686,88 | 595,30 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909990869657 | 1200,00 | 1296,00 | 1373,76 | 1190,60 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990869541 | 300,00 | 324,00 | 343,44 | 297,65 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991067380 | 3000,00 | 3240,00 | 3434,40 | 2976,50 | <1>B.62.; <2>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 400 ml | 05909991078676 | 9000,00 | 9720,00 | 10303,20 | 10303,20 | <1>B.62.; <2>B.67. | bezpłatny | 0 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|---|----------------------|--|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 10 ml | 05909990425143 | 300,00 | 324,00 | 343,44 | 257,58 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 100 ml | 05909990425174 | 3000,00 | 3240,00 | 3434,40 | 2575,80 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 200 ml | 05909990425181 | 6000,00 | 6480,00 | 6868,80 | 5151,60 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 25 ml | 05909990425150 | 750,00 | 810,00 | 858,60 | 643,95 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 300 ml | 05909990782208 | 9000,00 | 9720,00 | 10303,20 | 7727,40 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 50 ml | 05909990425167 | 1500,00 | 1620,00 | 1717,20 | 1287,90 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale (IgG) | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909990725793 | 2250,00 | 2430,00 | 2575,80 | 2575,80 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale (IgG) | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 200 ml | 05909990725809 | 6000,00 | 6480,00 | 6868,80 | 5151,60 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale (IgG) | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990725823 | 562,50 | 607,50 | 643,95 | 643,95 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale (IgG) | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990725786 | 1125,00 | 1215,00 | 1287,90 | 1287,90 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l | 1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji | 05909990049875 | 1125,00 | 1215,00 | 1287,90 | 1287,90 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l | 1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji | 05909990049882 | 2250,00 | 2430,00 | 2575,80 | 2575,80 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l | 1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji | 05909990049851 | 562,50 | 607,50 | 643,95 | 643,95 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny | 0 |

B.17. – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89);

B.62. – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9);

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, M33.0, M33.1, M33.2).

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.9 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 46. Aktualnie obowiązujący program lekowy „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 18/03/2024).

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|--|--|
| <p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:</p> <p>1) <i>immunoglobuliną ludzką normalną</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria odpowiednio w następujących rozpoznaniach:</p> <p>1.1. Przewłękła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</p> <p>1) potwierdzona:</p> <p>a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów,</p> <p>b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> | <p>1. Dawkowanie immunoglobuliny dożylniej:</p> <p>1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv., ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 2-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP, miopatii zapalnych i SPS dawkowanie ustala się indywidualnie.</p> <p>2. Dawkowanie immunoglobuliny podskórnej, posiadającej zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewłękłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg:</p> <p>Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (AST),;</p> <p>4) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał;</p> <p>5) proteinogram;</p> <p>6) EMG;</p> <p>7) rezonans magnetyczny;</p> <p>8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> <p>9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych;</p> <p>10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4);</p> <p>11) wzrokowe potencjały wywołane;</p> <p>12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA;</p> <p>13) konsultacja ginekologiczna u kobiet;</p> <p>14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych;</p> <p>15) w przypadku kwalifikacji do SPS oznaczenie przeciwciał anty-GAD.</p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewłękłą zapalną polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|---|--|
| 2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania. | poprzednią dawką immunoglobuliny dożylniej (obliczaną jako dawka tygodniowa). Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą liczbę razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa powinna być podwojona. | O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego. |
| 1.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) 1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów; 2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej. | Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień. | 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem immunoglobuliny dożylniej: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej; 3) oznaczenie aktywności ALT, 4) oznaczenie aktywności AST; 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. |
| 1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów: 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c; 2) retencja CO ₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg); 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO ₂ poniżej 93%; 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy; 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania; 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym; 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży. | Immunoglobulina podskórna wydawana jest do domu przez placówki realizujące program lekowy. Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w placówce realizującej Program Lekowy, warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie, według następującego schematu: a) pacjent odbywa minimum dwie wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku, b) wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie podawania immunoglobuliny podskórnej- samodzielnie lub przez opiekuna, c) pacjent lub opiekun pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz | 2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem immunoglobuliny dożylniej: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej; 3) oznaczenie aktywności ALT, 4) oznaczenie aktywności AST; oraz do decyzji lekarza: 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. |
| 1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa | Należy także ocenić: 7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej. | |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | |
|---|--|---|
| | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych; 2) badanie neurofizjologiczne; 3) rezonans magnetyczny; 4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania. <p>1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.</p> <p>1.6. Zespół Guillain-Barre w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania; 2) narastający niedowład mięśni twarzy; 3) dyzartia; 4) dysfagia; 5) zaburzenia oddechowe. <p>1.7. Choroba Devica (NMO)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona wykonaniem: <ol style="list-style-type: none"> a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego, | <p>rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia,</p> <ol style="list-style-type: none"> d) pacjent otrzymuje immunoglobulinę podskórną wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury w ośrodku prowadzącym terapię danego pacjenta, e) immunoglobulina podskórna może być wydana dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy. | <p>2.3. W przypadku leczenia podtrzymującego CIDP immunoglobuliną podskórną każdorazowo przed wydaniem kolejnych dawek leku do terapii domowej należy ocenić wyniki poniższych badań. Decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz na podstawie wyników badań i stanu klinicznego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej; 3) oznaczenie aktywności ALT, 4) oznaczenie aktywności AST; <p>oraz do decyzji lekarza:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. <p>Należy także ocenić:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym danych |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> b) badania potencjałów wzrokowych, c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4), d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego; 2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. | | <p>dotyczących skuteczności leczenia opisanych w pkt 3. kryteriów wyłączenia, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p> |
| <p>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) potwierdzone wykonaniem: <ul style="list-style-type: none"> a) rezonansu magnetycznego mózgu, b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego, c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym; 2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. | | |
| <p>1.9. Zespół sztywności uogólnionej (SPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony: <ul style="list-style-type: none"> a) badaniem EMG; b) oznaczeniem przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (przeciwciał anty-GAD); 2) przy braku skuteczności leczenia objawowego: baklofenem, tynidazyną benzodiazepinami i gabapentyną lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania i istotnych klinicznie objawach SPS. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli</p> | | |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|--|---|--|
| <p>leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia, a w przypadku kontynuacji terapii - pomimo zastosowania każdego kolejnego cyklu leczenia. 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwaną dalej ChPL); | | |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|---|--|
| <p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.</p> | | |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.10 Wnioskowany program lekowy

Tabela 47. Wnioskowany program lekowy.

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|--|---|--|
| <p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:</p> <p>1) <i>immunoglobuliną ludzką normalną</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria odpowiednio w następujących rozpoznaniach:</p> <p>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) 1) potwierdzona: a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów, b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; 2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</p> <p>1.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) 1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów; 2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej.</p> | <p>1. Dawkowanie immunoglobuliny dożylniej: 1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv., ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni. 1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 2-5 dni. W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP, miopatii zapalnych i SPS dawkowanie ustala się indywidualnie.</p> <p>2. Dawkowanie immunoglobulin podskórnych (SCIg, fSCIg), posiadających zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg: <u>SCIg</u> Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką immunoglobuliny dożylniej (obliczaną jako dawka tygodniowa). Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą liczbę razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa powinna być podwójna.</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),; 4) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał; 5) proteinogram; 6) EMG; 7) rezonans magnetyczny; 8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 11) wzrokowe potencjały wywołane; 12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA; 13) konsultacja ginekologiczna u kobiet; 14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych; 15) w przypadku kwalifikacji do SPS oznaczenie przeciwciał anty-GAD. O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|--|---|
| <p>1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c.; 2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg); 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%; 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy; 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwskazania do ich stosowania; 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym; 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży. <p>1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lambert-Eaton, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych; 2) badanie neurofizjologiczne; 3) rezonans magnetyczny; 4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwskazaniach do ich stosowania. <p>1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.</p> <p>1.6. Zespół Guillain-Barre w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:</p> | <p>Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki.</p> <p>W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień.</p> <p>fSCIg Preparat immunoglobuliny ludzkiej do podawania podskórno- go z zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy (Ig+rHuPH20): Leczenie rozpoczyna się 2 tygodnie po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. 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. Dawkowanie fSCIg zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>Immunoglobulina podskórna (SCIg, fSCIg) wydawana jest do domu przez placówki realizujące program lekowy. Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w placówce realizującej Program Lekowy, w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie, według następującego schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjent odbywa minimum dwie wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku, b) wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie podawania immunoglobuliny podskórnej - samodzielnie lub przez opiekuna, c) pacjent lub opiekun pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i | <p>2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem immunoglobuliny dożylniej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej; 3) oznaczenie aktywności ALT, 4) oznaczenie aktywności AST; 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. <p>2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem immunoglobuliny dożylniej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej; 3) oznaczenie aktywności ALT, 4) oznaczenie aktywności AST; <p>oraz do decyzji lekarza:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) proteinogram; 6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał. <p>Należy także ocenić:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej. <p>2.3. W przypadku leczenia podtrzymującego CIDP immunoglobuliną podskórną (SCIg, fSCIg) każdorazowo przed wydaniem kolejnych dawek leku do terapii domowej należy ocenić wyniki poniższych badań. Decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz na podstawie wyników badań i stanu klinicznego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej; 3) oznaczenie aktywności ALT, |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|---|---|
| <p>1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;</p> <p>2) narastający niedowład mięśni twarzy;</p> <p>3) dyzartia;</p> <p>4) dysfagia;</p> <p>5) zaburzenia oddechowe.</p> <p>1.7. Choroba Devica (NMO)</p> <p>1) potwierdzona wykonaniem:</p> <p>a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego,</p> <p>b) badania potencjałów wzrokowych,</p> <p>c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4),</p> <p>d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> <p>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym</p> <p>1) potwierdzone wykonaniem:</p> <p>a) rezonansu magnetycznego mózgu,</p> <p>b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego,</p> <p>c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym;</p> <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> <p>1.9. Zespół sztywności uogólnionej (SPS)</p> <p>1) potwierdzony:</p> <p>a) badaniem EMG;</p> | <p>czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia,</p> <p>d) pacjent otrzymuje immunoglobulinę podskórną wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury w ośrodku prowadzącym terapię danego pacjenta,</p> <p>e) immunoglobulina podskórna może być wydana dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy.</p> <p>Dopuszcza się zamianę preparatów w obrębie programu.</p> | <p>4) oznaczenie aktywności AST; oraz do decyzji lekarza:</p> <p>5) proteinogram;</p> <p>6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał.</p> <p>Należy także ocenić:</p> <p>7) skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym danych dotyczących skuteczności leczenia opisanych w pkt 3. kryteriów wyłączenia, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p> |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|---|---|--|
| <p>b) oznaczeniem przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (przeciwciał anty-GAD);</p> <p>2) przy braku skuteczności leczenia objawowego: baklofenem, tynidazyną benzodiazepinami i gabapentyną lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania i istotnych klinicznie objawach SPS.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia, a w przypadku kontynuacji terapii - pomimo zastosowania każdego kolejnego cyku leczenia. 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną | | |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | |
|---|--------------------------------------|--|
| | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwaną dalej ChPL);</p> <p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.</p> | | |

HyQvia

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

10.11 Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autor | Udział w opracowaniu raportu |
|---------------|---|
| [REDAKCYJA] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny |
| [OSZACOWANIE] | oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia |
| [OPIS] | opis problemu decyzyjnego |
| [OPIS] | opis problemu decyzyjnego – leczenie i wytyczne praktyki klinicznej |
| [OSZACOWANIE] | oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia |

Spis Tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>)..... | 18 |
| Tabela 2. Kryteria kliniczne postaci CIDP (<i>van den Bergh 2021, Kalita 2023</i>)..... | 23 |
| Tabela 3. Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo ruchowe (<i>van den Bergh 2021, Kalita 2023</i>)..... | 23 |
| Tabela 4. Kryteria elektrodiagnostyczne rozpoznawania CIDP – przewodnictwo czuciowe (<i>van den Bergh 2021, Kalita 2023</i>)..... | 24 |
| Tabela 5. Badania pomocnicze (<i>van den Bergh 2021, Kalita 2023</i>)..... | 26 |
| Tabela 6. Diagnostyka różnicowa CIDP (<i>van den Bergh 2021, Kalita 2023</i>)..... | 27 |
| Tabela 7. Częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych CIDP (<i>Chiò 2007</i>)..... | 30 |
| Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych SCIg w ramach programu lekowego B.67 (unikalne numery PESEL) (<i>JGP 2024, NFZ 24/2023/IV</i>)..... | 31 |
| Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu kompleksowej diagnostyki polineuropatii i chorób mięśni (<i>JGP 2024</i>)..... | 32 |
| Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób nerwów obwodowych (<i>JGP 2024</i>)..... | 33 |
| Tabela 11. Koszty refundacji leków stosowanych w programie lekowym rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (<i>JGP 2024</i>)..... | 34 |
| Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G62 (<i>ZUS 2024</i>)..... | 35 |
| Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 G62 (<i>ZUS 2024</i>)..... | 35 |
| Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 G62 (<i>ZUS 2024</i>)..... | 36 |
| Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G62 (<i>ZUS 2024</i>)..... | 37 |
| Tabela 16. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych..... | 48 |
| Tabela 17. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne kortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych/immunomodulujących stosowanych w leczeniu CIDP..... | 50 |
| Tabela 18. Warunki finansowania terapii immunoglobulinami u chorych z CIDP określone w programie lekowym „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych” (załącznik B.67 do <i>MZ 18/03/2024</i>)..... | 52 |
| Tabela 19. Ludność Polski (<i>GUS 2023</i>)..... | 55 |
| Tabela 20. Chorobowość CIDP..... | 56 |
| Tabela 21. Odsetek chorych na CIDP z niepowodzeniem leczenia glikokortykosteroidami..... | 57 |
| Tabela 22. Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej..... | 57 |
| Tabela 23. Liczba osób leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67 (dane rzeczywiste + prognoza; źródło: Sprawozdania Rady NFZ)..... | 58 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 24. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ. | 59 |
| Tabela 25. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ. | 61 |
| Tabela 26. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ (lata horyzontu czasowego). | 61 |
| Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna SCIg). | 64 |
| Tabela 28. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/03/2024). | 76 |
| Tabela 29. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego HyQvia w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej | 78 |
| Tabela 30. 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 18/03/2024). | 79 |
| Tabela 31. Kryteria PICOS. | 84 |
| Tabela 32. Skala oceny niepełnosprawności CGS (z ang. <i>Clinical Grading Scale</i>) (Hafsteinsdottir 2016). | 89 |
| Tabela 33. Skala niepełnosprawności INCAT (Breiner 2014). | 90 |
| Tabela 34. Skala całkowitego inwalidztwa (ODSS) (Krocza 2011, Markies 2002). | 91 |
| Tabela 35. Skala CAP-PRI (Gwathmey 2016). | 92 |
| Tabela 36. Skala siły mięśniowej MRC (Schinwelski 2016). | 93 |
| Tabela 37. Skala oceniająca odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby CDAS (Gorson 2010). | 94 |
| Tabela 38. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych. | 99 |
| Tabela 39. Opis komparatora - Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna). | 103 |
| Tabela 40. Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna). | 111 |
| Tabela 41. Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna). | 118 |
| Tabela 42. Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna). | 126 |
| Tabela 43. Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna). | 134 |
| Tabela 44. Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej w ramach refundacji aptecznej (MZ 18/03/2024). | 140 |
| Tabela 45. Leki refundowane w Polsce 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)” (MZ 18/03/2024). | 171 |
| Tabela 46. Aktualnie obowiązujący program lekowy „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 18/03/2024). | 174 |
| Tabela 47. Wnioskowany program lekowy. | 180 |

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Spis Wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Schemat diagnozowania CIDP* (<i>van den Bergh 2021, Kalita 2023</i>). | 22 |
| Wykres 2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej. | 60 |

Piśmiennictwo

- AANEM 2009** American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEEM ad hoc committee. *Muscle Nerve*.2009;40: 890-900. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- AANEM 2023** Tavee J, Brannagan TH 3rd, Lenihan MW, Muppidi S, Kellermeyer L, D Donofrio P. Updated consensus statement: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2023; 68(4):356-374
- ABUS 2021** Atlantic Blood Utilization Strategy Working Group (2021) Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIg/SCIg) Version 2.0 Halifax, NS.
- Alabdali 2017** Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. *Journal of the Neurological Science*.2017;371:223-227.
- Alsina 2022** Alsina L, Montoro JB, Moral PM, Neth O, Pica MO, Sánchez-Ramón S, Presa M, Oyagüez I, Casado MÁ, González-Granado LI. Cost-minimization analysis of immunoglobulin treatment of primary immunodeficiency diseases in Spain. *Eur J Health Econ*. 2022 Apr;23(3):551-558.
- 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 AWA 277/2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.64.2019. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/277/AWA/OT.4331.64.2019_Hizentra_17.01_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- ASFA 2023** Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher*. 2023 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Atkinson 2004** Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes*.2004,2:12.
- AWA Hizentra 2020** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.64.2019. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.
Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6436-277-2019-zl>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.

- Berger 2018** Berger M, Harbo T, Cornblath DR. IgPro20, the polyneuropathy and treatment with Hizentra® study (PATH), and the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with subcutaneous IgG. Immunotherapy.2018.
- Bjelica 2018** Bjelica B, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Nikolic A, Dominovic-Kovacevic A, Vukojevic Z, Martic V, Stojanov A, Djordjevic G, Petrovic M, Stojanovic M, Peric S. Employment status of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. Sep 2018;23(3):178-182.
- Bozovic 2017** Bozovic I, Kacar A, Peric S. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol.2017;264(12):2481-2486.
- Breiner 2014** Breiner A, Barnett C, Bril C. Incat disability score: a critical analysis of its measurement properties. Muscle Nerve 000:000–000, 2014.
- Brill 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.
- Broers 2019** Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2019;52(3-4):161-172
- Broers 2022** Broers MC, de Wilde M, Lingsma HF, van der Lei J, Verhamme KMC, Jacobs BC. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in The Netherlands. J Peripher Nerv Syst. 2022 Sep;27(3):182-188. doi: 10.1111/jns.12502. Epub 2022 May 29. PMID: 35567759; PMCID: PMC9545265.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72.
- Brun 2022** Brun, S.; de Sèze, J.; Muller, S. CIDP: Current Treatments and Identification of Targets for Future Specific Therapeutic Intervention. Immuno 2022, 2, 118-131. <https://doi.org/10.3390/immuno2010009>
- Chiò 2007** Chio A, Cocito D, Bottacchi E: Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2007;78:1349–1353.
- 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: 17.04.2024 r.
- ChPL Flebogamma DIF 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flebogamma DIF z dnia 30.10.2023 r. - EMEA/H/C/000781/IB/0077/G
Dostępne -on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h404.htm>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- ChPL Hizentra 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hizentra z dnia 15.09.2023 r. - EMEA/H/C/002127/II/0136/G
Dostępne -on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h687.htm>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 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: 17.04.2024 r.

- ChPL Ig VENA 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ig VENA z 11.2020.
Dostępne -on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- ChPL Kiovig 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kiovig z dnia 15.09.2023 r. - EMEA/H/C/002127/II/0136/G
Dostępne -on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h329.htm>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- ChPL Privigen 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Privigen z dnia 10.10.2022 r. - N/0193
Dostępne -on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/privigen>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- Cintas 2023** Cintas P, Bouhour F, Cauquil C, Masingue M, Tard C, Sacconi S, Delmont E, Choumert A, Chan-son JB, Michaud M, Solé G, Cassereau J, Noury JB, Nicolas G, Bellance R, Péréon Y, Camdes-sanché JP, Magy L, Attarian S. Current clinical management of CIDP with immunoglobulins in France: An expert opinion. *Rev Neurol (Paris)* 2023; 179(8):914-922
- Cocito 2010** Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Matà S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E; Italian Network for CIDP Register. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2010 Feb;17(2):289-94. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02802.x. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19863650.
- Cocito 2014** Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, Valentino P, Liguori R, Filosto M, Siciliano G, Clerici AM, Lelli S, Marfia GA, Antonini G, Cecconi I, Nobile-Orazio E, Lopiano L. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* 2014;261(11):2159-2164
- Cutter 1999** Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122(5):871-882
- Draak 2017** Draak THP, Faber CG, Merckies ISJ. Quality of life in inflammatory neuropathies: the IN-QoL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2017;0:1–7.
- Drac 2009** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. *Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Polski Przegląd Neurologiczne.*2009;5(2):68-73.
- Dyck 2018** Dyck PJB, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2018 Jun;93(6):777-793.
- Espanol 2014** Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:621-9.
- Fargeot 2022** Fargeot G, Gitiaux C, Magy L, Pereon Y, Delmont E, Viala K, Echaniz-Laguna A. French recommendations for the management of adult & pediatric chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Rev Neurol (Paris)* 2022; 178(9):953-968
- FDA HyQvia 2024** FDA. HYQVIA. Content current as of: 01/16/2024.
Dostępne -on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/hyqvia>

Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.

- Gogia 2023** Gogia B, Rocha Cabrero F, Khan Suheb MZ, Rai PK. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. 2023 Jun 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33085396.
- Gorson 2010** Gorson KC, Schaik IN, Markies ISJ. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *Journal of the Peripheral Nervous System* .2010;15:326-333.
- Gorson 2012** Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*.2012;5(6):359-373.
- Graham 2006** Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):973-976
- Guimaraes Costa 2014** Guimaraes Costa R, Iancu Ferfaglia R, Viala K. Challenges in the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Revue Neurologique*.2014;170:595-601.
- Guptill 2014** Guptill JT, Bromberg MB, Zhu L, Sharma BK, Thompson AR, Krueger A, Sanders DB. Patient demographics and health plan paid costs in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014 Jul;50(1):47-51.
- GUS 2023** Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2023-2060 (poziom - powiaty). 20.12.2023. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2023-2060-poziom-powiaty,12,1.html>
- Gwathmey 2016** Gwathmey KG, Conaway MR, Sadjadi R. Construction and validation of the chronic acquired polyneuropathy patient-reported index (CAP-PRI): a disease-specific, health-related quality-of-life instrument. *Muscle Nerve* 54(1):9-17
- Hafsteinsdottir 2016** Hafsteinsdottir B, Olafsson E. Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. *Eur Neurol*.2016;75:263-268.
- Hamilton 1992** Hamilton GF, McDonald C, Chenier TC. Measurement of Grip Strength: Validity and Reliability of the Sphygmomanometer and Jamar Grip Dynamometer. *JOSPT*.1992;16(5).
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- IH 2020** Interior Health Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Program Recommendations. July 2019.
- IHE 2022** Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the clinical use of immune globulin. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2022
- JGP 2024** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu NFZ. Statystyki. Jednoodrodne Grupy Pacjentów.

Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.

- Joles 2013** Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *Immunotargets Ther.* 2013 Sep 18;2:125-33.
- Kacar 2018** Kacar A, Bjelica B, Bozovic I, Peric S, Nikolic A, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djordjevic G, Vukojevic Z, Dominovic-Kovacevic A, Stojanovic M, Stevic Z, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnic D, Basta I. Neuromuscular disease-specific questionnaire to assess quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* Mar 2018;23(1):11-16.
- Kalita 2023** Kalita M, Potulska-Chromik A, Majewski G, Lipowska M, Kostera-Pruszczyk A. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna — rozpoznanie i leczenie na podstawie kryteriów EAN/PNS z 2021 rok. *Pol. Przegl. Neurol* 2023;19(3):190-201. DOI: 10.5603/ppn.95450
- KE HyQvia 2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 25.1.2024 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 25.1.2024 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: 17.04.2024 r.
- Krocza 2011** Krocza S, Świerczyńska A, Kaciński M. Kliniczne i neurofizjologiczne następstwa zespołu Guillain-Barre. *Przegląd lekarski* 2011/68/11.
- Kuitwaard 2010** Kuitwaard K, van der Berg LH, Vermeulen M. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2010;81(12):1374-9.
- Leussink 2016** Leussink VI, Hartung HP, Kieseier BC. Subcutaneous immunoglobulins in the treatment of chronic immune-mediated neuropathies. *The Adv Neurol Disord.*2016;9(4):336-343.
- Lewis 2023** Lewis RA, Muley SA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. 2023 UpToDate.
- Lewis 2023a** Lewis RA, Muley SA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Treatment and prognosis. 2023 UpToDate.
- Lunn 1999** Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* May 1999;66(5):677-8
- Mahdi-Rogers 2014** Mahdi-Rogers M, McCrone P, Hughes RA. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol.* Jan 2014;21(1):34-9
- Markies 2002** Markies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FGA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2002;72:596-601.
- Markies 2015** Markies ISJ, Kieseier BC. Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol.*2016;75(3-4):199-206.
- Markvardsen 2013** Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology.*2013;20:836-842.

- Markvard-
sen 2014** Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014; 21(12):1465-1470
- Markvard-
sen 2017** Markvardsen L, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy treatment satisfaction and costs. *Journal of the Neurological Sciences*.2017;378:19-25.
- Mengel
2018** Mengel D, Fraune L, Sommer N, et al. Costs of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Germany. *Muscle Nerve*. Nov 2018;58(5):681-687.
- 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.
- Mygland
2001** Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*. Mar 2001;8(2):157-65.
- MZ
18/03/2024** Obwieszczenie z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku.
- 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.
- NAC 2021** National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Tinmouth A. Immunoglobulin Utilization Statement. 10.03.2021
- NFZ
24/2023/IV** Uchwała Rady NFZ Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- Nicolay
2006** Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM et al. mHealth-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72
- Nobile-Ora-
zio 2012** Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S., Uncini A., Beghi E., Messina P., Antonini G., Fazio R., Gallia F., Schenone A., Francia A., Pareyson D., Santoro L., Tamburin S., Macchia R., Cavaetti G. Gianini F., Sabatelli M. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493–502
- Nobile-Ora-
zio 2017** Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Bianco M. Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan. *Expert Rev Neurother*. Aug 2017;17(8):755-765.
- ORBCON
2018** Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario Immune Globulin (IG) Utilization Management Guideline Version 4.0. 31.01.2018.
- Orpha 2023** Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – November 2023

- 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: 17.04.2024 r.
- Owens 2018** Owens GM. The economic burden and managed care implications of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Am J Manag Care*. 2018 Sep;24(17 Suppl):S380-S384.
- Park 2022** Park SB, Li T, Kiernan MC, Garg N, Wilson I, White R, Boggild M, McNabb A, Lee-Archer M, Taylor BV. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy in two regions of Australia. *Muscle Nerve*. 2022 Nov;66(5):576-582. doi: 10.1002/mus.27698. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36054471; PMCID: PMC9805140.
- Peltier 2012** Peltier AC, Donofrio PD. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from bench to bedside. *Semin Neurol*. Jul 2012;32(3):187-95.
- Querol 2021** Querol L, Crabtree M, Herepath M, Priedane E, Viejo Viejo I, Agush S, Sommerer P. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3706-3716. doi: 10.1007/s00415-020-09998-8. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32583051; PMCID: PMC8463372.
- Reilly 2004** Reilly Associates WPAI:GH V2.0 Updated October 20, 2004. Dostęp on-line pod adresem: http://www.reillyassociates.net/WPAI_GH.html Data ostatniego dostępu: 16.07.2018r.
- Ritter 2015** Ritter C, Bobylev I, Lehmann HC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): change of serum IgG dimer levels during treatment with intravenous immunoglobulins. *Journal of Neuroinflammation*. 2015;12:148.
- Said 2013** Said G, Krarup C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 115 (3rd series). *Peripheral Nerve Disorders*. 2013:403-413.
- Schinwelski 2016** Schinwelski M. Częstość występowania spastyczności u chorych po udarze mózgu. Wpływ spastyczności poudarowej na funkcjonowanie i jakość życia chorego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk 2016.
- Siemiński 2013** Siemiński M, Ossowska A. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2013;9(2):47-54.
- 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.
- Tobon 2017** Tobon A. The Role of Immunoglobulin in the Treatment of Immune-Mediated Peripheral Neuropathies. *J Infus Nurs*. Nov/Dec 2017;40(6):375-379
- Tomczak 2012** Tomczak E, Mazur-Melewska K, Mania A. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna z wybiórczym zajęciem nerwów ruchowych – opis przypadku. *Pediatrics Polska*. 2012;87:525-528.
- Turner-Stokes 2014** Turner-Stokes L, Thu A, Williams H. The neurological impairment scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2014;26(1):23-31.
- UR NFZ 2/2018/III** Uchwały Rady NFZ Nr 02/2018/III z dnia 08-03-2018 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- UR NFZ 3/2019/III** Uchwały Rady NFZ Nr 03/2019/III z dnia 19-03-2019 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Dostęp online:

<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.

- UR NFZ 3/2022/IV** Uchwały Rady NFZ Nr 3/2022/IV z dnia 18-03-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- UR NFZ 4/2017/III** Uchwały Rady NFZ Nr 04/2017/III z dnia 16-03-2017 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- UR NFZ 5/2021/IV** Uchwały Rady NFZ Nr 5/2021/IV z dnia 16-03-2021 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwały Rady NFZ Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. Dostęp online do sprawozdania za rok 2023 oraz lata poprzednie: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- UR NFZ 6/2020/III** Uchwały Rady NFZ Nr 6/2020/III z dnia 23-03-2020 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- UR NFZ 8/2023/IV** Uchwały Rady NFZ Nr 8/2023/IV z dnia 20-03-2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- van den Bergh 2021** Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021 Sep;26(3):242-268. doi: 10.1111/jns.12455. Epub 2021 Jul 30. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst.* 2022 Mar;27(1):94. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2022 Apr;29(4):1288. PMID: 34085743.
- van Lieverloo 2018** van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, Gallia F, Nikolic A, Wieske L, Verhamme C, van Schaik IN, Nobile-Orazio E, Basta I, Eftimov F. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol.* 2018 Sep;265(9):2052-2059. doi: 10.1007/s00415-018-8948-y. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29968199; PMCID: PMC6132640.
- van Nes 2011** van Nes SI, Vanhourree EK, Hermans M. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology.* 2011;76:337-345.
- van Schaik 2010** van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JC, Vogels OJ, Hadden RD, Kleine BU, van Norden AG, Verschuuren JJ, Dijkgraaf MG, Vermeulen M. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-

blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Mar;9(3):245-53. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70021-1. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20133204.

Van Schaik 2016 Van Schaik IN, Van Geloven N, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.*2016;17:345.

van Schaik 2018 van Schaik IN, Bril V, Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Neurology* 2018; 17(1):35-46

Vincent 2007 Vincent KA, Carr AJ, Walburn J. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). *Neurology.*2007;68:1051–1057.

Vu 2021 Vu T, Anthony N, Alsina R, Harvey B, Schleutker A, Farias J, Dang S, Suresh N, Gooch C. Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2021; 64(3):351-357

Zasadzka 2017 Zasadzka E, Strzesak D, Poterska A. Siła uścisku ręki u osób po 65 roku życia. *Geriatrics.*2017;11:117-122.

ZUS 2024 Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 17.01.2024 r.