



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
HyQvia  
(immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną  
ludzką hialuronidazą)  
we wskazaniu:**

**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)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.68.2024

Data ukończenia: 9.01.2024

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (CSL Behring GmbH).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Takeda Pharma Sp. z o.o. oraz CSL Behring GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma Sp. z o.o. oraz CSL Behring GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Takeda Pharma Sp. z o.o. oraz CSL Behring GmbH).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CIDP</b>	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>fSCIg</b>	immunoglobulina podskórna wspomagana hialuronidazą (ang. facilitated subcutaneous immunoglobulin)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IgG</b>	immunoglobuliny G
<b>INCAT</b>	skala oceny niepełnosprawności (ang. inflammatory neuropathy cause and treatment)
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, (ang. interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVIg</b>	immunoglobuliny do wlewów dożylnych
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. mean difference)
<b>MRC</b>	skala oceny siły mięśniowej (ang. medical research scale)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PLC</b>	placebo
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>R-ODS</b>	skala oceny niepełnosprawności (ang. rasch-built overall disability scale)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SCIg</b>	Immunoglobuliny do podań podskórnych
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (and. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>DADS</b>	Distal Acquires Demyelinating Sensory
<b>MADSAM</b>	Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor



## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>50</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	51
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	53
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	53
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	54
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>56</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	56
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	56
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	56
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	58
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	60
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	62
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>63</b>
<b>8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>64</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>65</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>67</b>
<b>11. Źródła</b> .....	<b>73</b>
<b>12. Załączniki</b> .....	<b>76</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.10.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1726.2024.10.RBO  
PLR.4500.1727.2024.9.RBO  
PLR.4500.1728.2024.9.RBO  
PLR.4500.1729.2024.9.RBO  
PLR.4500.1730.2024.9.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872,
  - HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889,
  - HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896,
  - HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902,
  - HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926,

Wnioskowane wskazanie:

- 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)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

---

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna, Austria

---

Wnioskodawca  
Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Polska, 00-838, Warszawa,  
ul. Prosta, 68

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.10.2024 r., znak PLR.4500.1726.2024.10.RBO, PLR.4500.1727.2024.9.RBO, PLR.4500.1728.2024.9.RBO, PLR.4500.1729.2024.9.RBO, PLR.4500.1730.2024.9.RBO (data wpływu do AOTMiT 29.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4.12.2024 r., znak OT.423.1.68.2024.3.KC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.12.2024 r. pismem znak PLR.4500.1726.2024.14.IKU z dnia 30.12.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków 2024. ■
- Analiza kliniczna. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków 2024. ■
- Analiza ekonomiczna. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.2, Kraków 2024. ■
- Analiza wpływu na budżet płatnika. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.2, Kraków 2024. ■
- Analiza kliniczna – uzupełnienie.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>HyQvia, <i>Immunoglobulinum humanum normale</i>, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872,</li> <li>HyQvia, <i>Immunoglobulinum humanum normale</i>, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889,</li> <li>HyQvia, <i>Immunoglobulinum humanum normale</i>, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896,</li> <li>HyQvia, <i>Immunoglobulinum humanum normale</i>, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902,</li> <li>HyQvia, <i>Immunoglobulinum humanum normale</i>, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926,</li> </ul>
Kod ATC	J06BA
Substancja czynna	Normalna immunoglobulina ludzka (SCIg)
Droga podania	Do podania podskórnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Składnik IG 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. Rekombinowana hialuronidaza ludzka ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IG 10%. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym. Normalna immunoglobulina ludzka 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 normalnej immunoglobuliny ludzkiej 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</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<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><b>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</b></p> <p>1) potwierdzona:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów,</li> <li>badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> </ol> <p>2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</p>
Dawkowanie w ramach programu lekowego	<p>Dawkowanie immunoglobulin podskórnych (SCIg, fSCIg), posiadających zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z <b>przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP)</b> 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>1) SCIg</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 poprzednią dawką immunoglobuliny dożylniej (obliczaną jako dawka tygodniowa). Tygodniową dawkę można</p>

	<p>podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą liczbę razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa 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.</p> <p><b>2) fSCIG</b></p> <p>Preparat immunoglobuliny ludzkiej do podawania podskórnego 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>																														
Dawkowanie	<p><b>Leczenie immunomodulacyjne w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)</b></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy obliczyć równoważną dawkę tygodniową, dzieląc planową dawkę przez planowy odstęp między dawkami wyrażony w tygodniach. Typowy zakres odstępu między dawkami produktu HyQvia wynosi od 3 do 4 tygodni. Zalecana dawka podskórna wynosi od 0,3 do 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc, podawana w 1 lub 2 sesjach w ciągu 1 lub 2 dni.</p> <p>Podczas dostosowywania dawki należy brać pod uwagę przede wszystkim odpowiedź kliniczną pacjenta. Dawka może wymagać dostosowania w celu osiągnięcia pożądanej odpowiedzi klinicznej. W razie pogorszenia klinicznego dawkę można zwiększyć do maksymalnej zalecanej dawki 2,4 g/kg masy ciała na miesiąc. Jeśli pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym, może być konieczne okresowe zmniejszanie dawki w celu określenia, czy pacjent nadal potrzebuje leczenia IG.</p> <p>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.</p> <p>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 odstępu 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.</p> <p>Zgodnie z poniższą tabelą należy podać obliczoną dawkę jednodzienną (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 odstępu między dawkami i tolerancji.</p> <p><i>*(Przy zmienności odstępu między poszczególnymi infuzjami IgG u danego pacjenta wynoszącej do <math>\pm 7</math> dni lub wielkości równoważnej dawki miesięcznej wynoszącej do <math>\pm 20\%</math> dawka jest uważana za stabilną).</i></p> <p><b>Tabela 2. Zalecany schemat zwiększania dawki podawanej w infuzji przy zmianie leczenia z IVIG na HyQvia</b></p> <table border="1" data-bbox="411 1352 1449 1720"> <thead> <tr> <th>Numer infuzji*</th> <th>Odstęp między dawkami</th> <th>Przykład dla 100 g co 4 tygodnie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Brak infuzji</b></td> </tr> <tr> <td>1. infuzja</td> <td>dawka co tydzień</td> <td>25 g</td> </tr> <tr> <td>2. infuzja</td> <td>dawka co tydzień</td> <td>25 g</td> </tr> <tr> <td>3. infuzja</td> <td>dawka co 2 tygodnie</td> <td>50 g</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Brak infuzji</b></td> </tr> <tr> <td>4. infuzja</td> <td>dawka co 3 tygodnie</td> <td>75 g</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Brak infuzji</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Brak infuzji</b></td> </tr> <tr> <td>5. infuzja</td> <td>dawka co 4 tygodnie</td> <td>100 g (osiągnięcie pełnej dawki)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>* Pierwsza infuzja rozpoczyna się po upływie dwóch tygodni od ostatniej dawki IVIG.</i></p> <p>W danym dniu infuzji maksymalna objętość infuzji nie powinna przekraczać 1200 ml u pacjentów o masie ciała <math>\geq 40</math> kg lub 600 ml u pacjentów o masie ciała <math>&lt; 40</math> 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 miejscach 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.</p> <p>Schemat dawkowania w przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) jest taki sam, jak w przypadku dorosłych.</p>	Numer infuzji*	Odstęp między dawkami	Przykład dla 100 g co 4 tygodnie	<b>Brak infuzji</b>			1. infuzja	dawka co tydzień	25 g	2. infuzja	dawka co tydzień	25 g	3. infuzja	dawka co 2 tygodnie	50 g	<b>Brak infuzji</b>			4. infuzja	dawka co 3 tygodnie	75 g	<b>Brak infuzji</b>			<b>Brak infuzji</b>			5. infuzja	dawka co 4 tygodnie	100 g (osiągnięcie pełnej dawki)
Numer infuzji*	Odstęp między dawkami	Przykład dla 100 g co 4 tygodnie																													
<b>Brak infuzji</b>																															
1. infuzja	dawka co tydzień	25 g																													
2. infuzja	dawka co tydzień	25 g																													
3. infuzja	dawka co 2 tygodnie	50 g																													
<b>Brak infuzji</b>																															
4. infuzja	dawka co 3 tygodnie	75 g																													
<b>Brak infuzji</b>																															
<b>Brak infuzji</b>																															
5. infuzja	dawka co 4 tygodnie	100 g (osiągnięcie pełnej dawki)																													

Zródło: ChPL HyQvia, wnioskowany program lekowy



### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2013 r. (EMA, Europejska Agencja Leków) Data przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) z: <ul style="list-style-type: none"> <li>zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4 ChPL);</li> <li>wtórymi 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 &lt; 4 g/l.</li> </ul> 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po ustabilizowaniu stanu pacjenta za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIg).</li> </ul>
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL HyQvia

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy HyQvia nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualna ocena leku HyQvia obejmuje leczenie chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP), jako leczenia podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego.

Stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego było przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach związanych z leczeniem pierwotnych niedoborów odporności.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml</li> <li>HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml</li> <li>HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml</li> <li>HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 300 ml</li> <li>HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1066.1, <i>Immunoglobulinum humanum subcutaneum</i>
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

--	--

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna oraz rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20), do podania podskórnego (SCIg)), stosowana we wskazaniu tożsamym z zarejestrowanym, tj. u pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną, jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg).

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

#### Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

#### Instrument podziału ryzyka

--

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

- ICD-10 G60-G64: polineuropatie i inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego
  - ICD-10: G61.8 (inne polineuropatie zapalne)
  - ICD-10: G62.8 (inne określone polineuropatie)
- ICD-11: 8C01.3 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

#### Definicja

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

## Etiologia i patogenez

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

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

## Rozpoznanie choroby

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

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

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne EFNS dla CIDP

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

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



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

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

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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

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

### Epidemiologia

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka (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. Uśredniając rozpowszechnienie CIDP wynosi 2,81 przypadków na 100 000 osób. 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 nawracająca (ang. relap-sing-remitting). W tabeli poniżej podsumowano częstość występowania poszczególnych postaci CIDP przedstawionych dla krajów: Walia, Wielka Brytania, Norwegia i Włochy.

Częstość występowania CIDP szacuje się na 1:100 000 mieszkańców niezależnie od wieku. Dzieci stanowią około 10% wszystkich przypadków – częstość występowania 1:300 000 (bardzo rzadko u niemowląt). Zarówno objawy, jak i przebieg są podobne do występujących u dorosłych.

Źródło: AWA Hizentra OT.4331.64.2019; APD wnioskodawcy

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczebności populacji pacjentów leczonych w programie lokowym B.67 - LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHOROÓB 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).

Liczba pacjentów leczonych w programie B.67 wyniosła 1 345 w 2021 roku, 1 430 w 2022 roku oraz 1 754 w 2023 roku. Należy mieć na uwadze, że prezentowana ogólna wielkość populacji obejmuje zarówno pacjentów z ocenianym wskazaniem jak i z innymi wskazaniami terapeutycznymi niebędącymi przedmiotem oceny.

Liczba pacjentów stosująca preparaty podskórne wyniosła 11 w 2021 roku, 44 w 2022 roku oraz 71 w 2023 roku.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ w programie lekowym B.67 - LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHOROÓB 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).

Liczebność populacji	2021	2022	2023
Liczba pacjentów ogółem	1 345	1 430	1 754
Liczba pacjentów stosujących immunoglobuliny podskórne	11	44	71

Źródło: statystyki.nfz.gov.pl

## Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 7. Liczebność populacji według eksperta klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej</b>	Wg mojej wiedzy nie ma rejestru chorych z CIDP w Polsce. Szacuje się, że problem dotyka 0,007% populacji w Polsce, czyli ok. 2624 osoby.	Z liczby urodzeń w roku 2023 i rozpowszechnienia – nowych zachorowań w Polsce może być ok. 20. Biorąc jednak pod uwagę starzenie się społeczeństwa i typowy wiek ujawniania się choroby (40-60 rok życia) wartość ta zapewne jest większa. Brak rejestru nie pozwala na podanie rzeczywistych wartości.	Z danych literaturowych wynika, że ok. 40-41% chorych z CIDP nie odpowiada lub nie może być leczona sterydami, a to właśnie ci chorzy mają wskazania do terapii ludzkimi immunoglobulinami. Byłoby to ok. 1065 osób. Wstępnie stabilizację powinno osiągać się u chorych poprzez podaż dożylną IVIG. Skuteczność kliniczna wynosi ok. 89%, czyli docelową populacją do podtrzymującej terapii podskórnej byłoby ok. 949 osób z CIDP. Obecnie z danych refundacyjnych wynika, że suma pacjentów rozpoczynających terapię podskórą z użyciem preparatu Hizentra. Reszta pacjentów kontynuuje terapię podtrzymującą z użyciem preparatów dożylnych. Wynika z tego, że terapia podtrzymująca chorych z SCID z użyciem preparatów podskórnych dotyczy 15-20% chorych leczonych ludzkimi immunoglobulinami. Trudno mi przewidywać, jaki będzie udział w rynku SCIG i tSCIG. Można szacować, że będzie to rozkład odpowiednio 50:50% - 40:60%.	1. Broers, M. C., de Wilde, M., Lingsma, H. F., van der Lei, J., Verhamme, K. M. C., & Jacobs, B. C. (2022). <i>Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in The Netherlands. Journal of the peripheral nervous system : JPNS</i> , 27(3), 182–188. <a href="https://doi.org/10.1111/jn.s.12502">https://doi.org/10.1111/jn.s.12502</a> 2. van Schaik, I. N., Bril, V., van Geloven, N., Hartung, H. P., Lewis, R. A., Sobue, G., Lawo, J. P., Praus, M., Mielke, O., Durn, B. L., Cornblath, D. R., Merkies, I. S. J., & PATH study group (2018). <i>Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Neurology</i> , 17(1), 35–46. <a href="https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30378-2">https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30378-2</a> 3. GUS 4. Dane refundacyjne ze stron NFZ
<b>Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej</b>	0.67 – 10.3 pacjentów na 100 000 mieszkańców	0.15 – 1.6 zachorowań na 100 000 mieszkańców	50% (szacunki własne)	Broers et al., 2019, PMID: 30669140 (brak danych dotyczących epidemiologii CIDP w warunkach polskich)
<b>Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii</b>	Łącznie w programie B67 ponad 1700 pacjentów, z czego, około 800-1000 to CIDP na terapii podtrzymującej	300-500	10% osiągnięte w ciągu kilku lat	Dane NFZ i oszacowania własne



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://ptneuro.pl/>);
- American Society for Apheresis (ASFA) (<https://www.apheresis.org/>);
- American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- <https://www.tripdatabase.com/>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.12.2024 r. Odnaleziono 5 dokumentów dotyczących leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) (EAN 2021, AANEM 2023 ASFA 2023, Cintas 2023, Muley 2023). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W każdym z odnalezionych dokumentów (EAN 2021, ASFA 2023, AANEM 2023, Cintas 2023 oraz Muley 2023) wskazuje się na możliwość leczenia pacjentów z CIDP za pomocą dożylnie podawanych immunoglobulin. Forma podskórna podania w ramach wnioskowanej populacji jest wskazana do stosowania w ramach leczenia podtrzymującego (ASFA 2023).

Wytyczne EAN 2021 wymieniają IVIg oraz SCIg jako równoważne opcje leczenia u pacjentów z aktywną postacią choroby, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne IVIg.

W ramach publikacji Muley 2023 przedstawiono zaktualizowane informacje wytycznych EAN. Zaktualizowane wytyczne zalecają SCIg jako leczenie podtrzymujące w CIDP po uprzedniej poprawie stanu pacjenta po podaniu IVIg.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAN 2021	<p><u>Wytyczne dla leczenia indukcyjnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z typową CIDP lub wariantem choroby, z obecnymi objawami powodującymi niepełnosprawność zalecane jest stosowanie IVIg lub glikokortykosteroidów (silne zalecenie). Plazmafereza wykazuje podobną skuteczność (silne zalecenie), ale może być gorzej tolerowana i trudniejsza do wykonania. Obecność przeciwwskazań do którejkolwiek z metod leczenia może mieć wpływ na wybór (słabe zalecenie). Zalety i wady leczenia powinny zostać wyjaśnione pacjentowi i powinien on być zaangażowany w podjęciu decyzji (GPP)</li> <li>• Jeśli obiektywna odpowiedź jest niewystarczająca lub dawki podtrzymujące leczenia początkowego (IVIg, kortykosteroidy lub plazmafereza) powodują znaczące skutki uboczne, przed rozważeniem leczenia skojarzonego należy wypróbować inne alternatywne metody leczenia pierwszego rzutu (silne zalecenie). Można rozważyć dodanie do leczenia leku immunosupresyjnego lub immunomodulującego, jednak nie można zalecić konkretnego leku.</li> <li>• W ruchowym wariantcie CIDP w pierwszej kolejności należy zastosować IVIg (GPP)</li> </ul> <p><u>Wytyczne dla leczenia podtrzymującego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli lek pierwszej linii stosowany w leczeniu indukcyjnym był skuteczny, należy kontynuować jego stosowanie do czasu osiągnięcia maksymalnej korzyści (silne zalecenie). Następnie należy stopniowo redukować dawkowanie leku do najniższej skutecznej dawki podtrzymującej (GPP).</li> <li>• U chorych z aktywną chorobą, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne IVIg można zastosować SCIg lub IVIg, zalecane jako równoważne opcje leczenia (silne zalecenie).</li> <li>• Ból neuropatyczny powinien być leczony lekami zgodnie z opublikowanymi wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu neuropatycznego (GPP).</li> <li>• Należy rozważyć porady dotyczące pielęgnacji stóp, ćwiczeń, diety, prowadzenia samochodu i zarządzania stylem życia. W zależności od potrzeb pacjenta należy rozważyć ortozy, fizjoterapię, terapię zajęciową, wsparcie psychologiczne i skierowanie do specjalisty ds. rehabilitacji (GPP). Należy zaoferować pacjentom informacje na temat grup wsparcia (GPP).</li> </ul>
ASFA 2023	<p>Istnieją 3 początkowe opcje leczenia pierwszego rzutu o podobnej skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sterydy,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg</li> <li>• Plazmaferaza (1B).</li> </ul> <p>Leczenie indukcyjne często opiera się na łatwości podania, kosztach, dostępności i/lub skutkach ubocznych. Około 30% pacjentów osiągnie remisję, a zatem leczenie podtrzymujące jest koniecznością u większości chorych. Leczenie podtrzymujące obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterydy</li> <li>• IVIg</li> <li>• SCIg</li> <li>• i/lub powtarzalne zabiegi plazmaferazy (1B).</li> </ul> <p>Leki drugiego rzutu (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, autologicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych) można zastosować u pacjentów opornych na leczenie, po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu lub jako leczenie dodane do glikokortykosteroidów, pozwalające na zmniejszenie stosowanej dawki.</p> <p><i>Poziom i siła rekomendacji:</i>  1A - Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości  1B – Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów  1C - Silna rekomendacja, niska lub bardzo niska jakość dowodów  2A- Słabe zalecenie, wysoka jakość dowodów  2B- Słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów  2C Słaba rekomendacja, niska lub bardzo niska jakość dowodów</p>
<b>AANEM 2023</b>	<p>W oparciu o dowody wysokiej jakości IVIg jest zalecana w leczeniu CIDP, GBS (u dorosłych), MMN, zapalenia skórno-mięśniowego, zaostrzenia MG (ale nie w przewlekłej stabilnej chorobie) i SPS.</p>
<b>Cintas 2023</b>	<p><i>Leczenie indukcyjne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg,</li> <li>• Kortykosteroidy,</li> <li>• Plazmaferaza.</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli po ≤4 cyklach leczenia wystąpiła całkowita remisja objawów choroby można zakończyć leczenie</li> <li>• 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.</li> <li>• 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</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące: u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne IVIg można stosować długoterminowo immunoglobuliny podawane dożylnie lub podskórnie</p>
<b>Muley 2023</b>	<p><b>Aktualizacje wytycznych EAN/PNS dotyczące diagnostyki i leczenia CIDP</b></p> <p>Zaktualizowane wytyczne zdecydowanie zalecają stosowanie kortykosteroidów, IVIg lub plazmaferazy jako pierwszego rzutu w leczeniu CIDP. Przy wyborze leczenia pierwszego rzutu bierzemy pod uwagę kilka czynników, takich jak choroby współistniejące, dostępność i charakterystyka choroby.</p> <p>Chociaż sterydy były historycznie pierwszym skutecznym leczeniem CIDP, IVIg ma tendencję do bycia leczeniem pierwszego rzutu dla większości pacjentów, ze względu na szybkość działania i lepszą tolerancję w porównaniu z kortykosteroidami.</p> <p>Jeśli obiektywna odpowiedź na terapię pierwszego rzutu jest niewystarczająca lub powoduje znaczące działania niepożądane, zaktualizowane wytyczne zalecają alternatywne leczenie pierwszego rzutu przed rozważeniem terapii skojarzonej pierwszego lub drugiego rzutu.</p> <p>Długotrwałe leki immunosupresyjne mogą być przydatne, gdy są stosowane jako leki oszczędzające sterydy lub IVIg lub u pacjentów z nieoptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Zaktualizowane wytyczne zdecydowanie zalecają SCIg jako leczenie podtrzymujące w CIDP po uprzedniej poprawie po podaniu IVIg. Stosowanie SCIg może być szczególnie pomocne w ośrodkach gdzie infuzje w warunkach domowych IVIg nie są dostępne. Z naszego doświadczenia klinicznego wynika, że SCIg może być użyteczny jako długoterminowe leczenie podtrzymujące ze względu na elastyczność, autonomię i zarówno brak ogólnoustrojowych działań niepożądanych i brak potrzeby dostępu dożylnego, a jego stosowanie powinno zawsze uwzględniać preferencje pacjentów. Cotygodniowy schemat SCIg zamiast rzadziej podawanych wlewów dożylnych może być ograniczający dla niektórych pacjentów.</p> <p>U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na niższe dawki SCIg (0,2 g/kg/tydzień), należy zoptymalizować infuzję i dostosować dawkę (np. zwiększyć dawkę do 0,4 g/kg/tydzień) przed rozważeniem innych metod leczenia.</p>
<p>CIDP – przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna; GPP – Good Practice Point; IVIg – dożylna immunoglobulina; SCIg – podskórna immunoglobulina</p>	



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii
Jaki jest odsetek pacjentów, którzy z różnych powodów, pomimo dostępu w ramach programu lekowego do immunoglobuliny do podania podskórnego (SCIG) tj. produktu leczniczego Hizentra, w ramach leczenia podtrzymującego, kontynuują leczenie z zastosowaniem immunoglobulin do wlewów dożylnych (IVIg)?	<i>Głównym ograniczeniem jest dostęp do preparatów podskórnych, a także świadomość lekarzy i pacjentów, dotyczących możliwości zastosowania terapii podskórnej.</i>	50%	Maksymalnie 5%
Czy w Państwa opinii, pojawienie się w programie lekowym kolejnego preparatu SCIG tj. produktu HyQvia: spowoduje przejście udziału w rynku zarówno aktualnie refundowanego preparatu SCIG (tj. Hizentra) jak i preparatów IVIg (dotyczy pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące)? • TAK/NIE – w odniesieniu do preparatów dożylnych • TAK/NIE – w odniesieniu do preparatów podskórnych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAK</li> <li>• NIE</li> </ul> <i>Wprowadzenie do PL drugiego leku podskórnego da szansę objęcia terapią podskórą większej liczby chorych, obecnie leczonych preparatami dożylnymi. Dla wielu chorych terapia podskórna jest lepszym rozwiązaniem – nie wymaga dostępu dożylnego, zmniejsza ryzyko powikłań systemowych, może być realizowana w warunkach domowych, zmniejsza się częstotliwość wizyt w szpitalu. Moim zdaniem głównym ograniczeniem do stosowania podskórnych immunoglobulin był ograniczony dostęp do tych preparatów.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAK</li> </ul> <i>Przejęcie udziału w rynku w mojej ocenie będzie jedynie częściowe. Pomimo zalet stosowania preparatu HyQvia nad podawaniem IVIG, jak również innego aktualnie refundowanego preparatu SCIG trudno będzie zapewnić wszystkim pacjentom z CIDP oczekującym na leczenie wystarczającą ilość produktu tj. HyQvia. Poza tym dożylny wlew immunoglobulin pozostają najlepszą formą rozpoczynania leczenia CIDP przy użyciu immunoglobulin.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAK</li> <li>• NIE</li> </ul> <i>HyQvia w ciągu kilku lat powinna przejąć około połowę udziałów Hizentra, ale w niewielkim stopniu może też zastępować terapie dożylnie z udziałem dostępnych preparatów IVIg, ze względu na krótszy czas i mniejszą liczbę podań niż Hizentra (ma to większe znaczenie względem IVIG)</i>
Proszę o wskazanie odsetka pacjentów przejmujących udziały poszczególnych produktów SCIG oraz IVIg w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: • spowoduje przejście udziału w rynku tylko preparatu SCIG (tj. Hizentra)? TAK/NIE Proszę o wskazanie odsetka pacjentów przejmujących udziały ww. produktu SCIG w przypadku	<i>Wydaje się, że w ciągu najbliższych lat udział preparatów podskórnych w terapii chorych z CIDP będzie zawierał się w przedziale 15 – 20% wszystkich zdiagnozowanych chorych leczonych preparatami ludzkich immunoglobulin. Wynika to z faktu dostępności leków oraz przekonania lekarzy i pacjentów do nowych dla nich form prowadzenia terapii. W dalszej perspektywie, wraz ze zwiększaniem się dostępu do SCIG i SCIG ifSCIG, a także większego przekonania pacjentów i lekarzy do tej formy terapii ten odsetek powinien wzrastać. Podobny trend obserwowano u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności, u których</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIE</li> <li>• 50% pacjentów otrzymujących inny preparat SCIG (tj. Hizentra);</li> <li>• 50% pacjentów otrzymujących IVIG;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCIG – do 50%</li> <li>• IVIG – do 5 %</li> </ul>



Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii
objęcia refundacją ocenianej technologii.	<p>obecnie zdecydowana większość leczy się podskórnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NIE</li> </ul> <p>Jak wyżej. W mojej opinii obecnie na rynku immunoglobulin zapotrzebowanie na preparaty podskórne znacznie przewyższa ich dostępność. Tak więc trudno mówić o przejęciu rynku pomiędzy preparatami immunoglobulin podawanych podskórnie.</p> <p>Jw. – nie przewiduję spadku zastosowania Hizentra w leczeniu CIDP. Natomiast prawdopodobnie zmniejszy się odsetek pacjentów leczonych dożylnie w fazie podtrzymywania remisji</p>		
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Z mojej perspektywy największym problemem jest niestabilny dostęp do produktów osoczo pochodnych, w tym do ludzkich immunoglobulin. Stale występują kłopoty z dostępem do preparatów dożylnych albo podskórnych. Wynika to ze stale zwiększającego się zapotrzebowania na preparaty immunoglobulin i faktu, że popyt przewyższa podaż. Rynek immunoglobulin zależy od dostępu do osocza, a ten zależy od wielu elementów, np. załamał się podczas pandemii.</p>	<p>Brak dostępu do leczenia immunosupresyjnego CIDP w ramach dedykowanego programu lekowego – np. wlewy rytuksymabu u pacjentów z CIDP, którzy nie dopowiedzieli na zastosowanie IVIG lub SCIG, u pacjentów z CIDP o obrazie klinicznym imitującym nodopatie lub u pacjentów z polineuropatią z przeciwciałami anti-MAG. Biorąc pod uwagę koszty związane ze stosowaniem dożylnych lub podskórnych immunoglobulin w odniesieniu do kosztów związanych z leczeniem rytuksymabem zastosowanie takiej alternatywny leczenia immunosupresyjnego w ramach programu lekowego wydaje się wysoce wskazane.</p>	<p>Konieczność hospitalizacji w przypadku podań dożylnych, co generuje obciążenie placówek i w niektórych przypadkach wiąże się z brakiem możliwości podania leku w wyznaczonym terminie, brak możliwości hospitalizacji jednodniowych ze względu na zapisy programu, ogólnoustrojowe działania niepożądane w przypadku IV, absencje w pracy u leczonych pacjentów.</p> <p>Dodatkowo podawanie immunoglobulin dożylnie związane jest z występowaniem fluktuacji stężenia immunoglobulin w trakcie leczenia – bezpośrednio po infuzji występuje pik stężenia, potem dochodzi do spadku. Wprowadza to pewną niestabilność procesu leczenia, która stanowi problem w przypadku terapii podtrzymującej, mającej na celu zapewnienie stabilnej kontroli choroby.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Stworzenie racjonalnej polityki pozyskiwania i przetwarzania osocza w Polsce (co niekoniecznie oznacza budowę fabryki frakcjonowania osocza) i ustabilizowania dostępu do preparatów ludzkich immunoglobulin.</p>	<p>Poszerzenie liczby terapii dostępnych dla pacjentów, którzy nie tolerują lub nie uzyskują poprawy klinicznej po zastosowaniu dożylnych/podskórnych immunoglobulin. Z tego powodu wskazane jest poszerzenie programu o inne możliwości leczenia immunomodulacyjnego (np. wspomniany powyżej rytuksymab).</p>	<p>Możliwość konsultowania pacjenta w ramach teleporady zamiast wizyty stacjonarnej u pacjentów, którzy nie wymagają wizyty w ośrodku.</p>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<p>Możliwe nadużycia mogą wynikać z błędnej diagnozy CIDP, dlatego prowadzeniem programu lekowego powinni zajmować się specjaliści mający duże doświadczenie w tej dziedzinie.</p>	<p>Największym wyzwaniem pozostaje właściwe rozpoznanie CIDP. Odsetek błędnych rozpoznań tej jednostki chorobowej sięga 50%. Stosowanie immunoglobulin może być nieskuteczne zwłaszcza w przypadku nodopatii (polineuropatie mogące imitować klinicznie i neurofizjologicznie</p>	<p>Brak – program lekowy definiuje kryteria włączenia do leczenia i zasady jego monitorowania.</p>

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii
		CIDP) – wówczas możliwie wcześniej należy rozważyć inne formy leczenia immunosupresyjnego.	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Ze względów zdrowotnych – pacjenci, którzy nie tolerują preparatów dożylnych ludzkich immunoglobulin. Dodatkowo – dużą korzyść odniosą pacjenci, którzy są aktywni zawodowo. Dla nich mniejsza częstotliwość przetoczeń może mieć istotne znaczenie.	Pacjenci z ruchową postacią CIDP.	Pacjenci nie wymagający hospitalizacji, którzy mogą odnieść korzyść z leku ze względu na schemat dawkowania - rzadsze podania, większe dawki jednorazowe ze względu na zawartość hialuronidazy.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci u których wystąpią objawy niepożądane po leczeniu fSCIG. Część z nich może lepiej tolerować SCIG.	Nodopatie/paranodopatie imitujące przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną, jak również polineuropatia związana z obecnością przeciwciał anti-MAG.	Pacjenci wymagający stosowania immunoglobuliny dożylnej w ramach hospitalizacji i/lub i wymagający hospitalizacji ze względu na stan kliniczny.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Stała dostępność do preparatów fSCIG – najgorszą sytuacją byłoby, gdyby pacjenci objęci tą terapią musieli być przestawiani ponownie (nawet czasowo) na terapię dożylną albo na mniej skuteczne terapie – np. sterydy.	Zbyt szerokie stosowanie technologii wśród pacjentów z błędnie rozpoznany CIDP. W mojej opinii istnieje konieczność używania skal zaawansowania choroby, umożliwiających zarazem ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie (np. skala INCAT, MRC60, I-RODS).	Nie widzę problemów.
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Efektywność terapii podtrzymującej z użyciem SCIG i fSCIG jest porównywalna. Główną korzyścią jest możliwość rzadszych przetoczeń (podskórne 2-4 x w miesiącu, fSCIG 1-2 x w miesiącu), co może być ważne dla części pacjentów. Dodatkowo ważnym argumentem jest, że przy nietolerancji jednego preparatu można zastosować drugi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siła mięśniowa wybranych grup mięśniowych kończyn górnych (zarówno proksymalnych jak i dystalnych).</li> <li>• Deficyt motoryczny kończyn górnych oceniany jako sprawność manualna w zakresie używania noża i widelca, zapinania zamków i guzików, mycia lub czesania włosów, posługiwania się małymi monetami – elementy oceny kończyn górnych w skali INCAT.</li> <li>• Siła mięśniowa wybranych grup mięśniowych kończyn dolnych (ocena mięśni proksymalnych i dystalnych).</li> <li>• Deficyt ruchowy kończyn dolnych (chód samodzielny, chód z podparciem, poruszanie się pacjenta przy pomocy wózka inwalidzkiego) – elementy oceny kończyn dolnych skali INCAT.</li> <li>• Deficyt czucia głębokiego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nawrót choroby</li> <li>• Ocena sprawności pacjenta (np. skale INCAT, R-ODS)</li> <li>• Ocena siły mięśni pacjenta (np. skala MRC, pomiar siły uścisku dłoni)</li> <li>• Ocena jakości życia (np. skala EQ-5D)</li> </ul>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Wygodna droga podania – podskórna, możliwa do realizacji samodzielnie przez chorego w warunkach domowych, mniejsze ryzyko powikłań systemowych. Rzadsze podawanie przy użyciu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena zmiany punktacji w skali MRC (Medical Research Council) dla wybranych grup mięśniowych po leczeniu vs przed podaniem leku.</li> </ul>	Nie wskazano.

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii
	preparatu fSCIG w porównaniu do standardowych SCIG, co dla wielu chorych jest istotną różnicą.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba i zakres z wymienionych czynności, które pacjent jest w stanie wykonać bez trudności lub z trudnościami po leczeniu vs przed podaniem leku.</li> <li>Ocena zmiany punktacji w skali MRC (Medical Research Council) dla wybranych grup mięśniowych po leczeniu vs przed podaniem leku.</li> <li>Liczba i zakres z wymienionych czynności, które pacjent jest w stanie wykonać bez trudności lub z trudnościami po leczeniu vs przed podaniem leku</li> <li>Nasilenie zaburzenia czucia wibracji i czucia ułożenia po leczeniu vs przed podaniem leku.</li> </ul>	

Tabela 10. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanych ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu			
<b>Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej</b>					
<i>Kortykosteroidy</i>	30%	20%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie refundowane, tanie i dostępne
<i>Dożylna wlewy immunoglobulin</i>	80%	40-50%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Dostępne głównie w zakresie programu lekowego, wysoki koszt leczenia
<i>Plazmafereza</i>	10%	10%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Dostępna jedynie w warunkach szpitalnych, technologia skuteczna jednak inwazyjna
<i>Leczenie immunosupresyjne</i>	10%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Najtańsze w odniesieniu do dostępnych doustnych immunosupresantów (np. azatiopryna), leczenie o niskiej skuteczności klinicznej
<i>Rytuksymab w ramach RDTL</i>	5%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Niska cena w stosunku do potencjalnej skuteczności leczenia, zwłaszcza w zakresie wybranych podtypów polineuropatii zapalnych
<b>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej</b>					
<i>IVIG (dożylna terapia)</i>	Na rok 2024 z danych refundacyjnych	Wg szacunków ok. 910 osób mogłoby być leczonych w terapii	-	-	Skuteczność preparatów dożylnych i podskórnych w terapii podtrzymującej jest porównywalna. Jeśli uwzględną się wszystkie koszty, wydaje się, że terapia Podskórna prowadzona w warunkach domowych, z ograniczeniem



Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu			
<b>Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej</b>					
	<i>leczeniem objętych jest 1021 osób, z czego dożylnie 832 osoby są leczone IVIG</i>	<i>podtrzymującej podskórnie. Terapia dożylna byłaby zarezerwowana głównie do leczenia pacjentów do czasu stabilizacji choroby</i>			<i>wizyt w szpitalu będzie dla systemu także tańsza. Do tego koszty społeczne – np. mniejsza absencja w pracy – dodatkowa korzyść ekonomiczna dla pacjenta i Państwa.</i>
<i>SCIG – terapia podskórna z użyciem preparatu Hizenta – dotychczas jedyne ujętego w leczeniu podskórnym</i>	<i>189 osób (suma osób wprowadzonych do programu od 2021 r. do pierwszej połowy 2024 r.</i>	<i>Głównym ograniczeniem do objęcia leczeniem podskórnym docelowej puli pacjentów jest dostępność preparatów podskórnych ludzkich immunoglobulin. Wydaje mi się, że utrzyma się dotychczasowy trend w leczeniu SCIG, natomiast wdrożenie fSCIG do programu lekowego otworzy drogę do terapii podskórnej dla kolejnej grupy pacjentów, którzy obecnie otrzymują preparaty podskórne.</i>			
<b>Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii</b>					
<i>Immunoglobuliny dożylna</i>	90-95%	<i>90%, W ostatnim czasie rośnie zapotrzebowanie na SCIG ogółem zatem udział IV może spaść do 85-80%</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Dane NFZ, oszacowania własne. Opcja najtańsza ze względu na limit finansowania. Immunoglobuliny dożylna i podskórna charakteryzują się podobną skutecznością, Wydaje się, że w przypadku IVIg występuje więcej ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</i>
<i>Immunoglobulina podskórna</i>	5-10%	3-5%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>HyQvia ma podobną skuteczność jak refundowane już preparaty Ig podskórna, ale może być podawana rzadziej. Ig podskórne mogą być podawane w warunkach domowych.</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., obecnie w ramach programu lekowego B.67 „LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHOROÓB 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)” ze środków publicznych w Polsce finansowane są następujące substancje:

- Immunoglobuliny do podania podskórnego:
  - Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml;
- Immunoglobuliny do podania dożylnego:
  - Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml;
  - Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml;
  - Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml;
  - Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l;

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobuliny podawane podskórnym,</li> <li>• Immunoglobuliny podawane dożylnie,</li> </ul>	<p>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 (Flebo-gamma 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.</p> <p>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 podskórnym, finansowanych w ramach powyższego programu lekowego.</p> <p>Leczenie immunoglobulinami podawanymi podskórnym 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 stanowiło 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 formą 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 podskórnym, z immunoglobulinami stosowanymi dożylnie.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami planuje się poszukiwanie badań umożliwiających</p>	Zasadny



	<i>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.</i>	
--	--	--

Wnioskodawca, w pierwotnie złożonych analizach jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej przyjął zastosowanie immunoglobulin podawanych podskórnie. Wybór uzasadniono faktem, 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. Ponadto, jako dodatkowy komparator w analizie klinicznej przyjęto także zastosowanie immunoglobulin podawanych dożylnie, gdyż pomimo dostępu do leczenia SCIg leczenie IVIg może być z różnych powodów nadal kontynuowane u części chorych.

W ramach pisma w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca został wezwany do uzupełnienia analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet o komparator stanowiący immunoglobuliny do wlewów dożylnych. W opinii analityków Agencji jest to aktualnie refundowana opcja terapeutyczna w populacji pacjentów z CIDP, stosujących leczenie podtrzymujące.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych uzupełnił analizy AE oraz BIA o dodatkowy komparator. A więc, w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet jako komparatory dla preparatu HyQvia przyjęto obecnie refundowany w leczeniu podtrzymującym CIDP preparat Hizentra, będący immunoglobuliną podskórną (SCIg) oraz immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg).

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni, dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultantka Krajowa z dziedziny immunologii klinicznej oraz prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii, jako aktualnie stosowane technologie medyczne wskazali immunoglobuliny podawane podskórnie oraz immunoglobuliny podawane dożylnie. Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej z 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy, wskazał dodatkowe opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu, takie jak: kortykosteroidy, plazmaferezę, leczenie immunosupresyjne oraz rytuksymab w ramach RDTL.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	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"> <li>Inne neuropatie o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, ang. multifocal motor neuropathy), atypowe postaci CIDP</li> <li>Stosowanie SClg bez stabilizacji IVIg lub u chorych nieuzyskujących odpowiedzi na terapię IVIg</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena produktu HyQvia w leczeniu podtrzymującym (fSCIG10): uwzględniono badania, w których zaznaczono, że stosowana podskórna IgG to lek HyQvia, w schemacie zalecanym w ChPL</li> <li>Porównanie ogólne SClg z IVIg w leczeniu podtrzymującym: dowolny preparat SClg umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonego badania</li> </ul>	Inne niezalecane dawkowanie (np. podania bolusowe)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt Hizentra (SClg) w leczeniu podtrzymującym, w schemacie zalecanym w ChPL (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna)</li> <li>Immunoglobuliny dożylne w leczeniu podtrzymującym (dodatkowy komparator – analiza kliniczna)</li> <li>Placebo (komparator dodatkowy, celem szerszej oceny efektywności klinicznej i możliwości wykonania porównania pośredniego)</li> <li>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.</li> </ul>	Inne niezdefiniowane komparatory
Punkty końcowe	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"> <li>Farmakokinetyka i farmakodynamika</li> <li>Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> <li>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</li> <li>nie uwzględniano punktów końcowych, dla których wyniki podano w podgrupach lub okresach badań, które nie spełniały przyjętych kryteriów odnośnie populacji/interwencji</li> </ul>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>Porównanie pośrednie HyQvia z Hizentra oraz IVIg: badania RCT umożliwiające porównanie przez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy pojedynczych przypadków</li> <li>Abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej</li> </ul>

	wspólny komparator (placebo) w formie pełnotekstowej; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porównanie SCIg z IVIg: badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pretest/posttest prezentujące porównanie SCIg vs IVIg;</li> </ul>	
--	---	--

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w elektronicznych bazach danych: MEDLINE przez PubMed, EmBase przez Elsevier oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Jako datę wyszukiwania podano „do 26 kwietnia 2024 r.”.

Zaznaczono, iż selekcja badań, zarówno pierwotnych jak i wtórnych, dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego, niezależnego analityka. Stopień zgodności między analitykami wyniósł 0,94 (współczynnik kappa). W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 2.12.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny Ramzi 2024: opublikowany przed datą wyszukiwania badań w analizie wnioskodawcy. W odpowiedzi na uwagę Agencji, w ramach przekazanych uzupełnień, wnioskodawca przedstawił opis przeglądu systematycznego Ramzi 2024.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 17 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz jedno doniesienie konferencyjne, spełniające przyjęte kryteria włączenia.

Dwie z odnalezionych publikacji obejmowały porównanie wnioskowanej technologii z placebo (fSCIg vs. PLC)

- badanie RCT **ADVANCE-CIDP 1** (Bril 2023 oraz doniesienie konferencyjne Hadden 2024).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami. Z tego względu do przeglądu włączono badania pozwalające na przeprowadzenie następujących porównań:

- porównania pośredniego preparatów fSCIg vs. SCIg:
  - SCIg vs. PLC: trzy publikacje opisujące badanie RCT **PATH** (van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020);
- porównania pośredniego preparatów fSCIg vs. IVIg:
  - IVIg vs. PLC: dwa badania RCT **ICE** (Hughes 2008) oraz **Adrichem 2022**.

Dodatkowo, celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań dla porównania podskórnego podania IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej, zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – Cocito 2014 (publikacje Cocito 2014, Cocito 2016), Cocito 2011, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia, w którym przedstawiono porównanie SCIg vs IVIg: Racosta 2017, gdzie przedstawiano wyniki w populacjach pacjentów z CIDP i MMN (wielogniskowa neuropatia ruchowa, ang. multifocal motor neuropathy). Ponadto, w odpowiedzi na uwagę Agencji, w ramach przekazanych uzupełnień, wnioskodawca przedstawił opis przeglądu systematycznego Ramzi 2024 – przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą prezentujący ocenę immunoglobulin podawanych podskórnie (SCIg) w populacji chorych na CIDP.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>ADVANCE-CIDP 1</b> (Bril 2023 oraz Hadden 2024) <u>Źródło finansowania:</u> Takeda	<p>Prospektywne randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 54 (21 krajów)</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> fSCIG: Preparat HyQvia, dostarczany w dwóch fiolkach, z których jedna zawiera ludzką rekombinowaną hialuronidazę (rHuPH20) 80 U/g, natomiast druga 10% roztwór ludzkiej immunoglobuliny (IG). W pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a następnie podskórne wstrzyknięcie immunoglobuliny. Immunoglobulinę podawano w dawce równoważnej do dawki immunoglobuliny stosowanej u pacjenta dożylnie (IVIg) przed rozpoczęciem badania, rHuPH20 podawano w dawce dopasowanej do ilości stosowanej IG. Interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie.</p> <p>PLC: Placebo (0,25% roztwór albuminy ludzkiej) dopasowane objętością do równoważnej dawki IG stosowanej dożylnie przed rozpoczęciem badania, oraz rHuPH20 80 U/g, również dopasowana objętościowo. W pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a następnie podskórne wstrzyknięcie placebo. Interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie.</p> <p><u>Typ analizy:</u> mITT, bezpieczeństwo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni lub kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat w czasie skryningu.</li> <li>Udokumentowane rozpoznanie potwierdzonej lub prawdopodobnej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP; wyłączone zostały atypowe przypadki CIDP o charakterze ogniskowym oraz czysto czuciowym), potwierdzone przez neurologa specjalizującego się w chorobach nerwowo-mięśniowych, zgodne z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku. Spełnienie kryteriów elektrodiagnostycznych musiało być potwierdzone centralnie przez niezależnego, wykwalifikowanego/certyfikowanego badacza</li> <li>W przeszłości odpowiedź na leczenie IgG (częściowa lub całkowita poprawa objawów neurologicznych i deficytów) i obecnie konieczność stosowania stabilnych dawek leczenia IVIg w zakresie dawek odpowiadających skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), podawanych przez <math>\geq 12</math> tygodni przed skryningiem. Interwał dawkowania leczenia IVIg musiał wynosić od 2 do 6 tygodni (włącznie). Dopuszczalne były wahania w interwale dawkowania do <math>\pm 7</math> dni lub w ilości miesięcznej dawki do <math>\pm 20\%</math> pomiędzy infuzjami IgG pacjenta przed badaniem</li> <li>Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 0 do 7 (włącznie). Pacjenci z wynikami INCAT wynoszącymi 0 lub 1 (czy to z kończyn górnych, czy dolnych) lub 2 (jeśli przynajmniej 1 punkt pochodzi z kończyny górnej) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego musieli mieć w dokumentacji medycznej udokumentowaną historię znaczącej niepełnosprawności, zdefiniowanej jako wynik w skali niepełnosprawności INCAT <math>\geq 2</math> (musi pochodzić wyłącznie z kończyn dolnych). Ogólnie, pacjenci byli włączani do badania, jeśli spełnione zostało jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 3 do 7 włącznie w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego</li> <li>Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty pochodzą z kończyn dolnych)</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik częstości nawrotów, mierzony jako odsetek pacjentów doświadczających pogorszenia funkcjonalnego, zdefiniowanego jako wzrost o <math>\geq 1</math> punkt w porównaniu z wartością wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg skali INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pogorszenie funkcjonowania (złożony punkt końcowy), zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: wzrost o <math>\geq 1</math> punkt w dwóch kolejnych ocenach INCAT, spadek siły chwytu (mierzonej wigrametrem Martina w ręce o większej intensywności objawów) o <math>\geq 8</math> kPa lub spadek o <math>\geq 4</math> punkty w wyniku R-ODS;</li> <li>czas do nawrotu choroby;</li> <li>średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali R-ODS;</li> <li>jakość życia (SF-36, EQ-5D) i satysfakcja z leczenia (TSQM-9), oraz preferencje odnośnie stosowanego leczenia;</li> <li>średnie zmiany wyniku INCAT, wynik pomiaru siły chwytu ręki, oraz wynik skali MRC (opisane jako „trzeciorzędowe” punkty końcowe);</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty nie pochodzą z kończyn dolnych) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik <math>\geq 2</math> udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem. Jeśli wynik był większy niż 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty musiały pochodzić z kończyn dolnych</li> <li>○ Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 0 lub 1 w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik <math>\geq 2</math> (oba z kończyn dolnych) udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty muszą pochodzić z kończyn dolnych</li> <li>• Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi mieć negatywny test ciąży w czasie skryningu i zobowiązać się do stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 30 dni po ostatnim podaniu badanego leku</li> <li>• Pacjent musi wyrazić gotowość i mieć zdolność do podpisania formularza świadomej zgody</li> <li>• Pacjent musi wyrazić gotowość i mieć zdolność do przestrzegania wymagań protokołu</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> fSClg: N = 67 PLC: N = 71</p>	
<p><b>PATH</b> (van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Liczba ośrodków:</u> 69 <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> do 52 tyg. (w tym 25 tyg. leczenia SClg) <u>Interwencja:</u> SClg:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• SClg 0,2 g/kg mc.: immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc + placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej) w dawce pozwalającej na zachowanie zaślepienia (do objętości leków podawanych pozostałym grupom)</li> <li>• SClg 0,4 g/kg mc.: immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc.</li> </ul>           PLC: placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej) <u>Typ analizy:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli (18 lat lub więcej);</li> <li>• Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r.;</li> <li>• Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SClg 0,2 g/kg mc.: N=57</li> <li>• SClg 0,4 g/kg mc.: N=58</li> <li>• PLC: N=57</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> Odsetek pacjentów z nawrotem CIDP lub wykluczonych z badania <u>Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe:</u> zmiana wyniku INCAT, zmiana wyniku R-ODS, zmiana siły mięśniowej MRC, zmiana siły uścisku, zmiana stężenia IgG w surowicy, ocena przewodnictwa nerwowego, jakość życia wg EQ-5D, ocena z satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM, ocena preferencji pacjenta, ocena produktywności wg kwestionariusza WPAl, ocena bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> , analizy dodatkowe bezpieczeństwo: ITT		
<b>ICE</b> (Hughes 2008) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Grifols Therapeutics LLC	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Liczba ośrodków:</u> 33 <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> do 52 tyg. (w tym 25 tyg. leczenia SCIG) <u>Interwencja:</u> IVIg: IVIg 1 g/kg mc.: immunoglobulina (Gamunex) w dawce 1 g/kg mc. podawana dożylnie; PLC: placebo (0,1% roztwór albuminy), podawane dożylnie; w obu grupach podanie wykonywane w 1 lub 2 dniu, co trzy tygodnie przez 24 tygodnie. <u>Typ analizy:</u> skuteczność: mITT bezpieczeństwo: mITT	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• dorośli (18 lat lub więcej);</li><li>• rozpoznanie CIDP;</li><li>• postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem;</li><li>• istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych;</li><li>• do fazy rozszerzonej badania ICE kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę crossover z poprawą w zakresie skali INCAT utrzymującą się na poziomie <math>\geq 1</math> w porównaniu z oceną na początku badania.</li></ul> <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• IVIg: N=43</li><li>• PLC: N=31</li></ul>	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzona za pomocą adjusted-INCAT (aINCAT) <u>Drugorzędowe i dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana siły uścisku, zmiana siły mięśniowej MRC, nawrót CIDP, prawdopodobieństwo nawrotu</li><li>• bezpieczeństwo</li></ul>
<b>Adrichem 2022</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Grant rządu holenderskiego	Prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Liczba ośrodków:</u> 7 <u>Typ hipotezy:</u> <i>non-inferiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie <u>Interwencja:</u> IVIg: immunoglobulina podawana dożylnie w dawce i częstotliwości odpowiadającej indywidualnej dawce i częstotliwości przed badaniem (kontynuowano podawanie stosowanej immunoglobuliny). PLC: placebo (0,9% roztwór NaCl) podawane dożylnie oraz immunoglobulina stosowana przed badaniem, podawana dożylnie ze stopniowo ograniczonym dawkowaniem: 75% dawki, 50% dawki oraz 25% dawki przy trzecim podaniu, od czwartego podania stosowano wyłącznie placebo. <u>Typ analizy:</u> ITT	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li><li>• prawdopodobna lub definitywna CIDP według kryteriów Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku;</li><li>• choroba ustabilizowana na leczeniu IVIg przez przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, z dawkowaniem co 2-6 tygodni.</li></ul> <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• IVIg: N=31</li><li>• PLC: N=29</li></ul>	<u>Głównym punktem końcowym</u> badania była zmiana od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS. <u>Najważniejszym z dodatkowych ocenianych punktów końcowych</u> był odsetek pacjentów bez nawrotu choroby po 24 tygodniach leczenia. Wśród dodatkowych punktów końcowych oceniano również zmiany siły uchwytu dłoni (dominującej lub w przypadku asymetrycznej choroby – bardziej dotkniętej objawami), zmiany wyniku skali MRC, upośledzenie czuciowe w ocenie podskali INCAT-SS, ocenę nasilenia bólu według skali PI-NRS, ocenę zmęczenia przy pomocy skali FSS, ocenę stopnia upośledzenia ogólnego według skali ALDS, subiektywną ocenę pogorszenia stanu klinicznego pacjenta (5-stopniowa skala PGIC), oraz ocenę jakości życia przy wykorzystaniu skali SF-36.
<b>Badania wtórne</b>			
<b>Racosta 2017</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa podskórnym i dożylnym immunoglobulin stosowanych w leczeniu CIDP i MMN.	<u>Badania włączone do porównania SCIG vs IVIg w populacji CIDP:</u> Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014 i Yoon 2015.	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza główna)</li></ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Nie podano informacji o źródłach finansowania</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u> Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase i Scopus. Dodatkowo: referencje włączonych badań. Zakres czasowy przeprowadzonego wyszukiwania: od 1990 do 29 lutego 2016 r. Kryteria językowe: publikacje w języku angielskim, hiszpańskim lub francuskim. <u>Oceniana interwencja:</u> SClg vs IVlg. <u>Oceniana populacja:</u> CIDP lub MMN. <u>Rodzaj badań:</u> próby przedstawiające wyniki na końcu okresu terapii IVlg lub SClg w porównaniu do terapii odpowiednio SClg lub IVlg (w zależności, co chory otrzymywał jako pierwsze); badania musiały przedstawiać rezultaty dla oceny siły mięśniowej z wykorzystaniem skali MRC (Medical Research Scale); wykluczano próby, które przedstawiały wyniki dla tych samych populacji chorych</p>	<p>Pozostałe badania dotyczące SClg vs IVlg włączone do PS, nie spełniały kryteriów niniejszego raportu: wszystkie próby przeprowadzone w populacji MMN. W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza wrażliwości)</li> <li>bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia umiarkowanych i/lub ogólnoustrojowych AEs)</li> </ul>
<p><b>Ramzi 2024</b> <u>Źródło finansowania:</u> Finansowanie w ramach otwartego dostępu zapewnione przez Science, Technology &amp; Innovation Funding Authority (STDF) we współpracy z Egyptian Knowledge Bank (EKB)</p>	<p>Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i dogodności stosowania SClg w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP. <u>Przegląd systematyczny:</u> Przeszukane bazy danych: Pubmed/Medline, Web of Science, ScienceDirect, SCOPUS, CLINICALTRIALSGOV, CENTRAL/COCHRANE, ICTRP, Google Scholar, LILACS, Europe PMC, i SpringerLink. Zakres czasowy przeprowadzonego wyszukiwania: do 30 marca 2024 r. Kryteria językowe: nie podano informacji, że zastosowano restrykcje językowe. <u>Oceniana interwencja:</u> SClg vs IVlg. Oceniana populacja: CIDP. <u>Rodzaj badań:</u> wszystkie rodzaje badań klinicznych: interwencyjne RCT i inne, obserwacyjne prospektywne, retrospektywne, przekrojowe, raporty przypadków, serie przypadków, a także badania kosztowe. Wykluczano badania prowadzone na zwierzętach, izolowanych komórkach, in-vitro. Wykluczano również badania wtórne (przeglądy, również systematyczne, metaanalizy), oraz badania nieempiryczne (artykuły opiniotwórcze i hipotezy) oraz nierecenzowane (rozdziały książek, artykuły redakcyjne i streszczenia konferencyjne).</p>	<p>Włączono 50 badań (kryteria włączenia były szersze niż w raporcie). Badania uwzględnione w przeglądzie i w raporcie: ADVANCE-CIDP 1 (Brit 2023), PATH (van Schaik 2018), Cocito 2014, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC</li> <li>Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT</li> <li>Redukcja częstości nawrotów</li> <li>Analiza preferencji</li> <li>Ocena jakości życia</li> <li>EQ-VAS</li> <li>Test 10, 40 lub 100-MWT (Meter Walking Test)</li> <li>Ocena ogólnej niepełnosprawności (RODS)</li> <li>Siła chwytu</li> <li>Poziomy immunoglobuliny G (IgG) w surowicy</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania SClg vs IVlg została zamieszczona w rozdz. 16.11.5 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 16.11.1-16.11.4 oraz 3 AKL wnioskodawcy.



#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania RCT włączone do przeglądu oceniono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane oraz za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę oceną wiarygodności wg skali RoB2, badania ADVANCE-CIDP 1, PATH, ICE oraz Adrichem 2022 charakteryzowały się w większości niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach (jedynie stwierdzono średnie ryzyko dla badania PATH z uwagi na wysoki odsetek pacjentów z nawrotem choroby obserwowany w grupie placebo, który mógł wpływać na obserwowane wyniki).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę oceną wg punktacji Jadad, badania ADVANCE-CIDP 1, PATH, ICE oraz Adrichem 2022 uzyskały po 5/5 punktów. Wszystkie badania były próbami z randomizacją i podwójnym zaślepieniem i podano informacje o przepływie pacjentów.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę poszczególnych badań RCT w rozdz. 5.1, 6.1 oraz 7.1 AKL.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

**Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach ADVANCE-CIDP 1, PATH, ICE i Adrichem2022, na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji**

Domena	Ocena ryzyka			
	ADVANCE-CIDP 1	PATH	ICE	Adrichem 2022
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólna jakość	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Średnie ryzyko błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego

Jakość odnalezionego przeglądu systematycznego Racosta 2017 oceniono za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość metodologiczna i wiarygodność wyników przeglądu została oceniona jako krytycznie niska – nie spełnił on założeń 4 z 7 kluczowych domen oceny z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Pełną ocenę opracowania wtórnego według skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdz. 16.5 AKL wnioskodawcy. Analitycy dokonali oceny jakości włączonego w ramach przekazanych Agencji uzupełnień przeglądu systematycznego Ramzi 2024. Wykorzystano skalę AMSTAR 2. Jakość metodologiczna i wiarygodność wyników przeglądu została również oceniona jako krytycznie niska.

Jakość badań dodatkowych dla porównania podskórnego podania IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg) oceniano za pomocą różnych skal. Badania Hadden 2025, Cocito 2011, Cocito 2016a oraz Yoon 2015 nie zostały ocenione, ponieważ stanowiły opisy przypadków. Badania Cocito 2014 (prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej), Kapoor 2021 (częściowo prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej) oraz Markvardsen 2014 (faza wydłużona obserwacji dla badania RCT), Gingele 2021 (prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej), Vu 2021 (prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej) zostały ocenione przy pomocy skali NICE. Badanie Hansen 2023 (prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną) oceniono przy pomocy skali NOS. Otrzymałą punktację ww. badań wg użytych skal zamieszczono w tabeli 53. AKL wnioskodawcy.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu w badaniu wtórnym oraz we włączonych dodatkowo badaniach dla porównania SCIg vs.IVIg została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- W badaniu ADVANCE-CIDP 1 obserwowano podobną częstość nawrotów choroby wśród chorych otrzymujących preparat HyQvia (9,7%), co w badaniach oceniających IVIg (13%) oraz inne SCIg (19%-33%), ale obserwowane różnice względem grupy placebo były wyraźnie niższe niż raportowane w innych badaniach (22% vs 32% dla IVIg oraz 23-37% dla SCIg) – autorzy badania argumentowali, że różnice te mogły wynikać z faktu, że pacjenci z badania ADVANCE-CIDP 1 nie byli wstępnie selekcjonowani pod względem zależności od IVIg, co miało miejsce w innych badaniach, przez co populacja uwzględniona w badaniu ADVANCED-CIDP 1 obejmowała pacjentów o większym prawdopodobieństwie utrzymania remisji choroby, co prowadziło do zmniejszenia różnic względem grupy placebo; fakt ten może utrudniać porównanie wyników badania z pozostałymi badaniami (co częściowo jest kompensowane oceną parametrów względnych w porównaniu pośrednim), jednak, jak argumentują autorzy, podejście takie sprawiło, że populacja badania ADVANCED-CIDP 1 bardziej odpowiadała warunkom rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Z powodu pandemii COVID-19, badanie ADVANCED-CIDP 1 zakończyło przedwcześnie rekrutację pacjentów, co mogło ograniczyć wyniki badania, w szczególności w zakresie oceny bezpieczeństwa (ocena skuteczności przy zaktualizowanych założeniach wciąż zapewniała wystarczającą moc statystyczną do testowania głównych punktów końcowych badania) – niemniej jednak, obecnie prowadzona faza wydłużona badania, poświęcona ocenie bezpieczeństwa, pozwoli na bardziej wiarygodną ocenę (w przypadku niektórych pacjentów, okres obserwacji w tej fazie wyniesie do 6 lat);
- W uwzględnianym w porównaniu pośrednim badaniu PATH, w ocenie wykorzystano dane z fazy z randomizacją tego badania, która odpowiadała porównaniu ocenianemu w ramach badania ADVANCE-CIDP 1; faza ta była trzecią fazą tego badania i obejmowała pacjentów, którzy wcześniej zostali wyselekcjonowani względem konieczności stosowania dożylnych immunoglobulin, co sprawiło, że w grupie placebo pacjenci mieli większe ryzyko nawrotu choroby niż w grupie placebo badania ADVANCE-CIDP 1, co mogło bezpośrednio wpływać na wyniki porównania pośredniego (choć było kompensowane oceną parametrów względnych); a przeprowadzone porównania mogą stanowić konserwatywną ocenę, gdyż spodziewane jest zawyżenie efektywności preparatu Hizentra przez porównanie z grupą kontrolną, która ma udowodnioną zależność od immunoglobulin, oraz zaniżanie efektywności preparatu HyQvia przez porównanie z grupą kontrolną, która uwzględnia również pacjentów z brakiem zależności od immunoglobulin;
- W badaniu PATH punkty końcowe wyrażane na ciągłej skali były podsumowywane przy pomocy median oraz odstępów międzykwartylowych (co sugeruje skośność wyników i odstępstwo od rozkładu normalnego), przez co nie można było wykorzystać tych danych bezpośrednio w porównaniu pośrednim (w badaniu ADVANCE-CIDP 1 wyniki dla takich punktów końcowych raportowano w postaci średnich wraz z odchyleniem standardowym) – w związku z tym faktem, konieczne było przeliczenie wspomnianych median i IQR na średnie i odchylenia standardowe, co stanowi istotne ograniczenie, gdyż odtworzone dane (nawet przy pomocy uznanych metod statystycznych) są pewnym przybliżeniem rzeczywistych średnich i odchyleń standardowych w ocenianej grupie chorych;
- Uwzględniono dwa badania (ICE, Adrichem 2022) porównujące immunoglobuliny podawane dożylnie z placebo, przez co możliwe było wykorzystanie w porównaniu pośrednim wyników ich metaanaliz – badania jednak różniły się grupą kontrolną, gdyż w badaniu Adrichem 2022, z uwagi na przyjętą metodykę (ocena non-inferiority wycofania leczenia w stosunku do jego kontynuacji), w grupie kontrolnej przez pierwsze 8 tygodni stopniowo wycofywano immunoglobuliny dożylnie, co mogło wpływać na efekt obserwowany w grupie placebo i w konsekwencji ograniczać możliwość metaanalizy obu badań; niemniej jednak, w zakresie ocenianych punktów końcowych nie obserwowano istotnej heterogeniczności prowadzonych analiz, co sugeruje, że wpływ obecności zmniejszanej sukcesywnie dawki IVIg w początkowym okresie w grupie kontrolnej badania Adrichem 2022 na oceniany łączny efekt nie był duży;
- Badania oceniające porównanie SCIg (bez względu na rodzaj preparatu) vs IVIg w ramach poszerzonej analizy klinicznej w większości były małymi próbami klinicznymi (największe uwzględniało 66 chorych), co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny istotności różnic w porównaniu obu schematów leczenia; ponadto w większości tych prób analizowano chorych po zmianie terapii z IVIg na SCIg (pretest/posttest), przez co wyniki dotyczyły tej samej grupy pacjentów, co mogło wpływać na ich korelację, a to z kolei ograniczało wiarygodność wykonanych metaanaliz; dodatkowo badania różniły się sposobem prezentacji danych, co, pomimo powtarzania się w nich tych samych punktów końcowych, uniemożliwiło przeprowadzenie niektórych metaanaliz, a dodatkowo konieczne było odczytanie części danych

z wykresów oraz przyjęcie przez autorów niniejszego raportu w jakiej formie prezentowane są dane, jeśli nie zostało to sprecyzowane przez autorów publikacji do poszczególnych prób RWE.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej.
- Uwzględnione przez wnioskodawcę badania cechowały się dużą heterogenicznością, m.in. występowały różnice dotyczące populacji oraz metodyki przeprowadzenia badań, co może przekładać się na wiarygodność uzyskanych porównań pośrednich porównywanych preparatów. Ponadto występowały różnice w poszczególnych badaniach pomiędzy analizowaną technologią a placebo.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedną próbę kliniczną z randomizacją (badanie ADVANCE-CIDP 1), w której bezpośrednio porównano preparat HyQvia z placebo w leczeniu podtrzymującym chorych na CIDP, należy podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (Orphanet 2024), a zatwierdzenie nowego wskazania dla leku HyQvia w USA nastąpiło 16 stycznia 2024 roku przez co dostępność badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej jest ograniczona;*
- *Nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (preparat HyQvia) z alternatywnym preparatem immunoglobulin podawanym podskórnie (Hizentra) oraz immunoglobulinami podawanymi w postaci dożylniej (IVIg), które były rozpatrywane w niniejszej analizie jako komparatory – w związku z tym porównanie obu tych interwencji przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie, które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie, szczególnie gdy występują różnice w populacjach uwzględnionych w badaniach włączanych do porównania pośredniego – niemniej jednak, starano się analizować potencjalne źródła heterogeniczności, a dodatkowe analizy wrażliwości miały na celu zmniejszenie niepewności co do wniosków płynących z porównania pośredniego. Uzupełniająco wykonano także ogólne porównanie immunoglobulin podskórnych (bez względu na rodzaj preparatu) z dożylnymi w leczeniu podtrzymującym (w większości na podstawie badań oceniających okres stosowania SCIG w odniesieniu do wcześniejszego podawania IVIg). (bez względu na rodzaj stosowanego preparatu SCIG, choć w trzech z nich stosowano produkt Hizentra, z którym wykonano porównanie pośrednie nie wykazując znamienych różnic w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – Hadden 2015, Gingele 2021 i Vu 2021);*
- *Również w ramach poszukiwania badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego zidentyfikowano tylko pojedyncze badania – jedno umożliwiające porównanie preparatu HyQvia z preparatem Hizentra, oraz dwa pozwalające na porównanie preparatu HyQvia z immunoglobulinami podawanymi dożylnie; stosunkowo mała liczba badań ograniczała zakres przeprowadzonego porównania pośredniego.*

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o wyniki badania **ADVANCE-CIDP 1** (NCT02549170) z randomizacją oceniającą preparat HyQvia (ludzka immunoglobulina 10% wraz z rekombinowaną hialuronidazą podawana podskórnie w leczeniu podtrzymującym, fSCIG) w populacji chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) w porównaniu do placebo (PLC). Wyniki badania opisano w publikacji Brill 2023 oraz w doniesieniu konferencyjnym Hadden 2024. Badanie opisano celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz możliwości porównania pośredniego z terapią SCIG i IVIg. Do analizy włączono również badanie Hadden 2024, opisane przez wnioskodawcę w ramach dostarczonych uzupełnień w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych. Celem wydłużonej, otwartej fazy badania ADVANCE-CIDP 1, czyli próby ADVANCE-CIDP 3 (Hadden 2024) była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności produktu HyQvia (fSCIG). Do wspomnianej fazy kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 6-miesięczny okres leczenia fSCIG lub



PLC w badaniu ADVANCE-CIDP 1 bez nawrotu choroby. Badanie ADVANCE-CIDP 3 było próbą fazy 3b, którą przeprowadzono w 39 ośrodkach w 18 krajach.

Badanie ADVANCE-CIDP 1 było prospektywną, randomizowaną próbą III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Badanie było wieloośrodkowe. Badanie składało się z fazy skryningu oraz okresu wyjściowego ( $\leq 8$  tygodni), po których następowały fazy badań – część I oraz część II. Część pierwszą, obejmującą fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem określano jako ADVANCE-CIDP 1 i jej wyniki przedstawiono w publikacji Brill 2023. Część II obejmowała pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu w trakcie leczenia fSClg i PLC w części I, i otrzymali ratunkowe leczenie dożylną immunoglobuliną. Pacjenci z grupy placebo, którzy nie doświadczyli nawrotu choroby i pozostawali w zaślepieniu, mogli wziąć udział w dodatkowej fazie oceny długoterminowej, prowadzonej bez zaślepienia, w której wszyscy chorzy otrzymywali fSClg (badanie ADVANCE-CIDP 3). W doniesieniu konferencyjnym Hadden 2024 przedstawiono wstępne wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej badania (ADVANCE-CIDP 3). Szczegółowe wyniki badania ADVANCE-CIDP 1 zawarto w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie wnioskowanej terapii z komparatorami przeprowadzono metodą Buchera.

##### Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg oraz fSClg vs. IVlg

##### Nawrót choroby

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg oraz fSClg vs. IVlg (badania ADVANCE-CIDP 1, PATH i ICE)

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) NNT
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	6/62 (9,7%)	22/70 (31,4%)	0,31 (0,13; 0,71) p = 0,0057	-0,22 (-0,35; -0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0012
PATH	SClg 200 mg vs PLC	19/57 (33,3%)	32/57 (56,1%)	0,59 (0,39; 0,92) p = 0,0183	-0,23 (-0,41; -0,05) NNT = 5 (3; 20) p = 0,0119
	SClg 400 mg vs PLC	11/58 (19,0%)	32/57 (56,1%)	0,34 (0,19; 0,60) p = 0,0002	-0,37 (-0,54; -0,21) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
ICE	IVlg vs PLC	6/43 (14,0%)	11/31 (35,5%)	0,39 (0,16; 0,95) p = 0,0379	-0,22 (-0,41; -0,02) NNT = 5 (3; 57) p = 0,0328
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	0,52 (0,20; 1,33)	0,01 (-0,21; 0,23)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	0,91 (0,33; 2,52)	0,15 (-0,06; 0,36)
	fSClg vs IVlg	-	-	0,78 (0,23; 2,64)	0,00 (-0,24; 0,24)

W tabeli powyżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego preparatów fSClg oraz SClg oraz fSClg i IVlg (przez wspólny komparator – placebo). W analizie po stronie preparatu HyQvia przyjęto dane dla analizy głównej, która była prowadzona w populacji mITT, a brakujące dane imputowano brakiem nawrotu. W przypadku danych dla SClg uwzględniono dwie dawki z badania PATH: 20 oraz 400 mg.

Ogółem, w porównaniu z brakiem leczenia, produkt HyQvia istotnie zmniejszył nawroty CIDP, oznaczając to zmniejszenie ryzyka nawrotu CIDP o około 70% (RR = 0,31 (95% CI: 0,13; 0,71), NNT = 5 (95% CI: 3; 12)).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku porównania preparatów fSClg vs. SClg. W porównaniu z preparatem SClg w dawce 200 mg, preparat HyQvia zmniejszył liczbowo ryzyko nawrotu choroby o około połowę, ale wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej: RR = 0,52 (95% CI: 0,20; 1,33). Z kolei, w porównaniu z preparatem SClg w dawce 400 mg wynik wskazuje na podobny efekt obu tych terapii: RR = 0,91 (95% CI: 0,33; 2,52).

W porównaniu pośrednim preparatu fSClg z IVlg nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: RR = 0,78 (95% CI: 0,23; 2,64), co wskazuje na podobny efekt obu tych terapii.



## Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT

Tabela 16. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg oraz fSClg vs. IVlg (badania ADVANCE-CIDP 1, PATH i ICE)

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	-0,20 (0,90), n = 62	0,20 (1,30), n = 70	<b>-0,40 (-0,78; -0,02)</b> p = 0,0381
PATH	SClg 200 mg vs PLC	0,35 (0,76), n = 57	1,00 (1,52), n = 57	<b>-0,65 (-1,09; -0,21)</b>
	SClg 400 mg vs PLC	0,00 (0,00), n = 58	1,00 (1,52), n = 57	-
ICE	IVlg vs PLC*	0,10 (0,70), n = 31	0,40 (1,70), n = 26	-0,30 (-1,00; 0,40)
	IVlg vs PLC^	-	-	-0,50 (-1,20; 0,20)
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	0,25 (-0,33; 0,83)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	-
	fSClg vs IVlg*	-	-	-0,10 (-0,89; 0,69)
	fSClg vs IVlg^	-	-	0,10 (-0,70; 0,90)

\* Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD; ^ Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania ICE;

Wśród pacjentów otrzymujących preparat HyQvia obserwowano poprawę (zmniejszenie) upośledzenia ruchowego pacjenta mierzonego według skali INCAT. Różnice w zmianie wyniku tej skali pomiędzy analizowanymi grupami fSClg vs. PLC były istotne statystycznie, wskazując na korzystne działanie HyQvia: MD = -0,40 (95% CI: -0,78; -0,02), p = 00381.

W przypadku porównania pośredniego fSClg vs. SClg obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami HyQvia oraz Hizentra 200 mg: MD = 0,25 (95% CI: -0,33; 0,83). Warto podkreślić, iż w badaniu PATH średnie zmiany obliczono z podanych w publikacji median i odstępów międzykwartylowych, które raportowano w zaokrągleniu. Z kolei wartość średniej zmiany i jej odchylenia standardowego dla grupy Hizentra 400 mg wyniosła 0, nie mogła więc zostać wykorzystana w obliczeniach wnioskodawcy.

W ramach wariantu podstawowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali INCAT od wartości wyjściowej pomiędzy grupami otrzymującymi fSClg oraz IVlg: MD = -0,10 (95% CI: -0,89; 0,69). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości: MD = 0,10 (95% CI: -0,70; 0,90).

## Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS

Tabela 17. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg (badania ADVANCE-CIDP 1 i PATH)

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	-0,90 (13,31), n = 62	-6,10 (13,72), n = 70	<b>5,20 (0,58; 9,82)</b> p = 0,0272 <b>5,2 (0,5; 9,9), p = 0,03*</b>
PATH	SClg 200 mg vs PLC	-2,35 (6,85), n = 57	-6,53 (12,17), n = 57	<b>4,18 (0,56; 7,81)</b>
	SClg 400 mg vs PLC	0,53 (4,18), n = 58	-6,53 (12,17), n = 57	<b>7,06 (3,73; 10,40)</b>
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	1,02 (-4,85; 6,89)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	-1,86 (-7,56; 3,83)

\*Ocena badaczy;

W przypadku porównania fSClg vs PLC, w obu grupach obserwowano pogorszenie wyniku R-ODS: -0,90 (SD: 13,31) vs -6,10 (SD: 13,72). Niemniej zaobserwowano istotne statystycznie różnice, wskazujące na korzyść HyQvia: MD = 5,2 (95% CI: 0,5; 9,9), p = 0,03.

Wyniki porównania pośredniego preparatu fSClg z preparatem SClg, niezależnie od dawki, wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali R-ODS: MD = 1,02 (95% CI: -4,85; 6,89) dla porównania z SClg w dawce 200 mg, oraz MD = -1,86 (95% CI: -7,56; 3,83) dla porównania z SClg w dawce 400 mg.

W przypadku porównania fSClg vs. IVlg, w badaniu Adrichem 2022 przedstawiono informacje odnośnie zmian skali R-ODS, ale wynik prezentowano w postaci logitów, w odróżnieniu od centyli prezentowanych w badaniu ADVANCE-CIDP 1. Uniemożliwiło to porównanie pośrednie fSClg vs IVlg dla tego punktu końcowego.

### Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC

**Tabela 18. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg oraz fSClg vs. IVlg (badania ADVANCE-CIDP 1, PATH i ICE)**

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	0,70 (3,10), n = 62	-0,70 (5,10), n = 70	1,40 (-0,02; 2,82) p = 0,0537
PATH	SClg 200 mg vs PLC	0,00 (3,04), n = 57	-2,71 (4,56), n = 57	<b>2,71 (1,28; 4,13)</b>
	SClg 400 mg vs PLC	-0,35 (2,28), n = 58	-2,71 (4,56), n = 57	<b>2,35 (1,03; 3,68)</b>
ICE	IVlg vs PLC*	0,80 (4,10), n = 31	-1,00 (4,40), n = 26	1,80 (-0,42; 4,02)
	IVlg vs PLC^	-	-	2,00 (-0,30; 4,30)
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	-1,31 (-3,32; 0,71)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	-0,95 (-2,90; 0,99)
	fSClg vs IVlg*	-	-	-0,40 (-3,04; 2,24)
	fSClg vs IVlg^	-	-	-0,60 (-3,30; 2,10)

\* Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD; ^ Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania ICE;

Ogółem, w porównaniu HyQvia vs. PLC, w grupie HyQvia obserwowano poprawę wyniku skali MRC, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano pogorszenie: 0,70 (SD: 3,10) vs -0,70 (SD: 5,10). Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, MD = 1,40 (95% CI: -0,02; 2,82), p = 0,0537.

W porównaniu pośrednim fSClg vs. SClg nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic: MD = -1,31 (95% CI: -3,32; 0,71) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, oraz MD = -0,95 (95% CI: -2,90; 0,99) dla porównania HyQvia z Hizentra 400 mg.

W wyniku porównania pośredniego fSClg vs IVlg nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy HyQvia a IVlg, MD = -0,40 (95% CI: -3,04; 2,24), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wrażliwości, MD = -0,60 (95% CI: -3,30; 2,10).

### Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni

**Tabela 19. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni bardziej dotkniętej objawami/dominującej. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg oraz fSClg vs. IVlg (badania ADVANCE-CIDP 1, PATH i ICE)**

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
<b>Zmiana siły chwytu, dłoń dominująca/bardziej dotknięta chorobą [kPa]</b>				
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	5,90 (18,60), n = 62	1,60 (17,60), n = 70	4,30 (-1,90; 10,50) p = 0,1740
PATH	SClg 200 mg vs PLC	-0,85 (12,09), n = 57	-9,46 (16,66), n = 57	<b>8,62 (3,27; 13,96)</b>
	SClg 400 mg vs PLC	-2,42 (6,54), n = 58	-9,46 (16,66), n = 57	<b>7,05 (2,41; 11,69)</b>
ICE	IVlg vs PLC*	-0,80 (11,30), n = 31	-3,90 (20,90), n = 26	3,10 (-5,86; 12,06)
Adrichem 2022	IVlg vs PLC*	-3,50 (17,80), n = 31	-11,80 (14,20), n = 29	<b>8,30 (0,18; 16,42)</b>
Metaanaliza badań	IVlg vs PLC (model <i>fixed</i> , p = 0,3995)*	-	-	5,96 (-0,06; 11,97)

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
ICE	IVlg vs PLC <sup>^</sup>	-	-	4,30 (-5,00; 13,60)
Adrichem 2022	IVlg vs PLC <sup>^</sup>	-	-	8,30 (-0,20; 16,80)
Metaanaliza badań	IVlg vs PLC (model <i>fixed</i> , <i>p</i> = 0,3995) <sup>^</sup>	-	-	<b>5,69 (0,68; 10,70)</b>
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	-4,32 (-12,50; 3,87)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	-2,75 (-10,49; 5,00)
	fSClg vs IVlg*	-	-	-1,66 (-10,30; 6,99)
	fSClg vs IVlg <sup>^</sup>	-	-	-1,39 (-9,36; 6,58)
<b>Zmiana siły chwytu, dłoń niedominująca/mniej dotknięta chorobą [kPa]</b>				
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	5,20 (18,40), n = 62	-0,60 (17,40), n = 70	5,80 (-0,33; 11,93) <i>p</i> = 0,0637
PATH	SClg 200 mg vs PLC	-1,28 (13,16), n = 57	-10,56 (20,08), n = 57	<b>9,28 (3,05; 15,51)</b>
	SClg 400 mg vs PLC	-0,99 (8,06), n = 58	-10,56 (20,08), n = 57	<b>9,57 (3,96; 15,18)</b>
ICE	IVlg vs PLC*	-0,30 (11,00), n = 31	-5,60 (22,70), n = 25	5,30 (-4,40; 15,00)
	IVlg vs PLC <sup>^</sup>	-	-	5,80 (-4,10; 15,70)
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	-3,48 (-12,22; 5,26)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	-3,77 (-12,08; 4,54)
	fSClg vs IVlg*	-	-	0,50 (-10,98; 11,98)
	fSClg vs IVlg <sup>^</sup>	-	-	0,00 (-11,64; 11,64)

\* Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD; <sup>^</sup> Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania ICE;

W tabeli powyżej przedstawiono wyniki oceny zmiany od wartości wyjściowej w sile chwytu (pomiar wigorymetrem Martina wyrażonej w kPa). W badaniu ADVANCE-CIDP 1 (HyQvia) raportowano wyniki w podziale na bardziej dotkniętą chorobą i mniej dotkniętą rękę, natomiast w badaniach PATH oraz ICE – na rękę dominującą i niedominującą. Z kolei w badaniu Adrichem 2022 podano tylko jeden wynik: opisano, że w przypadku typowej CIDP przedstawiono wynik oceny dłoni dominującej, natomiast w przypadku wieloogniskowej lub asymetrycznej CIDP – dłoni bardziej dotkniętej chorobą.

W badaniu ADVANCE-CIDP w grupie otrzymującej preparat fSClg, w ocenie obu rąk obserwowano poprawę (zwiększenie) średniej siły chwytu. Niemniej w obu porównaniach (bardziej dotkniętą chorobą i mniej dotkniętą rękę) nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między ocenianymi grupami, odpowiednio *p*=0,1740 oraz *p*=0,0637.

W badaniu PATH preparat SClg (niezależnie od dawkowania) istotnie statystycznie poprawiał siłę chwytu pacjentów wobec grupy placebo. Wynik porównania pośredniego wskazuje iż, w ocenie siły chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej chorobą, różnice pomiędzy preparatami HyQvia i SClg 200 mg wyniosły -4,32 (95% CI: -12,50; 3,87) kPa, natomiast pomiędzy HyQvia oraz SClg 400 mg różnice wynosiły -2,75 (95% CI: -10,49; 5,00) kPa. W ocenie siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami, w porównaniu preparatów HyQvia oraz SClg 200 mg różnica wyniosła -3,48 (-12,22; 5,26) kPa, natomiast w porównaniu z preparatem SClg w dawce 400 mg różnica wynosiła -3,77 (95% CI: -12,08; 4,54) kPa. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi terapiami.

W badaniach ICE oraz Adrichem 2022 możliwe było obliczenie efektu pomiędzy grupami z przedstawionych średnich wartości wraz z ich błędem standardowym, lub wykorzystanie efektu pomiędzy grupami obliczonego przez autorów badania – w związku z tym, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono dwa warianty analizy (podstawowy, na podstawie „surowych” danych, oraz wrażliwości, wykorzystujący różnice pomiędzy grupami obliczone przez autorów badań ICE oraz Adrichem 2022). Z uwagi na dostępność danych, ocenę zmian siły chwytu w dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby prowadzono w oparciu o wszystkie 3 badania, wykorzystując w porównaniu pośrednim wynik badania ADVANCE-CIDP 1 oraz wynik metaanalizy badań ICE oraz Adrichem 2022; z kolei ocenę zmiany siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami



przeprowadzono w oparciu o jedynie dwa badania (ADVANCE-CIDP 1 oraz ICE). Porównanie HyQvia vs IVIg nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zmianie siły chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami u pacjentów otrzymujących immunoglobuliny: MD = -1,66 (95% CI: -10,30; 6,99). Analiza wrażliwości prowadziła do podobnych wniosków, a wartość efektu obliczonego dla porównania HyQvia vs IVIg była zbliżona: MD = -1,39 (95% CI: -9,36; 6,58). Również w ocenie zmian siły chwytu w ręce mniej dotkniętej objawami/niedominującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg, zarówno w wariancie podstawowym oceny, MD = 0,50 (95% CI: -10,98; 11,98), jak i w wariancie analizy wrażliwości: MD = 0,00 (95% CI: -11,64; 11,64).

### Ocena jakości życia

**Tabela 20. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny skali EQ-VAS. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg (badania ADVANCE-CIDP 1 i PATH)**

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	3,10 (17,73), n = 57	0,60 (20,01), n = 59	2,50 (-4,37; 9,37)
PATH	SClg 200 mg vs PLC	-4,65 (16,00), n = 53	-11,77 (19,16), n = 44	<b>7,13 (0,01; 14,24)</b>
	SClg 400 mg vs PLC	-0,71 (9,91), n = 52	-11,77 (19,16), n = 44	<b>11,06 (4,80; 17,33)</b>
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	-4,63 (-14,52; 5,27)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	-8,56 (-17,87; 0,74)

Informacje odnośnie oceny jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej narzędzia EQ-5D (EQ-VAS) przedstawiono w badaniach ADVANCE-CIDP 1 oraz PATH.

W porównaniu preparatu HyQvia z placebo nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku EQ-VAS, podczas gdy preparat SClg w obu dawkach poprawiał istotnie statystycznie stan zdrowia chorego względem placebo. Wynik porównania pośredniego wskazywał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema immunoglobulinami, co oznaczało podobną jakość życia pacjentów leczonych preparatem HyQvia lub SClg: MD = -4,63 (95% CI: -14,52; 5,27) dla porównania z SClg 200 mg oraz MD = -8,56 (95% CI: -17,87; 0,74) dla porównania z SClg 400 mg.

**Tabela 21. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów fizycznych oraz podskala objawów psychicznych. Porównanie pośrednie fSClg vs. IVIg (badania ADVANCE-CIDP 1 i Adrichem 2022)**

Badanie	Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)
<b>Podskala objawów fizycznych</b>				
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	1,10 (6,60), n = 57	-0,80 (9,00), n = 58	1,90 (-0,98; 4,78)
Adrichem 2022	IVIg vs PLC*	-4,00 (8,90), n = 29	-4,40 (9,40), n = 27	0,40 (-4,40; 5,20)
	IVIg vs PLC^	-	-	0,40 (-4,50; 5,30)
Porównanie pośrednie	fSClg vs IVIg*	-	-	1,50 (-4,10; 7,10)
	fSClg vs IVIg^	-	-	1,50 (-4,18; 7,18)
<b>Podskala objawów psychicznych</b>				
ADVANCE-CIDP 1	fSClg vs PLC	-0,70 (9,20), n = 57	-2,40 (7,10), n = 58	1,70 (-1,31; 4,71)
Adrichem 2022	IVIg vs PLC*	-1,80 (13,90), n = 29	2,10 (9,40), n = 27	-3,90 (-10,08; 2,28)
Adrichem 2022	IVIg vs PLC^	-0,70 (9,20), n = 57	-2,40 (7,10), n = 58	1,70 (-1,31; 4,71)
Porównanie pośrednie	fSClg vs IVIg*	-	-	5,60 (-1,27; 12,47)
	fSClg vs IVIg^	-	-	5,60 (-1,47; 12,67)

\* Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD; ^ Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania Adrichem 2022

Ocenę jakości życia za pomocą skali SF-36 przedstawiono w badaniu ADVANCE-CIDP 1, a także w badaniu Adrichem 2022, które zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim po stronie porównania IVIg vs PLC.

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach – w pierwszym wykorzystywano średnie i odchylenia standardowe w grupach ocenianych w badaniach do obliczenia różnicy średnich pomiędzy analizowanymi grupami, natomiast w drugim wariantcie (analiza wrażliwości) po stronie badania Adrichem 2022 wykorzystano różnice średnich pomiędzy grupami obliczone przez autorów badania.

Ogółem, zarówno w badaniu ADVANCE-CIDP 1, jak i w badaniu Adrichem 2022, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (immunoglobuliny vs placebo) w zmianie wyniku podskali oceny objawów fizycznych skali SF-36. Podobnie, w wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia, a immunoglobuliną stosowaną dożylnie: MD = 1,50 (95% CI: -4,10; 7,10). Obserwacje te potwierdziły wyniki analizy wrażliwości: MD = 1,50 (95% CI: -4,18; 7,18).

Podobnie jak w przypadku oceny podskali objawów fizycznych, również w ocenie objawów psychicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami obu badań. W porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z dożylnymi immunoglobulinami również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia pacjentów opartej na objawach psychicznych: MD = 5,60 (95% CI: -1,27; 12,47). Wyniki te potwierdzono również w przeprowadzonej analizie wrażliwości: MD = 5,60 (95% CI: -1,47; 12,67).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę bezpieczeństwa pomiędzy fSClg a placebo (liczbę oraz odsetek pacjentów z określonym AEs lub kategorią AEs) przeprowadzoną w badaniu ADVANCE-CIDP 1. Zamieszczono zdarzenia, które wystąpiły u >10% (SAEs) pacjentów w którejkolwiek z grup.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa, HyQvia vs PLC (badanie ADVANCE-CIDP 1)

AEs	fSClg n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) NNH = (3; 16) p
Jakiegokolwiek AEs	49/62 (79,0%)	40/70 (57,1%)	<b>1,38 (1,09; 1,76)</b> p = 0,0081	<b>0,22 (0,06; 0,37)</b> NNH = 5 (3; 16) p = 0,0053
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12/62 (19,4%)	14/70 (20,0%)	0,97 (0,48; 1,93) p = 0,9259	-0,01 (-0,14; 0,13) p = 0,9258
Nudności	7/62 (11,3%)	2/70 (2,9%)	3,95 (0,85; 18,32) p = 0,0791	0,08 (0,00; 0,17) p = 0,0601
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania	19/62 (30,7%)	4/70 (5,7%)	<b>5,36 (1,93; 14,91)</b> p = 0,0013	<b>0,25 (0,12; 0,38)</b> NNH = 5 (3; 9) p = 0,0001
Gorączka	7/62 (11,3%)	1/70 (1,4%)	<b>7,90 (1,00; 62,46)</b> p = 0,0500	<b>0,10 (0,02; 0,18)</b> NNH = 11 (6; 67) p = 0,0207
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12/62 (19,4%)	12/70 (17,1%)	1,13 (0,55; 2,33) p = 0,7423	0,02 (-0,11; 0,15) p = 0,7429
Zaburzenia układu nerwowego	19/62 (30,7%)	18/70 (25,7%)	1,19 (0,69; 2,06) p = 0,5293	0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5297
Ból głowy	8/62 (12,9%)	8/70 (11,4%)	1,13 (0,45; 2,83) p = 0,7956	0,01 (-0,10; 0,13) p = 0,7962
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8/62 (12,9%)	4/70 (5,7%)	2,26 (0,71; 7,14) p = 0,1653	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1572
Miejscowe AEs	24/62 (38,7%)	3/70 (4,3%)	<b>9,03 (2,86; 28,54)</b> p = 0,0002	<b>0,34 (0,21; 0,47)</b> NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Ból w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	10/62 (16,1%)	4/70 (5,7%)	2,82 (0,93; 8,55) p = 0,0664	0,10 (0,00; 0,21) p = 0,0552
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	13/62 (21,0%)	0/70 (0,0%)	<b>30,43 (1,85; 501,49)</b> p = 0,0169	<b>0,21 (0,11; 0,31)</b> NNH = 5 (4; 10) p < 0,0001
Świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	8/62 (12,9%)	0/70 (0,0%)	<b>19,16 (1,13; 325,28)</b> p = 0,0410	<b>0,13 (0,04; 0,22)</b> NNH = 8 (5; 24) p = 0,0035

AEs	fSClg n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Jakiegokolwiek ciężkie AEs (SAEs)	2/62 (3,2%)	5/70 (7,1%)	0,45 (0,09; 2,25) p = 0,3313	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3038
AEs związane z leczeniem (ang. casually related)	38/62 (61,3%)	19/70 (27,1%)	2,26 (1,47; 3,48) p = 0,0002	0,34 (0,18; 0,50) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
AEs o łagodnym stopniu nasilenia	28/62 (45,2%)	22/70 (31,4%)	1,44 (0,92; 2,23) p = 0,1076	0,14 (-0,03; 0,30) p = 0,1025
AEs o umiarkowanym stopniu nasilenia	20/62 (32,3%)	12/70 (17,1%)	1,88 (1,00; 3,53) p = 0,0488	0,15 (0,01; 0,30) NNH = 7 (4; 197) p = 0,0425

Istotnie więcej pacjentów otrzymujących HyQvia doświadczyło AEs (79,0%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57,1%): RR = 1,38 (95% CI: 1,09; 1,760, NNH = 5 (3; 16), p = 0,0081. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. casually related) odnotowano u 38 pacjentów (61,3%) w grupie HyQvia oraz u 19 pacjentów (27,1%) w grupie placebo – stanowiło to istotną różnicę i wskazywało na wzrost ryzyka po stronie leczenia aktywnego: RR = 2,26 (95% CI: 1,47; 3,48), NNH = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0002. Wśród miejscowych AEs obserwowano szczególnie mocno zwiększone ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji, RR = 30,43 (95% CI: 1,85; 501,49), p = 0,0169, oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, RR = 19,16 (95% CI: 1,13; 325,28), p = 0,0410. Ogółem, ciężkie AEs (SAEs) zgłoszono u 7 pacjentów (5,3%), przy czym występowały one rzadziej w grupie HyQvia (3,2%) niż w grupie placebo (7,1%), ale różnice te nie były istotne statystycznie (p = 0,3313).

### Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg

W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe z badania PATH wykorzystane w obliczeniach, oraz wyniki oceny porównania pośredniego fSClg vs SClg w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych. Dane dla wnioskowej technologii zamieszczono powyżej.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg (badania ADVANCE-CIDP 1 i PATH)

Badanie	Porównanie	HyQvia n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
<b>Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek AEs</b>					
PATH	SClg 200 mg vs PLC	33/57 (57,9%)	21/57 (36,8%)	1,57 (1,05; 2,36) p = 0,0290	0,21 (0,03; 0,39) NNH = 5 (3; 32) p = 0,0213
	SClg 400 mg vs PLC	30/58 (51,7%)	21/57 (36,8%)	1,40 (0,92; 2,14) p = 0,1143	0,15 (-0,03; 0,33) p = 0,1042
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	0,88 (0,55; 1,41)	0,01 (-0,23; 0,24)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	0,99 (0,61; 1,60)	0,07 (-0,17; 0,31)
<b>Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek SAEs</b>					
PATH	SClg 200 mg vs PLC	3/57 (5,3%)	1/57 (1,8%)	3,00 (0,32; 27,99) p = 0,3349	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3065
	SClg 400 mg vs PLC	2/57 (3,5%)	1/57 (1,8%)	2,00 (0,19; 21,44) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	0,75 (0,03; 19,62)	-0,02 (-0,10; 0,07)
	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	1,13 (0,04; 32,42)	0,00 (-0,08; 0,08)
<b>Ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych</b>					
PATH	SClg 200 mg vs PLC	11/57 (19,3%)	4/57 (7,0%)	2,75 (0,93; 8,13) p = 0,0674	0,12 (0,00; 0,24) NNH = 9 (5; 1302) p = 0,0486
	SClg 400 mg vs PLC	17/57 (29,8%)	4/57 (7,0%)	4,25 (1,52; 11,85) p = 0,0057	0,23 (0,09; 0,36) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0010
	fSClg vs SClg 200 mg	-	-	3,28 (0,68; 15,96)	0,22 (0,04; 0,40)



Badanie	Porównanie	HyQvia n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Porównanie pośrednie	fSClg vs SClg 400 mg	-	-	2,13 (0,46; 9,93)	0,12 (-0,07; 0,30)

W przypadku ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w porównaniu pośrednim ryzyko względne było bliskie jedności i nie obserwowano znamienych statystycznie wyników: RR = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,41) dla porównania HyQvia vs SClg 200 mg, oraz RR = 0,99 (95% CI: 0,61; 1,60) dla porównania HyQvia vs SClg 400 mg.

Z kolei, w przypadku ryzyka wystąpienia jakichkolwiek SAEs, w przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a preparatem SClg w dawce 200 mg, RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz SClg w dawce 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42).

W obu badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim, w ocenie bezpieczeństwa rozpatrywano ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych, podczas stosowania ocenianych preparatów podawanych podskórnie. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami – w porównaniu preparatów HyQvia i SClg w dawce 200 mg ryzyko względne wystąpienia reakcji miejscowych wynosiło RR = 3,28 (95% CI: 0,68; 15,96) i nie było istotne statystycznie. Podobnie, w porównaniu z preparatem SClg 400 mg, obserwowane różnice nie były istotne: RR = 2,13 (95% CI: 0,46; 9,93).

### **Porównanie pośrednie fSClg vs. IVlg**

Analiza bezpieczeństwa w badaniu ICE została przedstawiona dla całej populacji chorych z badania. Odnotowano tylko jeden punkt końcowy, który został przedstawiony wyłącznie dla grupy chorych z rozszerzonej fazy badania – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia badania. Wynik porównania pośredniego dla tego punktu końcowego został przedstawiony w tabeli poniżej. Dane dla wnioskowej technologii zamieszczono powyżej.

**Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie fSClg vs. IVlg (badania ADVANCE-CIDP 1 i Adrichem 2022)**

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia badania</b>					
ICE	IVlg vs PLC	0/43 (0,0%)	1/31 (3,2%)	0,24 (0,01; 5,76) p = 0,3807	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4273
Porównanie pośrednie	fSClg vs IVlg	-	-	13,97 (0,29; 675,46)	0,07 (-0,03; 0,17)

Ogółem, w obu badaniach (ADVANCE-CIDP 1 oraz ICE) z uwagi na małą liczbę zdarzeń, oszacowane przedziały ufności były bardzo szerokie. W ramach porównania pośredniego nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 13,97 (95% CI: 0,29; 675,46), w odniesieniu do ryzyka zakończenia badania w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych.

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

#### **Ramzi 2024**

Opracowanie Ramzi 2024 to przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą prezentujący ocenę immunoglobulin podawanych podskórnie (SClg) w populacji chorych na CIDP. W przeglądzie włączano wszystkie badania kliniczne włączające pacjentów z CIDP leczonych SClg z 11 baz danych (do marca 2024). Do przeglądu włączono 50 badań klinicznych, spośród których 22 włączono do metaanalizy. Badania te uwzględniały około 1400 pacjentów z CIDP. W prawie wszystkich oceniano SClg jako terapię podtrzymującą. Badania obejmowały takie aspekty, jak skuteczność, bezpieczeństwo, jakość życia, praktyczność, ocena ekonomiczna i preferencje pacjenta.

#### **Wyniki porównania SClg vs IVlg:**

W przeglądzie analizowano zmianę wyniku w czasie (porównanie wyników *post treatment vs pre treatment*).

Wyniki analizy skuteczności dla danych ciągłych przedstawiono w następujący sposób: N, średnia (SD) post treatment vs pre treatment, MD (95% CI).

Ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC:

- Bril 2023: N=62, 57,03 (6,81) vs N=62, 56,33 (6,07), MD=0,11 (-0,24; 0,46)
- Cocito 2014: N=66, 72,1 (9) vs N=66, 69,9 (10,1), MD=0,23 (-0,11; 0,57)
- Gingele 2021: N=17, 72,16 (0,48) vs N=41, 71,41 (0,43), MD=1,66 (1,02; 2,31)
- Hansen 2023: N=12, 56,8 (5,33) vs N=12, 56,8 (5,44), MD=0,00 (-0,80; 0,80)
- Markvardsen 2014: N=15, 86,875 (3,018) vs N=15, 85,25 (3,727), MD=0,47 (-0,26; 1,19)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: N=57, 73,17 (7,99) vs N=57, 74,33 (6,08), MD=-0,16 (-0,53; 0,21)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: N=58, 74,67 (9,12) vs N=58, 75 (6,84), MD=-0,04 (-0,40; 0,32)

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT:

- Hansen 2023: N=12, 17,33 (12) vs N=12, 22,93 (21,57)

Redukcja częstości nawrotów: dane przedstawiono jako stosunek częstości (95% CI), ne/N [w pop. leczonej]:

- Bril 2023: 0,107 (0,026; 0,188), 6/56
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: 0,352 (0,224; 0,479), 19/54
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: 0,220 (0,105; 0,335), 11/50
- Gingele 2021: 0,073 (0,000; 0,153), 3/41
- Kapoor 2021: 0,116 (0,000; 0,271), 2/17

Analiza preferencji:

- Bril 2023: 33/57 vs 6/57, RD=0,47 (0,32; 0,62)
- Gingele 2021: 36/41 vs 7/41, RD=0,71 (0,55; 0,86)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: 30/53 vs 10/53, RD=0,38 (0,21; 0,55)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: 31/52 vs 11/52, RD=0,38 (0,21; 0,56)

Dane przedstawiono jako N, średnia (SD) post treatment vs pre treatment, MD (95% CI):

Ocena jakości życia:

- Cocito 2014: N=264, 83,85 (16,46) vs N=396, 54,23 (22,63), MD=1,45 (1,28; 1,63)

EQ-VAS:

- Bril 2023: N=57, 72,4 (16,48) vs N=62, 69,3 (18,77), MD=3,10 (-3,24; 9,44)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: N=53, 60,73 (23,93) vs N=57, 67,4 (17,8), MD=-6,67 (-14,60; 1,26)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: N=52, 68,1 (21,52) vs N=55, 68,6 (19,3), MD=-0,50 (-8,26; 7,26)

Test 10, 40 lub 100-MWT (Meter Walking Test):

40-MWT:

- Markvardsen 2014: N=16, 24,1 (7) vs N=16, 24 (5,2), MD=0,10 (-4,17; 4,37)

10-MWT:

- Gingele 2021: N=41, 6,46 (0,18) vs N=41, 6,26 (0,16), MD=0,20 (0,13; 0,37)
- Hansen 2023: N=12, 6,2 (2,1) vs N=12, 6,4 (2,1)

100-MWT

- Gingele 2021: N=41, 77,8 (1,8) vs N=41, 76,4 (1,8), MD=1,40 (0,62; 2,18)

9-HPT:

- Hansen 2023: N=12, 24,23 (6,25) vs N=12, 25,4 (5,87), MD=-1,17 (-6,02; 3,68)
- Markvardsen 2014: N=16, 29,475 (13,427) vs N=16, 25,475 (8,848), MD=4,00 (-3,88; 11,8)

Ocena ogólnej niepełnosprawności (RODS):

- Bril 2023: N=62, 59,43 (19,83) vs N=59, 60,33 (19,76), MD=-0,90 (-7,96; 6,16)
- Gingele 2021: N=10, 83,3 (14) vs N=10, 82,3 (15,3), MD=1,00 (-11,85; 13,85)
- Kapoor 2021: N=25, 66 (23,6) vs N=36, 61,3 (21,4), MD=4,70 (-6,90; 16,30)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: N=57, 61,67 (10,65) vs N=51, 62,33 (16,78), MD=-0,66 (-6,03; 4,71)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: N=58, 65,67 (21,29) vs N=55, 67,67 (19,79), MD=-2,00 (-9,57; 5,57)

Siła chwytu:

- Bril 2023: N=62, 61,23 (19,16) vs N=62, 55,33 (21,19), MD=0,29 (-0,06; 0,64)
- Hansen 2023: N=12, 34,2 (17,78) vs N=12, 33,02 (17,99), MD=0,06 (-0,74; 0,86)
- Kapoor 2021: N=25, 20,8 (12,8) vs N=36, 20,4 (11,8), MD=0,03 (-0,48; 0,54)
- Markvardsen 2014: N=16, 31,735 (11,007) vs N=16, 31,05 (9,554), MD=0,06 (-0,63; 0,76)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: N=57, 68,83 (23,96) vs N=57, 69,97 (22,44), MD=-0,05 (-0,42; 0,32)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: N=58, 66,9 (36,03) vs N=58, 69,23 (35,96), MD=-0,06 (-0,43; 0,30)

Poziomy immunoglobuliny G (IgG) w surowicy:

- Markvardsen 2014: N=12, 20,75 (4,281) vs N=12, 23,25 (3,731), MD=-2,50 (-5,71; 0,71)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: N=53, 15,4 (3,06) vs N=55, 16,3 (2,34), MD=-0,90 (-1,93; 0,13)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: N=55, 20,4 (3,24) vs N=58, 16,4 (3,2), MD=4,00 (2,81; 5,19)

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w następujący sposób: n/N SClg vs IVlg, OR (95% CI)

Wykazano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia AEs u chorych leczonych SClg niż IVlg.

AEs:Ból głowy

- Cocito 2014: 0/87 vs 8/87, OR=0,05 (0,00; 0,94)
- Gingele 2021: 4/41 vs 13/41, OR=0,23 (0,07; 0,79)

Reakcje w miejscu iniekcji

- Cocito 2014: 1/87 vs 0/87, OR=3,03 (0,12; 75,53)

Poważne AEs

- Cocito 2014: 0/87 vs 2/87, OR=0,20 (0,01; 4,13)

Ból głowy

- Bril 2023: 8/62 vs 8/70, OR=1,15 (0,40; 3,27)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: 4/57 vs 2/57, OR=2,08 (0,36; 11,81)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: 4/58 vs 2/57, OR=2,04 (0,36; 11,59)

Reakcje w miejscu iniekcji

- Bril 2023: 13/62 vs 4/70, OR=4,38 (1,35; 14,25)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: 11/57 vs 4/57, OR=3,17 (0,94; 10,63)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: 17/58 vs 4/57, OR=5,49 (1,72; 17,28)



### Poważne AEs

- Bril 2023: 2/62 vs 5/70, OR=0,43 (0,08; 2,32)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: 3/57 vs 1/57, OR=3,11 (0,31; 60,84)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: 2/58 vs 1/57, OR=2,00 (0,18; 22,69)

### AEs prowadzące do zakończenia leczenia

- Bril 2023: 3/62 vs 1/70, OR=3,51 (0,36; 34,64)
- van Schaik 2018 [SClg 0,2]: 1/57 vs 0/57, OR=3,05 (0,12; 76,54)
- van Schaik 2018 [SClg 0,4]: 2/58 vs 0/57, OR=5,09 (0,24; 108,36)

Metaanaliza wykazała, że terapia SClg poprawiała siłę mięśni i funkcje sensoryczne, charakteryzowała się mniejszą częstością i łagodniejszymi AEs, zmniejszeniami częstości nawrotów. Lek ten był silnie preferowany przez pacjentów.

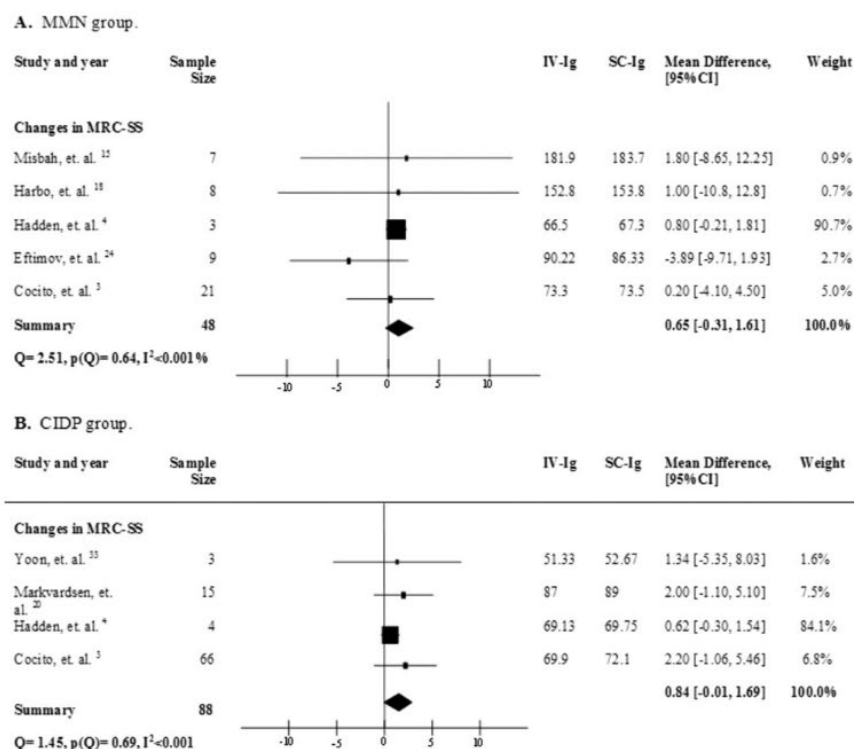
### Racosta 2017

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również przegląd systematyczny Racosta 2017. Autorzy opracowania Racosta 2017 opisali osiem badań, z czego cztery (Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014 i Yoon 2015) prezentują wyniki dla populacji CIDP i zostały włączone do AKL wnioskodawcy. Cztery pozostałe badania nie zostały uwzględnione w opracowaniu wnioskodawcy, gdyż przedstawiały porównanie SClg vs IVlg tylko w populacji pacjentów z MMN.

### Wyniki porównania SClg vs IVlg:

- ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza główna):
  - Cocito 2014 (N=66): MD=2,20 (95% CI: -1,06; 5,46),
  - Hadden 2015 (N=4): MD=0,62 (95% CI: -0,30; 1,54),
  - Markvardsen 2014 (N=15): MD=2,00 (95% CI: -1,10; 5,10),
  - Yoon 2015 (N=3): MD=1,34 (95% CI: -5,35; 8,03),
  - metaanaliza (N=88): MD=0,84 (95% CI: -0,01; 1,69),
- ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza wrażliwości):
  - Cocito 2014 (N=66): MD=0,23 (95% CI: -0,11; 0,57),
  - Markvardsen 2014 (N=15): MD=0,58 (95% CI: -0,15; 1,31),
  - Yoon 2015 i Hadden 2015 (N=7): MD=0,10 (95% CI: -0,95; 1,15),
  - metaanaliza (N=88): MD=0,28 (95% CI: -0,02; 0,57),
- ocena bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia umiarkowanych i/lub ogólnoustrojowych AEs)
  - **Cocito 2014 (N=87): RR=0,05 (95% CI: 0,01; 0,38),**
  - Hadden 2015 (N=8): RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,77),
  - Yoon 2015 (N=4): RR=0,33 (95% CI: 0,02; 6,37),

Autorzy badania zaznaczyli, że dla obu populacji (CIDP i MMN) SClg w porównaniu do IVlg charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną i istotnie lepszym profilem bezpieczeństwa (co jednak wymaga dalszych badań). SClg powinny być rozważane jako wartościowa alternatywa do IVlg, zwłaszcza u pacjentów, którzy nie uzyskują stabilizacji lub nie tolerują IVlg, pomimo dostosowania częstości i dawki wlewnych.



**FIGURE 2.** Comparison of MRC-SS after IVIg and SC-Ig treatment periods. The use of SC-Ig showed no differences from IVIg for MRC-SS in the CIDP (A) and MMN (B) groups. Square (■): study mean difference. Diamond (◆): group mean difference.

**Rysunek 1. Porównanie MRC-SS (ocena siły mięśniowej poszczególnych grup mięśniowych) po leczeniu IVIg i SCIg. Stosowanie SCIg nie wykazało różnic w porównaniu z IVIg dla MRC-SS w grupach CIDP (A) i MMN (B) (Racosta 2017)**

### Immunoglobuliny podskórne SCIg vs dożylnie IVIg

Dodatkowo, celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań dla porównania podskórnego podania IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej, wnioskodawca włączył 11 publikacji opisujących 10 badań – Cocito 2014 (publikacje Cocito 2014, Cocito 2016), Cocito 2011, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015.

Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie Cocito 2014, opisane w publikacjach Cocito 2014 oraz Cocito 2016. Nieco mniej pacjentów uwzględniono w badaniach Gingele 2021, Vu 2021, Hansen 2023, Kapoor 2021 i Markvardsen 2014 (publikacja prezentująca wyniki dla 16 chorych uczestniczących wcześniej w większym badaniu porównującym SCIg z PBO (Markvardsen 2013), niespełniającym kryteriów włączenia do analizy wnioskodawcy) – od 15 do 41. Pozostałe próby były opisami przypadków, w których przedstawiono analizę 3-8 chorych z CIDP. W większości wypadków badania umożliwiły porównania wyników tych samych chorych po terapii IVIg stosowanej przed włączeniem w odniesieniu do leczenia SCIg analizowanego w próbie. Tylko badanie Hansen 2023 było próbą z grupą kontrolną, która umożliwiła zestawienie pacjentów otrzymujących IVIg przez co najmniej 3 cykle oraz pacjentów leczonych SCIg (w jednej z tabel zaprezentowano wyniki oceny neuropatii po roku obu terapii).

Ocena sprawności chorych z użyciem punktacji w skali MRC została przedstawiona w badaniach: Cocito 2011, Cocito 2014, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Markvardsen 2014 oraz Yoon 2015. W badaniach Gingele 2021, Cocito 2014, Cocito 2016a, Hadden 2015 i Yoon 2015 odnaleziono wyniki dotyczące oceny sprawności pacjentów w skali MRC, porównujące skuteczność SCIg vs IVIg. We wszystkich badaniach zaobserwowano nieznacznie wyższą punktację w skali MRC wśród chorych otrzymujących SCIg w porównaniu z pacjentami leczonymi IVIg, ale w żadnym przypadku obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: MD = 0,70 (95% CI: -2,91; 4,31), p = 0,7041 (Gingele 2021), MD = 0,00 (95% CI: -28,08; 28,08), p = 1,0000 (Cocito 2011), MD = 2,20 (95% CI: -1,06; 5,46), p = 0,186 (Cocito 2014), MD = 1,00 (95% CI: -1,07; 3,07), p = 0,3431 (Cocito 2016a), MD = 0,62 (95% CI: -0,35; 1,59), p = 0,2086 (Hadden 2015) i MD = 1,34 (95% CI: -5,32; 8,00), p = 0,6934 (Yoon 2015). Ocenę punktacji w skali MRC przedstawiono również w publikacji Markvardsen 2014. Wyniki analizy nie zostały zamieszczone przez wnioskodawcę ze względu na sposób przedstawienia wartości w postaci median i zakresów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Oceny siły mięśniowej w skali MRC (badania Gingele 2021, Cocito 2011, Cocito 2014, Cocito 2016a, Hadden 2015 i Yoon 2015)

Badanie i liczba uczestników	SClg	IVlg	MD (95% CI), p
<b>MRC; średnia (SD)</b>			
<b>Produkt Hizentra vs IVlg</b>			
Gingele 2021, N = 41	72,2 (7,68)	71,5 (8,96)	0,70 (-2,91; 4,31), p = 0,7041; NS
<b>SClg vs IVlg</b>			
Cocito 2011, N = 5	75 (23)	75 (22,3)	0,00 (-28,08; 28,08), p = 1,0000; NS
Cocito 2014, N = 66	72,1 (9,0)	69,9 (10,1)	2,20 (-1,06; 5,46), p = 0,1864; p = 0,342
Cocito 2016a, N = 8	78 (1,9)	77 (2,3)	1,00 (-1,07; 3,07), p = 0,3431; p = 0,209
Hadden 2015, N = 4	69,75 (0,5)*	69,13 (0,85)	0,62 (-0,35; 1,59), p = 0,2086
Yoon 2015, N = 3	52,67 (3,06)*	51,33 (5,03)	1,34 (-5,32; 8,00), p = 0,6934

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

Informacje na podstawie ChPL HyQvia (data ostatniej aktualizacji: 15.10.2024)

W tabeli poniżej zamieszczono najczęściej zgłaszane działania niepożądane na podstawie ChPL HyQvia (zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ]) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )).

Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych (ADR) na wlew zaobserwowana u pacjentów leczonych produktem HyQvia w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość zgłaszania na pacjenta

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość na pacjenta
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
	Migrena	Często
	Drżenia	Często
	Parestezje	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia i tachykardia zatokowa	Często
Zaburzenia naczyniowe	Podwyższone ciśnienie krwi i nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Ból brzucha (w nadbrzuszu, podbrzuszu i tkliwość uciskowa)	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Rozdęcie brzucha	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często
	Świąd	Często
	Wysypka, Wysypka rumieniowa, plamista, plamisto-grudkowa i grudkowa)	Często
	Pokrzywka	Często



<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból mięśni	Często
	Ból stawów	Bardzo często
	Dyskomfort i ból w kończynach	Często
	Bóle pleców	Często
	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często
	Ból w pachwinie	Często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Hemosyderynuria	Często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcje miejscowe (ogółem)	Bardzo często
	Dyskomfort w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia i tkliwość	Bardzo często
	Rumień w miejscu infuzji i rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Obrzęk w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu infuzji, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia i obrzmienie (miejscowe)	Bardzo często
	Świąd w miejscu infuzji, świąd w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wkłucia i świąd sromu i pochwy	Bardzo często
	Reakcja w miejscu infuzji	Często
	Zasinienie w miejscu infuzji, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu infuzji, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscucinfuzji i zasinienie w miejscu wkłucia naczyniowego	Często
	Reakcja w miejscu infuzji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i reakcja w miejscu wkłucia	Często
	Guz w miejscu infuzji, guz w miejscu wstrzyknięcia i guzek w miejscu infuzji	Często
	Przebarwienie w miejscu infuzji	Często
	Wysypka w miejscu infuzji i wysypka w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Stwardnienie w miejscu infuzji i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Uczucie ciepła w miejscu infuzji	Często
	Parestezje w miejscu infuzji i parestezje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Stan zapalny w miejscu infuzji	Często
	Uczucie ciepła i gorączka	Bardzo często
	Astenia, zmęczenie, letarg i złe samopoczucie	Bardzo często
	Dreszcze	Często
	Obrzęki, obrzęki obwodowe i obrzmienie (ogólnoustrojowe)	Często
	Miejscowy obrzęk, obrzmienie obwodowe i obrzęk skóry	Często
Obrzęki grawitacyjne, obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny i obrzęk sromu i pochwy	Często	
Nadmierna potliwość	Często	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa i dodatni wynik testu Coombsa	Często

**URPL**

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący preparatu HyQvia, z 13 stycznia 2021 roku. Komunikat dotyczył możliwości wystąpienia nieprawidłowego zaciśnięcia kapsla na fiolce

z hialuronidazą, dostarczanej w ramach produktu, który jednak nie powinien wpływać na jakość i jałowość produktu, gdyż integralność zamknięcia nie została naruszona (URPL 2024).

#### EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) poświęconej preparatowi HyQvia przedstawiono informacje o ryzyku towarzyszącemu stosowaniu preparatu. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u 1 na 10 osób) były reakcje miejscowe, takie jak obrzęk i dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto zaznaczono, że preparat nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na ludzką normalną immunoglobulinę lub hialuronidazę, lub jakiegokolwiek inne składniki preparatu, a także u pacjentów z alergią na inne immunoglobuliny, w szczególności gdy jednocześnie występują u nich deficyty immunoglobuliny A (IgA) oraz obecne są przeciwciała przeciwko IgA. Preparatu nie można podawać dożylnie lub domięśniowo (EMA 2024).

#### FDA

W rozdziale Adverse Reactions dokumentu Highlights of Prescribing Information (aktualne na styczeń 2024) dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u >5% pacjentów) działania niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne odnotowane podczas terapii preparatem HyQvia prowadzonej w ramach badań klinicznych wśród pacjentów z CIDP – były to zdarzenia w miejscu podania leku, ból głowy, gorączka, nudności, zmęczenie, obrzęk, świąd, zwiększona aktywność lipazy, bóle brzucha, bóle pleców, bóle w kończynach (FDA 2024).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego HyQvia, składającego się z immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), do podania podskórnego (fSCIg), u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg) w ramach programu lekowego

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

- HyQvia vs Hizentra (SCIg)
- HyQvia vs immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg)

##### Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

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

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy produktem leczniczym HyQvia a komparatorami.

W związku z powyższym, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu HyQvia uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimization analysis).

##### Uwzględnione koszty

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

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

##### Użyteczności stanów zdrowia

W CMA nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.



Tabela 27. Parametry wejściowe do analizy podstawowej

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Masa ciała chorych na CIDP	72,96 kg	AOTMiT 2014
Koszty jednostkowe terapii preparatem HyQvia		dane od Wnioskodawcy
Koszty jednostkowe terapii preparatem Hizentra	343,44 zł/g	MZ 18/12/2024
Koszty jednostkowy terapii IVIg	257,58 zł/g	MZ 18/12/2024
Zużycie roczne immunoglobulin na pacjenta	1 269,0 g	wnioskodawca
Koszty podania/wydania leków	191,44 zł	NFZ 109/2024/DGL
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 488,76 zł/rok	NFZ 109/2024/DGL

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – analiza minimalizacji kosztów

Kategoria kosztu	HyQvia	Hizentra	IVIg	fSCiG vs SCiG	fSCiG vs IVIg
Lek (z uwzgl. RSS)		435 819 zł	326 865 zł		
Lek (bez uwzgl. RSS)					
podanie	957 zł	957 zł	23 322 zł	0 zł	-22 365 zł
diagnostyka i monitorowanie	2 489 zł	2 489 zł	2 489 zł	0 zł	0 zł
Łącznie (z uwzgl. RSS)		439 265 zł	352 676 zł		
Łącznie (bez uwzgl. RSS)					
				0 zł	86 590 zł

Według oszacowań wnioskodawcy, średni roczny koszt leczenia produktem leczniczym HyQvia pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w ramach terapii podtrzymującej w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynosi [redacted] i jest on niższy od całkowitego kosztu terapii z wykorzystaniem preparatu Hizentra o [redacted] oraz wyższy o [redacted] w porównaniu z leczeniem immunoglobulinami dożylnymi. Natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS dla porównania z SCiG nie uzyskano różnic w ponoszonych kosztach leczenia (inkrementalny koszt równy 0 zł), natomiast w porównaniu z IVIg koszt leczenia preparatem HyQvia jest wyższy o 86,6 tys. zł.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanego produktu leczniczego przeprowadzono obliczając cenę zbytu netto jednego grama preparatu tak, aby koszt terapii wnioskowaną interwencją był równy kosztowi terapii komparatorem (inkrementalny koszt między porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

Tabela 29. Ceny progowe leku HyQvia

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

W analizie **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3** Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości preparatu HyQvia nad refundowanymi komparatorami.

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji, w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia CIDP w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji chorych na CIDP otrzymujących IVIg. Dane te zostały zaczerpnięte z dostępnych publikacji (szczegóły opisano w AE wnioskodawcy w rodz. 6.2).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego HyQvia przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. IVIg) wynosi [redacted].

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku HyQvia. Scenariusze analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w rodz. 5.2 AE.

W rozdziale 6.3 AE przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, w której uwzględniono 10 wariantów obliczeniowych.

Zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS, dla porównania ocenianego leku z produktem Hizentra, wnioskowanie nie ulega zmianie względem analizy podstawowej. Z kolei dla porównania z IVIg największą zmianę wyniku względem analizy podstawowej uzyskano w wariacie zakładającym **przyjęcie alternatywnego dawkowania immunoglobulin podskórnych** na podstawie *Gentile 2020* (z RSS oraz bez RSS), *Bril 2023* (z RSS) oraz *Gingele 2021* (z RSS) – w tych wariantach następuje zmiana wnioskowania względem wyniku analizy podstawowej tj. lek [redacted] IVIg.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W ramach AKL nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję i wybrane komparatory, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	W ramach AKL nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję i wybrane komparatory.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy, który uznano za wystarczający w przypadku analizy minimalizacji kosztów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Z uwagi na przyjętą technikę analityczną nie modelowano efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W związku z przyjęciem rocznego horyzontu czasowego nie dokonano dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez wnioskodawcę

##### Częstość podań immunoglobulin podskórnych w ramach wizyty ambulatoryjnej/hospitalizacji

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

##### Dawkowanie immunoglobulin

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

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, preparat HyQvia można podawać w dawce miesięcznej w zakresie 0,3 do 2,4 g/kg i ze względu na szeroki zakres dawkowania preparatu określenie średniego zużycia leku obarczone jest niepewnością. Ograniczenie to zostało zidentyfikowane przez wnioskodawcę i parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.



### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono walidację modelu z zastosowaniem następujących procedur:

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

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

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona przez analityków Agencji nie wykazała błędów strukturalnych w modelu.

#### Walidacja konwergencji

W ramach AE wnioskodawcy, walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia preparatem HyQvia w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. W trakcie przeglądu wnioskodawcy odnaleziono jedno badanie odpowiadające rozważanemu wskazaniu - *Khandelwal 2024*.

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

Ponadto w ramach wyszukiwania uzupełniającego wnioskodawcy nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zagranicznych instytucji HTA dotyczących oceny HyQvia we wnioskowanym wskazaniu.

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach AE wnioskodawcy nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej ze względu na charakter przeprowadzonej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych).

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca zakłada, że oceniana technologia będzie zastępowała głównie lek Hizentra tj. inny preparat podskórny finansowany w ramach programu lekowego w analogicznym wskazaniu, poniżej zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS dla ocenianej technologii oraz dla produktu Hizentra. Do oszacowań własnych Agencji wykorzystano model obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel, dostarczony przez wnioskodawcę.

**Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej z RSS dla ocenianej technologii i Hizentra – obliczenia własne**

Kategoria kosztu	HyQvia	Hizentra	HyQvia vs Hizentra
Lek (z uwzgl. RSS)			
podanie	957 zł	957 zł	0 zł
diagnostyka i monitorowanie	2 489 zł	2 489 zł	0 zł
<b>Łącznie (z uwzgl. RSS)</b>			

**Tabela 32. Ceny progowe leku HyQvia – oszacowania własne Agencji.**

Produkt	Cena zbytu netto dla porównania HyQvia vs Hizentra
HyQvia 100 mg/ml, 100 ml	██████████
HyQvia 100 mg/ml, 200 ml	██████████
HyQvia 100 mg/ml, 25 ml	██████████
HyQvia 100 mg/ml, 300 ml	██████████
HyQvia 100 mg/ml, 50 ml	██████████

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Horyzont

3-letni (od 1 kwietnia 2025 do 31 marca 2028 r.).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

##### Komparatory

HyQvia vs Hizentra (SCIg);

HyQvia vs immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg).

##### Struktura modelu

Model wykonano z wykorzystaniem MS Excel. Model oparto o dane kosztowe pochodzące z analizy ekonomicznej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Oszacowania populacji docelowej wykonano na dwa sposoby: w oparciu o dane refundacyjne NFZ oraz wskaźniki epidemiologiczne na podstawie danych literaturowych. Przyjęte parametry wraz z oszacowaniami przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły dotyczące oszacowań przedstawiono w rozdziale 3.1 BIA wnioskodawcy.

Tabela 33. Oszacowania populacji docelowej – wskaźniki epidemiologiczne

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	GUS 2023
Chorobowość CIDP w Polsce	0,007%	2 624	2 615	2 605	2 596	2 586	Broers 2022
Odsetek chorych na CIDP z niepowodzeniem terapii GKS	40,58%	1 065	1 061	1 057	1 053	1 049	Średnia z odnalezionych wyników (szczegóły w BIA, rozdz. 3.1.1, tabela 6)
Udział chorych na CIDP ze stabilizacją po IVIg	89,12%	949	946	942	939	935	van Schaik 2018
Liczebność wnioskowanej populacji docelowej wg oszacowania epidemiologicznego		949	946	942	939	935	



**Tabela 34. Oszacowania populacji docelowej – dane refundacyjne NFZ**

Parametr	%	2024	2025	2026	2027	2028	Źródło
Liczba osób objętych leczeniem immunoglobulinami w ramach PL B.67	-	2 074	2 255	2 357	2 460	2 562	UR NFZ*
Liczba chorych na CIDP leczonych immunoglobulinami w ramach PL B.67	49,24%	1 021	1 110	1 161	1 211	1 262	AWA Hizentra 2020
Udział chorych na CIDP ze stabilizacją po IVIg	89,12%	910	989	1 034	1 079	1 124	van Schaik 2018
Liczebność wnioskowanej populacji docelowej wg danych refundacyjnych NFZ		910	989	1 034	1 079	1 124	

\* Uchwały Rady NFZ

Porównując oszacowania wnioskodawcy w oparciu o dane epidemiologiczne i dane refundacyjne NFZ, można zauważyć, że są one zbliżone.

## Udziały w rynku

**Tabela 35. Udziały ocenianych technologii.**

Terapia	I rok	II rok	III rok
<b>Udziały poszczególnych terapii – scenariusz istniejący</b>			
SCIg (Hizentra)			
fSCiG (HyQvia)			
IVIg			
<b>Udziały poszczególnych terapii – scenariusz nowy</b>			
SCIg (Hizentra)			
fSCiG (HyQvia)			
IVIg			

W ramach oszacowań w scenariuszu istniejącym, wykorzystując dane ze sprawozdań Rady NFZ obliczono udziały poszczególnych opakowań leku Hizentra, refundowanych w ramach programu lekowego B.67.

W scenariuszu nowym,

(szczegóły przedstawiono w BIA, rozdział 4.2, tabela 16).

W scenariuszu nowym uwzględniono również możliwość zastępowania immunoglobulin podawanych dożylnie przez fSCiG ze względu na fakt, że w obliczu pojawienia się w programie lekowym kolejnego preparatu SCiG, nie wykluczone jest, że pacjenci którzy do tej pory z różnych powodów, pomimo dostępu do SCiG nadal kontynuowali leczenie IVIg, będą skłonni rozpocząć leczenie z zastosowaniem nowo dostępnego SCiG tj. produktu leczniczego HyQvia.

Oszacowano, że docelowy poziom zastępowania IVIg przez fSCiG wyniesie . Założono, że niniejszy udział zostanie osiągnięty po trzech latach od rozpoczęcia refundacji lekiem HyQvia, który w latach 1-3 będzie wzrastał liniowo.

(szczegóły przedstawiono w BIA, rozdział 4.2, tabela 18).

## Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące medyczne koszty (szczegóły przedstawiono w BIA w rozdziale 5):

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

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ (lata horyzontu czasowego)

Parametr	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	SCIg	IVIg	SCIg	IVIg	SCIg	IVIg
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■

Tabela 37. Liczebność wnioskowanej populacji docelowej

Terapia	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>			
SCIg (Hizentra)	■	■	■
fSCiG (HyQvia)	■	■	■
IVIg	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
SCIg (Hizentra)	■	■	■
fSCiG (HyQvia)	■	■	■
IVIg	■	■	■

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariantie podstawowym

Kategoria	Wariant podstawowy z RSS.				Wariant podstawowy bez RSS.			
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]
<b>Rok 1</b>								
Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	1 413 000 zł	■
HyQvia	■	■	■	■	■	■	■	■
Hizentra	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty nielekowe	■	■	■	■	■	■	■	■
IVIg	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>Rok 2</b>								
Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	2 902 000 zł	■
HyQvia	■	■	■	■	■	■	■	■
Hizentra	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty nielekowe	■	■	■	■	■	■	■	■
IVIg	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>Rok 3</b>								
Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	4 191 000 zł	■
HyQvia	■	■	■	■	■	■	■	■
Hizentra	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty nielekowe	■	■	■	■	■	■	■	■
IVIg	■	■	■	■	■	■	■	■

Według oszacowań wnioskodawcy w wariantie podstawowym analizy wpływu na budżet, w przyjętym horyzoncie czasowym (kwiecień 2025-marzec 2028), wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego, z uwzględnieniem RSS, będzie wiązało się

W wariantie bez RSS oszacowane wyniki wskazują na wzrost kosztów leczenia pacjentów z CIDP o 1,4 mln zł w 1 roku, 2,9 mln zł w 2 roku oraz 4,2 mln zł w 3 roku.

**Tabela 39. Wyniki wnioskodawcy - oszacowania wnioskodawcy w wariantie minimalnym i maksymalnym z RSS**

Kategoria	Wariant minimalny z RSS.				Wariant maksymalny z RSS.			
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]
<b>Rok 1</b>								
Wydatki całkowite								
HyQvia								
Hizentra								
Koszty nielekowe								
IVlg								
<b>Rok 2</b>								
Wydatki całkowite								
HyQvia								
Hizentra								
Koszty nielekowe								
IVlg								
<b>Rok 3</b>								
Wydatki całkowite								
HyQvia								
Hizentra								
Koszty nielekowe								
IVlg								

Według oszacowań analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, z uwzględnieniem RSS dla leku HyQvia, wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się



Tabela 40. Wyniki wnioskodawcy - oszacowania wnioskodawcy w wariantach minimalnym i maksymalnym bez RSS

Kategoria	Wariant minimalny bez RSS.				Wariant maksymalny bez RSS.			
	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]
<b>Rok 1</b>								
Wydatki całkowite								
HyQvia								
Hizentra								
Koszty nielekowe								
IVlg								
<b>Rok 2</b>								
Wydatki całkowite								
HyQvia								
Hizentra								
Koszty nielekowe								
IVlg								
<b>Rok 3</b>								
Wydatki całkowite								
HyQvia								
Hizentra								
Koszty nielekowe								
IVlg								

Według oszacowań analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, bez uwzględnienia RSS, wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia dotyczące zmian w rynku preparatów SCIg oraz IVlg określono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z tym parametrem.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Aktualnie wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wskazał (BIA wnioskodawcy rozdział 11):

- „Średnie roczne zużycie gramów immunoglobulin podawanych podskórnie oszacowano w oparciu o dane przedstawione w sprawozdaniach za II półrocze Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2021-2023 oraz za I półrocze 2024 r. W 2021 r. oraz 2023 r. liczba gramów w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiła kolejno 765,6 g oraz 744,3 g. W 2022 r. średnia dawka wynosiła 329,5 g/rok w przeliczeniu na jednego pacjenta. Znaczące obniżenie zużycia może wynikać z ograniczonej dostępności preparatu Hizentra w 2022 r. Dodatkowo zużycie na koniec 2024 r. ekstrapolowano w oparciu o dane z lat 2021-2023. Z tego względu do obliczeń w wariancie podstawowym wykorzystano średnią z prezentowanych wartości (766,9 g), co pozwala na ujęcie wystąpienia ewentualnych wahań zużycia z takich przyczyn jak dostosowywanie dawki do pacjenta czy też związanych z dostępnością leku. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano trzy scenariusze sprawdzające wpływ zmiany rocznego zużycia immunoglobulin podskórnych na wyniki analizy wpływu na budżet.”
- „Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały bezpośrednio powiązane z równoległe przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla produktu leczniczego HyQvia we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem kosztów lekowych, kosztów świadczeń związanych z leczeniem, w tym podania i diagnostyki, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają wszelkie koszty związane z leczeniem pacjentów z CIDP w polskim systemie zdrowia”.

Analizy Agencji nie zidentyfikowano błędów strukturalnych modelu. Model można uznać za aktualny na dzień złożenia uzupełnień względem wymagań minimalnych.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 15 wariantów – szczegóły założeń przedstawiono w BIA w rozdziale 7, natomiast wyniki przedstawiono w rozdziale 9.4.

Największe zmiany całkowitych wydatków płatnika na leczenie CIDP w przyjętym horyzoncie czasowym w scenariuszu nowym zaobserwowano w wariancie zakładającym brak zastępowania IVIg przez produkt leczniczy HyQvia oraz przy przyjęciu dawki leku na podstawie średniego dawkowania leku w 2022 r., gdzie całkowity koszt terapii uległ obniżeniu o 57,0% względem wyniku analizy podstawowej.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca zakłada, że oceniana technologia będzie zastępowała głównie lek Hizentra tj. inny preparat podskórny finansowany w ramach programu lekowego w analogicznym wskazaniu, poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS dla ocenianej technologii oraz dla leku Hizentra. Do oszacowań wykorzystano model obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel, dostarczony przez wnioskodawcę.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana [%]
<b>Rok 1</b>				
<b>Wydatki całkowite</b>				
HyQvia				
Hizentra				
Koszty nielekowe				
IVlg				
<b>Rok 2</b>				
<b>Wydatki całkowite</b>				
HyQvia				
Hizentra				
Koszty nielekowe				
IVlg				
<b>Rok 3</b>				
<b>Wydatki całkowite</b>				
HyQvia				
Hizentra				
Koszty nielekowe				
IVlg				



## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do 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)” zgłosili eksperci ankietowani przez Agencję. Uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zgłoszone uwagi do programu lekowego przez ankietowanych ekspertów

Część programu lekowego	Uwagi	
	Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński, Kierownik Kliniki Neurologicznej	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii
Kryteria kwalifikacji	<i>Mało precyzyjna pozostaje kwalifikacja do programu lekowego pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał antyneuronalnych, gdyż potencjalna ilość przeciwciał antyneuronalnych jest spora (nie określono jakiego podtypu przeciwciał dotyczy kwalifikacja i czy ich obecność ma być potwierdzona w surowicy czy płynie mózgowo-rdzeniowym)</i>	<i>Brak uwag</i>
Określenie czasu leczenia w programie	<i>Brak dodatkowych uwag</i>	<i>Brak uwag</i>
Kryteria wyłączenia z programu	<i>Brak dodatkowych uwag</i>	<i>Brak uwag</i>
Dawkowanie	<i>Bez dodatkowych uwag</i>	<i>Brak uwag</i>
Monitorowanie programu	<i>W mojej opinii niekonieczne jest oznaczenie poziomu immunoglobulin (w tym przeciwciał anti-IgA lub subpopulacji IgA) przed każdym kolejnym podaniem immunoglobulin, zwłaszcza jeśli odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami jest relatywnie krótki np. 4-6 tygodni, istnieje natomiast konieczność stosowania skal oceniających skuteczność leczenia (np. skala INCAT dla CIDP).</i>	<i>Brak uwag</i>
Części programu dotyczące pozostałych leków	<i>Brak dodatkowych uwag</i>	<i>Zasadne wydaje się rozszerzenie możliwości zakresu trwania hospitalizacji przy podaniu immunoglobuliny dożyłnej do 1-5 dni zamiast jak dotychczas 2-5 dni</i>
Inne	<i>Uprzejmie proszę o rozważenie możliwości zastosowania rytuksymabu u pacjentów z CIDP w ramach dydykowanego programu lekowego – zmniejszy to obciążenie finansowe systemu i poprawi skuteczność leczenia pacjentów z różnymi podtypami CIDP, u których nie obserwowano poprawy po leczeniu dożylnymi/podskórnymi immunoglobulinami.</i>	<i>-</i>

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania terapii HyQvia / normalna immunoglobulina ludzka przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.12.2024 przy zastosowaniu słowa kluczowego *HyQvia*.

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

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bulgaria	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	NIE			
Szwajcaria	TAK			
Szwecja	TAK			
Węgry	NIE			
Włochy	TAK			



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.10.2024 r., znak PLR.4500.1726.2024.10.RBO, PLR.4500.1727.2024.9.RBO, PLR.4500.1728.2024.9.RBO, PLR.4500.1729.2024.9.RBO, PLR.4500.1730.2024.9.RBO (data wpływu do AOTMiT 29.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902,
- HyQvia, *Immunoglobulinum humanum normale*, Roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4.12.2024 r., znak OT.423.1.68.2024.3.KC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.12.2024 r. pismem znak PLR.4500.1726.2024.14.IKU z dnia 30.12.2024 r.

### Problem zdrowotny

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, ang. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) należy do postępujących chorób neurologicznych, u podłoża której leży demielinizacyjny proces uszkadzający nerwy obwodowe i korzenie nerwowe. Klasyczna postać objawia się symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej z towarzyszącymi zaburzeniami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi. 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).

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. 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. Uśredniając rozpowszechnienie CIDP wynosi 2,81 przypadków na 100 000 osób. Z kolei surowy współczynnik zapadalności na CIDP wynosi 0,33 przypadków na 100 000 osób.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., obecnie w ramach programu lekowego B.67 „LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHOROBY 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)” ze środków publicznych w Polsce finansowane są immunoglobuliny do podania podskórnego tj. Hizentra, a także immunoglobuliny do podania dożylnego: Flebogamma DIF, Privigen, Kiovig oraz Ig VENA.

Powyżej wskazane technologie uwzględniono w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 17 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz jedno doniesienie konferencyjne, spełniające przyjęte kryteria włączenia.

Dwie z odnalezionych publikacji obejmowały porównanie wnioskowanej technologii z placebo (fSCIg vs. PLC)

- badanie RCT **ADVANCE-CIDP 1** (Bril 2023 oraz doniesienie konferencyjne Hadden 2024).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami. Z tego względu do przeglądu włączono badania pozwalające na przeprowadzenie następujących porównań:

- porównania pośredniego preparatów fSClg vs. SClg:
  - SClg vs. PLC: trzy publikacje opisujące badanie RCT **PATH** (van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020);
- porównania pośredniego preparatów fSClg vs. IVlg:
  - IVlg vs. PLC: dwa badania RCT **ICE** (Hughes 2008) oraz **Adrichem 2022**.

Dodatkowo, celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań dla porównania podskórnego podania IgG (SClg) z podaniem dożylnym (IVlg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej, zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – Cocito 2014 (publikacje Cocito 2014, Cocito 2016), Cocito 2011, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia, w którym przedstawiono porównanie SClg vs IVlg: Racosta 2017, gdzie przedstawiano wyniki w populacjach pacjentów z CIDP i MMN (wielogniskowa neuropatia ruchowa, ang. multifocal motor neuropathy). Ponadto, w odpowiedzi na uwagę Agencji, w ramach przekazanych uzupełnień, wnioskodawca przedstawił opis przeglądu systematycznego Ramzi 2024 – przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą prezentujący ocenę immunoglobulin podawanych podskórnie (SClg) w populacji chorych na CIDP.

- Badanie RCT ADVANCE-CIDP 1

Badanie ADVANCE-CIDP 1 było prospektywną, randomizowaną próbą III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Badanie było wielośrodkowe – przeprowadzono je w 54 ośrodkach w 21 krajach, i trwało od 15 grudnia 2015 roku do 23 lutego 2022 roku. Badanie stanowiło część większego programu oceny preparatu HyQvia: część pierwszą, obejmującą fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem określano jako ADVANCE-CIDP 1 i jej wyniki przedstawiono w publikacji Bril 2023. W badaniu porównano preparat HyQvia (fSCIG10 – 10% podskórnie podawana immunoglobulina) oraz placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym CIDP.

Populacja w badaniu obejmowała dorosłych pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, którzy mieli udokumentowane rozpoznanie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Włączani pacjenci musieli wcześniej odpowiedzieć na leczenie immunoglobuliną i otrzymywać stabilną dawkę leczenia immunoglobuliną dożylną (IVlg), równoważną skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), przez co najmniej 12 tygodni przed skryningiem. Dodatkowo, pacjenci musieli mieć skorygowany wynik w skali INCAT (ang. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) od 0 do 7 (włącznie) i wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu.

Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie podwójnie zaślepienie w ramach badania: 62 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali leczenie HyQvia) i 70 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali placebo). Wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił średnio 55 lat w przypadku grupy HyQvia i nieznacznie mniej, 53,9 lat w grupie placebo. Pod względem oceny stanu klinicznego, pacjenci w obu grupach mieli podobny wynik skali INCAT, mediana wyniosła 3 punkty dla obu grup. Wynik oceny skali R-ODS również był zbliżony między grupą HyQvia (mediana 61 punktów) a grupą placebo (mediana 55 punktów). Stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy było podobne w obu grupach badawczych, oscylując w granicach 10-11% dla każdej grupy. Ogółem, charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami.

- Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg oraz fSClg vs. IVlg
  - Nawrót choroby

Ogółem, w porównaniu z brakiem leczenia, produkt HyQvia istotnie zmniejszył nawroty CIDP, oznaczając zmniejszenie ryzyka nawrotu CIDP o około 70% (RR = 0,31 (95% CI: 0,13; 0,71), NNT = 5 (95% CI: 3; 12)).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku porównania preparatów fSClg vs. SClg. W porównaniu z preparatem SClg w dawce 200 mg, preparat HyQvia zmniejszył liczbowo ryzyko nawrotu choroby o około połowę, ale wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej: RR = 0,52 (95% CI: 0,20; 1,33). Z kolei, w porównaniu z preparatem SClg w dawce 400 mg wynik wskazuje na podobny efekt obu tych terapii: RR = 0,91 (95% CI: 0,33; 2,52).

W porównaniu pośrednim preparatu fSClg z IVlg nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: RR = 0,78 (95% CI: 0,23; 2,64), co wskazuje na podobny efekt obu tych terapii.

- o Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT

Wśród pacjentów otrzymujących preparat HyQvia obserwowano poprawę (zmniejszenie) upośledzenia ruchowego pacjenta mierzzonego według skali INCAT. Różnice w zmianie wyniku tej skali pomiędzy analizowanymi grupami fSClg vs. PLC były istotne statystycznie, wskazując na korzystne działanie HyQvia: MD = -0,40 (95% CI: -0,78; -0,02), p = 00381.

W przypadku porównania pośredniego fSClg vs. SClg obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami HyQvia oraz Hizentra 200 mg: MD = 0,25 (95% CI: -0,33; 0,83). Warto podkreślić, iż w badaniu PATH średnie zmiany obliczono z podanych w publikacji median i odstępów międzykwartylowych, które raportowano w zaokrągleniu. Z kolei wartość średniej zmiany i jej odchylenia standardowego dla grupy Hizentra 400 mg wyniosła 0, nie mogła więc zostać wykorzystana w obliczeniach wnioskodawcy.

W ramach wariantu podstawowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali INCAT od wartości wyjściowej pomiędzy grupami otrzymującymi fSClg oraz IVlg: MD = -0,10 (95% CI: -0,89; 0,69). Podobnie w przypadku analizy wrażliwości: MD = 0,10 (95% CI: -0,70; 0,90).

- o Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS

W przypadku porównania fSClg vs PLC, w obu grupach obserwowano pogorszenie wyniku R-ODS: -0,90 (SD: 13,31) vs -6,10 (SD: 13,72). Niemniej zaobserwowano istotne statystycznie różnice, wskazujące na korzyść HyQvia: MD = 5,2 (95% CI: 0,5; 9,9), p = 0,03.

Wyniki porównania pośredniego preparatu fSClg z preparatem SClg, niezależnie od dawki, wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali R-ODS: MD = 1,02 (95% CI: -4,85; 6,89) dla porównania z SClg w dawce 200 mg, oraz MD = -1,86 (95% CI: -7,56; 3,83) dla porównania z SClg w dawce 400 mg.

W przypadku porównania fSClg vs. IVlg, w badaniu Adrichem 2022 przedstawiono informacje odnośnie zmian skali R-ODS, ale wynik prezentowano w postaci logitów, w odróżnieniu od centyli prezentowanych w badaniu ADVANCE-CIDP 1. Uniemożliwiło to porównanie pośrednie fSClg vs IVlg dla tego punktu końcowego.

- o Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC

Ogółem, w porównaniu HyQvia vs. PLC, w grupie HyQvia obserwowano poprawę wyniku skali MRC, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano pogorszenie: 0,70 (SD: 3,10) vs -0,70 (SD: 5,10). Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, MD = 1,40 (95% CI: -0,02; 2,82), p = 0,0537.

W porównaniu pośrednim fSClg vs. SClg nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic: MD = -1,31 (95% CI: -3,32; 0,71) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, oraz MD = -0,95 (95% CI: -2,90; 0,99) dla porównania HyQvia z Hizentra 400 mg.

W wyniku porównania pośredniego fSClg vs IVlg nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy HyQvia a IVlg, MD = -0,40 (95% CI: -3,04; 2,24), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wrażliwości, MD = -0,60 (95% CI: -3,30; 2,10).

- o Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni

W badaniu ADVANCE-CIDP 1 (HyQvia) raportowano wyniki w podziale na bardziej dotkniętą chorobą i mniej dotkniętą rękę, natomiast w badaniach PATH oraz ICE – na rękę dominującą i niedominującą. Z kolei w badaniu Adrichem 2022 podano tylko jeden wynik: opisano, że w przypadku typowej CIDP przedstawiono wynik oceny dłoni dominującej, natomiast w przypadku wieloogniskowej lub asymetrycznej CIDP – dłoni bardziej dotkniętej chorobą.

W badaniu ADVANCE-CIDP w grupie otrzymującej preparat fSClg, w ocenie obu rąk obserwowano poprawę (zwiększenie) średniej siły chwytu. Niemniej w obu porównaniach (bardziej dotkniętą chorobą i mniej dotkniętą rękę) nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy między ocenianymi grupami, odpowiednio p=0,1740 oraz p=0,0637.

W badaniu PATH preparat SClg (niezależnie od dawkowania) istotnie statystycznie poprawiał siłę chwytu pacjentów wobec grupy placebo. Wynik porównania pośredniego wskazuje iż, w ocenie siły chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej chorobą, różnice pomiędzy preparatami HyQvia i SClg 200 mg wyniosły -4,32 (95% CI: -12,50; 3,87) kPa, natomiast pomiędzy HyQvia oraz SClg 400 mg różnice wyniosły -2,75 (95% CI: -10,49; 5,00) kPa. W ocenie siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami, w porównaniu preparatów HyQvia oraz SClg 200 mg różnica wyniosła -3,48 (-12,22; 5,26) kPa, natomiast w porównaniu z preparatem SClg w dawce 400 mg różnica wyniosła -3,77 (95% CI: -12,08; 4,54) kPa. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi terapiami.

W badaniach ICE oraz Adrichem 2022 możliwe było obliczenie efektu pomiędzy grupami z przedstawionych średnich wartości wraz z ich błędem standardowym, lub wykorzystanie efektu pomiędzy grupami obliczonego przez autorów badania – w związku z tym, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono dwa warianty analizy (podstawowy, na podstawie „surowych” danych, oraz wrażliwości, wykorzystujący różnice pomiędzy grupami obliczone przez autorów badań ICE oraz Adrichem 2022). Z uwagi na dostępność danych, ocenę zmian siły chwytu w dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby prowadzono w oparciu o wszystkie 3 badania, wykorzystując w porównaniu pośrednim wynik badania ADVANCE-CIDP 1 oraz wynik metaanalizy badań ICE oraz Adrichem 2022; z kolei ocenę zmiany siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami przeprowadzono w oparciu o jedynie dwa badania (ADVANCE-CIDP 1 oraz ICE). Porównanie HyQvia vs IVIg nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zmianie siły chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami u pacjentów otrzymujących immunoglobuliny: MD = -1,66 (95% CI: -10,30; 6,99). Analiza wrażliwości prowadziła do podobnych wniosków, a wartość efektu obliczonego dla porównania HyQvia vs IVIg była zbliżona: MD = -1,39 (95% CI: -9,36; 6,58). Również w ocenie zmian siły chwytu w ręce mniej dotkniętej objawami/niedominującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg, zarówno w wariancie podstawowym oceny, MD = 0,50 (95% CI: -10,98; 11,98), jak i w wariancie analizy wrażliwości: MD = 0,00 (95% CI: -11,64; 11,64).

- Ocena jakości życia, zmiana od wartości wyjściowej wyniku oceny skali EQ-VAS

Informacje odnośnie oceny jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej narzędzia EQ-5D (EQ-VAS) przedstawiono w badaniach ADVANCE-CIDP 1 oraz PATH.

W porównaniu preparatu HyQvia z placebo nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku EQ-VAS, podczas gdy preparat SCIg w obu dawkach poprawiał istotnie statystycznie stan zdrowia chorego względem placebo. Wynik porównania pośredniego wskazywał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy objęta immunoglobulinami, co oznaczało podobną jakość życia pacjentów leczonych preparatem HyQvia lub SCIg: MD = -4,63 (95% CI: -14,52; 5,27) dla porównania z SCIg 200 mg oraz MD = -8,56 (95% CI: -17,87; 0,74) dla porównania z SCIg 400 mg.

- Ocena jakości życia, zmiana od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów fizycznych oraz podskala objawów psychicznych

Ocenę jakości życia za pomocą skali SF-36 przedstawiono w badaniu ADVANCE-CIDP 1, a także w badaniu Adrichem 2022, które zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim po stronie porównania IVIg vs PLC. Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach – w pierwszym wykorzystywano średnie i odchylenia standardowe w grupach ocenianych w badaniach do obliczenia różnicy średnich pomiędzy analizowanymi grupami, natomiast w drugim wariancie (analiza wrażliwości) po stronie badania Adrichem 2022 wykorzystano różnice średnich pomiędzy grupami obliczone przez autorów badania.

Ogółem, zarówno w badaniu ADVANCE-CIDP 1, jak i w badaniu Adrichem 2022, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (immunoglobuliny vs placebo) w zmianie wyniku podskali oceny objawów fizycznych skali SF-36. Podobnie, w wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia, a immunoglobuliną stosowaną dożylnie: MD = 1,50 (95% CI: -4,10; 7,10). Obserwacje te potwierdziły wyniki analizy wrażliwości: MD = 1,50 (95% CI: -4,18; 7,18).

Podobnie jak w przypadku oceny podskali objawów fizycznych, również w ocenie objawów psychicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami obu badań. W porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z dożylnymi immunoglobulinami również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia pacjentów opartej na objawach psychicznych: MD = 5,60 (95% CI: -1,27; 12,47). Wyniki te potwierdzono również w przeprowadzonej analizie wrażliwości: MD = 5,60 (95% CI: -1,47; 12,67).

Do głównych ograniczeń analizy należą:

- Przegląd systematyczny wykazał jedno badanie z randomizacją (ADVANCE-CIDP 1), w którym porównano HyQvia z placebo w leczeniu podtrzymującym CIDP. Ze względu na rzadkość choroby (CIDP) oraz niedawne zatwierdzenie wskazania dla HyQvia, dostępność badań w rzeczywistej praktyce klinicznej jest ograniczona.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących HyQvia z Hizentra lub IVIg. W związku z tym przeprowadzono porównanie pośrednie, które jest mniej wiarygodne niż porównania bezpośrednie. W celu ograniczenia niepewności wykonano analizy wrażliwości oraz ogólne porównanie SCIg i IVIg.
- Zidentyfikowano jedynie pojedyncze badania umożliwiające porównanie HyQvia z Hizentra oraz dwa badania porównujące HyQvia z IVIg, co ograniczyło zakres przeprowadzonego porównania pośredniego.
- Brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej.



- Uwzględnione przez wnioskodawcę badania cechowały się dużą heterogenicznością, m.in. występowały różnice dotyczące populacji oraz metodyki przeprowadzenia badań, co może przekładać się na wiarygodność uzyskanych porównań pośrednich porównywanych preparatów. Ponadto występowały różnice w poszczególnych badaniach pomiędzy analizowaną technologią a placebo.

### Analiza bezpieczeństwa

- Porównanie fSClg vs. PLC

Istotnie więcej pacjentów otrzymujących HyQvia doświadczyło AEs (79,0%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57,1%): RR = 1,38 (95% CI: 1,09; 1,760, NNH = 5 (3; 16), p = 0,0081. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. casually related) odnotowano u 38 pacjentów (61,3%) w grupie HyQvia oraz u 19 pacjentów (27,1%) w grupie placebo – stanowiło to istotną różnicę i wskazywało na wzrost ryzyka po stronie leczenia aktywnego: RR = 2,26 (95% CI: 1,47; 3,48), NNH = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0002. Wśród miejscowych AEs obserwowano szczególnie mocno zwiększone ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji, RR = 30,43 (95% CI: 1,85; 501,49), p = 0,0169, oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, RR = 19,16 (95% CI: 1,13; 325,28), p = 0,0410. Ogółem, ciężkie AEs (SAEs) zgłoszono u 7 pacjentów (5,3%), przy czym występowały one rzadziej w grupie HyQvia (3,2%) niż w grupie placebo (7,1%), ale różnice te nie były istotne statystycznie (p = 0,3313).

- Porównanie pośrednie fSClg vs. SClg

W przypadku ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w porównaniu pośrednim ryzyko względne było bliskie jedności i nie obserwowano znamienych statystycznie wyników: RR = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,41) dla porównania HyQvia vs SClg 200 mg, oraz RR = 0,99 (95% CI: 0,61; 1,60) dla porównania HyQvia vs SClg 400 mg.

Z kolei, w przypadku ryzyka wystąpienia jakichkolwiek SAEs, w przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a preparatem SClg w dawce 200 mg, RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz SClg w dawce 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42).

W obu badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim, w ocenie bezpieczeństwa rozpatrywano ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych, podczas stosowania ocenianych preparatów podawanych podskórnie. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami – w porównaniu preparatów HyQvia i SClg w dawce 200 mg ryzyko względne wystąpienia reakcji miejscowych wynosiło RR = 3,28 (95% CI: 0,68; 15,96) i nie było istotne statystycznie. Podobnie, w porównaniu z preparatem SClg 400 mg, obserwowane różnice nie były istotne: RR = 2,13 (95% CI: 0,46; 9,93).

- Porównanie pośrednie fSClg vs. IVlg

Odnotowano tylko jeden punkt końcowy, który został przedstawiony wyłącznie dla grupy chorych z rozszerzonej fazy badania – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia badania.

W obu badaniach (ADVANCE-CIDP 1 oraz ICE) z uwagi na małą liczbę zdarzeń, oszacowane przedziały ufności były bardzo szerokie. W ramach porównania pośredniego nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 13,97 (95% CI: 0,29; 675,46), w odniesieniu do ryzyka zakończenia badania w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, z uwagi na brak dowodów klinicznych świadczących o przewadze ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów tj. terapii z zastosowaniem preparatów do podania podskórnego (tj. Hizentra) oraz preparatów do podania dożylnego, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Według oszacowań wnioskodawcy, średni roczny koszt leczenia produktem leczniczym HyQvia pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w ramach terapii podtrzymującej w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynosi [ ] i jest on niższy od całkowitego kosztu terapii z wykorzystaniem preparatu Hizentra o [ ] oraz wyższy o [ ] w porównaniu z leczeniem immunoglobulinami dożylnymi. Natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS dla porównania z SClg nie uzyskano różnic w ponoszonych kosztach leczenia (inkrementalny koszt równy 0 zł), natomiast w porównaniu z IVlg koszt leczenia preparatem HyQvia jest wyższy o 86,6 tys. zł.

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości preparatu HyQvia nad refundowanymi komparatorami.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego HyQvia przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. IVlg) wynosi [REDACTED].

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca zakłada, że oceniana technologia będzie zastępowała głównie lek Hizentra tj. inny preparat podskórny finansowany w ramach programu lekowego w analogicznym wskazaniu, w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem RSS dla ocenianej technologii oraz dla produktu Hizentra.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym. Jako komparatory dla produktu HyQvia uwzględniono produkty stosowane aktualnie w ramach programu lekowego B.67 tj. terapie z zastosowaniem preparatów do podania podskórnego (tj. Hizentra) oraz preparatów do podania dożylnego.

[REDACTED] immunoglobulin podawanych dożylnie [REDACTED]. Należy mieć na uwadze niepewność związaną z przejmowaniem w rynku udziałów preparatów SCIg oraz IVlg.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, w przyjętym horyzoncie czasowym, wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego, z uwzględnieniem RSS, będzie wiązało się [REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie bez RSS oszacowane wyniki wskazują na wzrost kosztów leczenia pacjentów z CIDP o 1,4 mln zł w 1 roku, 2,9 mln zł w 2 roku oraz 4,2 mln zł w 3 roku

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca zakłada, że oceniana technologia będzie zastępowała głównie lek Hizentra tj. inny preparat podskórny finansowany w ramach programu lekowego w analogicznym wskazaniu, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z uwzględnieniem RSS dla ocenianej technologii oraz dla leku Hizentra. [REDACTED]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do 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)” zgłosili eksperci ankietaowani przez Agencję.

Dr hab. n. med. Łukasz Rzepiński zwrócił uwagę na kilka istotnych aspektów programu lekowego. Podkreślił, że kryteria kwalifikacji pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z obecnością przeciwciał antyneuronalnych są mało precyzyjne. Brakuje szczegółowego określenia, które podtypy przeciwciał powinny być brane pod uwagę oraz czy ich obecność ma być potwierdzona w surowicy czy w płynie mózgowo-rdzeniowym, co może prowadzić do niejasności w kwalifikacji. W zakresie monitorowania programu ekspert zauważył, że nie ma potrzeby oznaczania poziomu immunoglobulin (np. przeciwciał anty-IgA) przed każdym podaniem, zwłaszcza przy krótkich odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami (4-6 tygodni). Zamiast tego zaleca stosowanie narzędzi oceniających skuteczność leczenia, takich jak skala INCAT, szczególnie w przypadku pacjentów z CIDP. Dodatkowo dr Rzepiński zasugerował rozważenie włączenia rytuksymabu do programu lekowego dla pacjentów z CIDP, którzy nie reagują na terapię immunoglobulinami. Według eksperta, wprowadzenie rytuksymabu mogłoby zmniejszyć obciążenie finansowe systemu opieki zdrowotnej oraz poprawić skuteczność leczenia u pacjentów z różnymi podtypami CIDP. Pozostałe elementy programu, takie jak dawkowanie czy kryteria wyłączenia, nie budziły zastrzeżeń. Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda, Konsultant Wojewódzki z dziedziny neurologii, wskazał w części programu dotyczącej pozostałych leków, iż „zasadne wydaje się rozszerzenie możliwości zakresu trwania hospitalizacji przy podaniu immunoglobuliny dożylniej do 1-5 dni zamiast jak dotychczas 2-5 dni”.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

## 11. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Adrichem 2022** Adrichem, M. E., Lucke, I. M., Vrancken, A. F., Goedee, H. S., Wieske, L., Dijkgraaf, M. G., ... & Eftimov, F. (2022). Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*, 145(5), 1641-1652.
- Bril 2023** Bril, V., Hadden, R. D., Brannagan III, T. H., Bar, M., Chroni, E., Rejdak, K., ... & Ay, H. (2023). Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28(3), 436-449.
- Cirillo 2018** Cirillo, G., Todisco, V., & Tedeschi, G. (2018). Long-term neurophysiological and clinical response in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Clinical Neurophysiology*, 129(5), 967-973.
- Cocito 2011** Cocito, D., Serra, G., Falcone, Y., & Paolasso, I. (2011). The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, 16(2), 150-152.
- Cocito 2014** Cocito, D., Merola, A., Peci, E., Mazzeo, A., Fazio, R., Francia, A., & Valentino, P. (2014). 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. *JOURNAL OF NEUROLOGY*, 261.
- Cocito 2016** Cocito, D., Merola, A., Romagnolo, A., Peci, E., Toscano, A., Mazzeo, A., ... & Lopiano, L. (2016). Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(7), 791-793.
- Cocito 2016a** Cocito, D., Romagnolo, A., Peci, E., Rosso, M., Lopiano, L., Milla, P., & Merola, A. (2016). Subcutaneous vs. intravenous immunoglobulin in CIDP: pharmacokinetic and clinical response. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 21(2).
- Gingele 2021** Gingele, S., Koch, M., Saparilla, A. C., Kömer, G. M., von Hörsten, J., Gingele, M., ... & Skripuletz, T. (2021). Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP patients: a prospective observational study under real-world conditions. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 14, 17562864211009100.
- Hadden 2015** Hadden, R. D., & Marreno, F. (2015). Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 8(1), 14-19.
- Hadden 2024** Hadden, R. D., Andersen, H., Bril, V., Basta, I., Rejdak, K., Djordjevic, G., ... & Ay, H. (2024, April). Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin 10% for CIDP: Interim Results from a Long-term Safety and Tolerability Study (S15. 007). In *Neurology* (Vol. 102, No. 17\_supplement\_1, p. 6213). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hadden 2024** Hadden, R. D., Andersen, H., Bril, V., Basta, I., Rejdak, K., Duff, K., ... & Ay, H. (2024). Long-term safety and tolerability of hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Results from the ADVANCE-CIDP 3 trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*.
- Hansen 2023** Hansen, P. N., Mohammed, A. A., Markvardsen, L. K., Andersen, H., Tankisi, H., Sindrup, S. H., & Krøigård, T. (2023). Changes in axonal and clinical function during intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28(3), 425-435.
- Hartung 2020** Hartung, H. P., Mallick, R., Bril, V., Lewis, R. A., Sobue, G., Lawo, J. P., ... & PATH Study Group. (2020). Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. *European journal of neurology*, 27(1), 196-203.
- Hughes 2008** Hughes, R. A., Donofrio, P., Bril, V., Dalakas, M. C., Deng, C., Hanna, K., ... & van Doorn, P. A. (2008). Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 7(2), 136-144.
- Kapoor 2021** Kapoor, M., Keh, R., Compton, L., Morrow, S., Gosal, D., Manji, H., ... & Carr, A. S. (2021). Subcutaneous immunoglobulin dose titration to clinical response in inflammatory neuropathy. *Journal of Neurology*, 268, 1485-1490.
- Markvardsen 2014** Markvardsen, L. H., Harbo, T., Sindrup, S. H., Christiansen, I., Andersen, H., Jakobsen, J., & Danish CIDP and MMN Study Group. (2014). Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *European Journal of Neurology*, 21(12), 1465-1470.



- Racosta 2017** Racosta, J. M., Sposato, L. A., & Kimpinski, K. (2017). Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle & nerve*, 55(6), 802–809. <https://doi.org/10.1002/mus.25409>
- Ramzi 2024** Ramzi, A., Maya, S., Balousha, N., Sabet, H., Samir, A., Roshdy, M. R., Aljarrah, G., Saleh, S., Kertam, A., Serag, I., & Shiha, M. R. (2024). Subcutaneous immunoglobulins (SCIG) for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): A comprehensive systematic review of clinical studies and meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 45(11), 5213–5230. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07640-3>
- van Schaik 2016** van Schaik, I. N., van Geloven, N., Bril, V., Hartung, H. P., Lewis, R. A., Sobue, G., ... & PATH Study Group. (2016). Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17, 1-15.
- van Schaik 2018** van Schaik, I. N., Bril, V., van Geloven, N., Hartung, H. P., Lewis, R. A., Sobue, G., ... & Gable, K. (2018). Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 17(1), 35-46.
- Vu 2021** Vu, T., Anthony, N., Alsina, R., Harvey, B., Schleutker, A., Farias, J., ... & Gooch, C. (2021). Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle & Nerve*, 64(3), 351-357.
- Yoon 2015** Yoon, M. S., Gold, R., & Kerasnoudis, A. (2015). Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 8(4), 153-159.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AANEM 2023** Tavee J, Brannagan TH III, Lenihan MW, et al. 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. doi:10.1002/mus.27922
- ASFA 2023** Connelly-Smith, L., Alquist, C. R., Aqui, N. A., Hofmann, J. C., Klingel, R., Onwuemene, O. A., ... & Dunbar, N. M. (2023). 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. *Journal of clinical apheresis*, 38(2), 77-278.
- Cintas 2023** Cintas, P., Bouhour, F., Cauquil, C., Masingue, M., Tard, C., Sacconi, S., ... & Attarian, S. (2023). Current clinical management of CIDP with immunoglobulins in France: An expert opinion. *Revue Neurologique*, 179(8), 914-922.
- EAN 2021** Van den Bergh, P. Y., van Doorn, P. A., Hadden, R. D., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., ... & Topaloglu, H. A. (2021). 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. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 26(3), 242-268.
- Muley 2023** Muley, S., & Beydoun, S. R. (2023). Impact of the updated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy guideline on everyday clinical practice. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 16, 17562864231190549.

#### Pozostałe publikacje

- AOTMiT 2014** Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr. AOTM-RK-4351-8-10/2014. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Data ukończenia: listopad 2014.
- AWA Hizenra 2020** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Hizenra (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.
- 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.
- ChPL HyQvia** Charakterystyka Produktu Leczniczego HyQvia (data ostatniej aktualizacji: 15.10.2024)
- ChPL Kiovig** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kiovig (data ostatniej aktualizacji: 27.06.2024)
- EMA 2024** European Medicines Agency. HyQvia (human normal immunoglobulin): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyqvia> (dostęp 3.01.2024)



---

<b>FDA 2024</b>	Highlights of prescribing information Hyqvia: <a href="https://www.fda.gov/media/89844/download?attachment">https://www.fda.gov/media/89844/download?attachment</a> (dostęp 3.01.2024)
<b>Gentile 2020</b>	Gentile L, Mazzeo A, Russo M, Arimatea I, Vita G, Toscano A. Long-term treatment with subcutaneous immunoglobulin in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a follow-up period up to 7 years. <i>Sci Rep.</i> 2020 May 13;10(1):7910. doi: 10.1038/s41598-020-64699-6. PMID: 32404895; PMCID: PMC7220943.
<b>Gingele 2021</b>	Gingele S, Koch M, Saporilla AC, Körner GM, von Hörsten J, Gingele M, Seeliger T, Konen FF, Hümmert MW, Neyazi A, Stangel M, Skripuletz T. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP patients: a prospective observational study under real-world conditions. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2021 Apr 16;14:17562864211009100. doi: 10.1177/17562864211009100. PMID: 33948119; PMCID: PMC8053839.
<b>GUS 2023</b>	Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2023-2060 (poziom - powiaty). 20.12.2023. Dostęp on-line: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2023-2060-poziom-powiaty,12,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2023-2060-poziom-powiaty,12,1.html</a>
<b>Khandelwal 2024</b>	Khandelwal N. et al. Infusion-related Costs for HyQvia Compared to Hizentra in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (P9-11.005), April 9, 2024 issue 102 (17_supplement_1), doi: 10.1212/WNL.0000000000206262
<b>MZ 18/12/2024</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
<b>NFZ 109/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 109/2024/DGL z dnia 07-11-2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
<b>URPL 2024</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: <a href="http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0">http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0</a> (dostęp 3.01.2024)

## 12. Załączniki

Analiza problemu decyzyjnego. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków 2024.

Analiza kliniczna. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków 2024.

Analiza ekonomiczna. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.2, Kraków 2024.

Analiza wpływu na budżet płatnika. HyQvia® immunoglobulina ludzka normalna (fSClg), w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.2, Kraków 2024.

Analiza kliniczna – uzupełnienie.