



## Rekomendacja nr 9/2025

z dnia 23 stycznia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna  
z rekombinowaną ludzką hialuronidazą)  
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, M33.0, M33.1, M33.2)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą) 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, M33.0, M33.1, M33.2)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej **po spełnieniu dodatkowych warunków** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji):

- 1) pogłębienie instrumentu podziału ryzyka w taki sposób, aby cena hurtowa za gram preparatu została obniżona o co najmniej 5%;
- 2) zawarcie dodatkowego instrumentu polegającego na zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji z tytułu preparatu immunoglobuliny ludzkiej do podawania podskórnego z zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy (Ig+rHuPH20) względem przyjętego maksymalnego poziomu finansowania (cap) w przedmiotowym programie, określonego na poziomie nie wyższym względem podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet.

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji drugiego produktu immunoglobulin w postaci podskórnej, zawierającego dodatkowo hialuronidazę [Ig sc + rHuPH20]. Populacją docelową są pacjenci dorośli, dzieci i młodzież z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią [CIDP] jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu stabilizacji choroby w wyniku leczenia z wykorzystaniem postaci dożylnych. Stan CIDP musi być potwierdzony badaniem neurograficznym oraz płynu mózgowo rdzeniowego przy jednoczesnym stwierdzeniu nieskuteczności leczenia kortykosteroidami lub obecności przeciwwskazań do ich stosowania.

Odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej nie pozycjonują postaci podskórnych względem obecności hialuronidazy, w związku z czym wszystkie dokumenty referują ogólnie do postaci podskórnych. Brak jest jednoznacznego zapisu odnośnie momentu przejścia z postaci dożylnych na podskórną – w jednym z dokumentów ograniczono się do uzyskania odpowiedzi na leczenie indukcyjne, w innym wskazano uprzednią poprawę stanu pacjentów. Pacjenci z CIDP w przedmiotowym programie lekowym mogą aktualnie skorzystać z leczenia immunoglobulinami dożylnymi [Ig iv], a następnie u tych, u których osiągnięto stabilizację choroby można skorzystać z postaci podskórnej [Ig sc]. Weryfikacja danych dla ratunkowego dostępu do technologii lekowych wykazała, że z rozpoznaniem G61.8 lub G62.8, czyli kodami ICD-10 wskazującymi na CIDP łącznie skorzystało dwóch pacjentów, w latach 2021-2022. Mając na względzie powyższe ocenia się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii względem innej postaci podskórnej bez hialuronidazy oraz immunoglobulin podawanych dożylnie opiera się na wyłącznie na porównaniu pośrednim. Łącznie analizie poddano 4 RCT. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że technologie oceniane są zbliżonej skuteczności, ponieważ w zakresie punktów końcowych związanych z nawrotem choroby, sprawnością pacjentów oraz jakością życia nie zaobserwowano żadnych różnic istotnych statystycznie. Nie zaobserwowano również różnic w profilu bezpieczeństwa. Podsumowując, przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że oceniana technologia nie przynosi dodatkowych efektów zdrowotnych w analizowanym stanie klinicznym względem aktualnie dostępnych i finansowanych w programie postaci immunoglobulin.

Analiza minimalizacji kosztów dostarczona przez wnioskodawcę sugeruje, że Ig sc + rHuPH20 byłaby technologią tańszą niż Ig sc oraz droższą niż Ig iv. Niemniej, wnioskodawca przyjął ceny technologii opcjonalnych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, a nie na podstawie rzeczywistych kosztów technologii dla płatnika. Biorąc pod uwagę wyniki oszacowań Agencji uwzględniających obowiązujące warunki finansowania dla Ig sc doszło do zmiany wnioskowania - Ig sc + rHuPH20 byłaby droższa.

Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji według analizy wnioskodawcy uległyby obniżeniu o ok. [REDACTED]. Oszacowania Agencji uwzględniające rzeczywisty poziom cen wskazują na wzrost wydatków o ponad [REDACTED].

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla Ig sc + rHuPH20.

Mając na uwadze powyższe, w szczególności aktualną dostępność do alternatywnych technologii medycznych, brak istotnych różnic w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyższe koszty względem komparatorów Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego HyQvia pod warunkami wskazanymi w sentencji.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926, cena zbytu netto: ██████████ zł;

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)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny, powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Etiologia CIDP nie została do końca wyjaśniona.

Objawy CIDP rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowład kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechow. 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.

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.

CIDP jest zaliczana do chorób rzadkich (Orphanet 2018). Rozpowszechnienie CIDP szacuje się na 1-5 przypadków na 100 000 mieszkańców u osób w różnym wieku (szacunki różnią się w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania choroby - starsze kryteria mogą prowadzić do niedoszacowania rozpowszechnienia CIDP), z czego ok. 10% chorych stanowią dzieci. CIDP może wystąpić u kobiet w ciąży z nasileniem objawów w trzecim trymestrze.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2015-2023 do programu lekowego B.67 Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych było zakwalifikowanych 1 062 - 1 760 pacjentów rocznie; 6 085 pacjentów ogółem, w tym między 100 - 150 pacjentów z rozpoznaniem G61.8 (inne polineuropatie zapalne) oraz 442 - 850 pacjentów z rozpoznaniem G62.8 (inne określone polineuropatie). Zgodnie z analizą CIDP klasyfikowane jest zarówno pod jednym jak i drugim kodem. Średnia kwota udzielonej refundacji wyniosła 126 tys. zł na pacjenta, średnioroczne kwoty refundacji w przeliczeniu na pacjenta były zróżnicowane i wykazywały tendencję wzrostową z poziomu 46 tys. zł w 2015 roku – pierwszym w pełni sprawozdanym do poziomu 106 tys. zł w 2023 roku – ostatnim w pełni sprawozdanym.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca przyjął, że komparatorami dla ocenianej technologii, czyli podskórnej immunoglobuliny ludzkiej z rekombinowaną hialuronidazą Ig sc + rHuPH20 będą zarówno immunoglobuliny podawane podskórnie jak i dożylnie.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wybór komparatorów uznano za zasadny.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Składnik immunoglobuliny ludzkiej [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. Dodatkowo 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) HyQvia jest wskazana do stosowania w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej jako leczenie podtrzymujące po ustabilizowaniu stanu pacjenta za pomocą immunoglobuliny podawanej dożylnie. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo Ig sc + rHuPH20 względem Ig sc oraz Ig iv w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Analizę kliniczną przeprowadzono w drodze porównania pośredniego, ze względu na fakt, że badania dla interwencji referowały do grup kontrolnych z placebo, za wyjątkiem badania ADVANCE-CIDP 1. Do porównania włączono cztery badania randomizowane:

- ADVANCE-CIDP 1 dla technologii Ig sc + rHuPH20 względem placebo + rHuPH20;
- PATH dla technologii Ig sc;
- ICE oraz Adrichem 2022 dla technologii Ig iv.

Skrótowa charakterystyka badań:

- ADVANCE-CIDP 1
  - randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo;
  - 54 ośrodki,
  - 6 miesięcy okresu obserwacji (26 tyg.);
  - 67 pacjentów w grupie interwencyjnej, 71 placebo + rHuPH20;
- PATH
  - randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo;
  - 69 ośrodków,
  - 52 tyg. okresu obserwacji;
  - 57 pacjentów w grupie interwencyjnej w dawce 0,2 g/kg mc, 58 przyjmujących dawkę 0,4 g/kg mc, 57 placebo;
- ICE
  - randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo;
  - 33 ośrodki,
  - 52 tyg. okresu obserwacji;
  - 43 pacjentów w grupie interwencyjnej, 31 placebo;
- Adrichem 2022
  - randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo;
  - 7 ośrodków,
  - 24 tyg. okresu obserwacji;
  - 31 pacjentów w grupie interwencyjnej, 29 placebo od 4 podania (okres przejściowy między Ig iv a PLC).

Włączone do analizy badania RCT zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie lub średnie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. Średnie ryzyko błędu zostało oceniane w jednym z czterech badań (PATH), w którym obniżono rating z uwagi na wysoki odsetek pacjentów z nawrotem choroby obserwowany w grupie placebo, który mógł wpływać na obserwowane wyniki.

### Skuteczność

W zakresie analizy punktów końcowych właściwych do oceny skuteczności w przeprowadzonych porównaniach pośrednich nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic.

### Nawrót choroby

- Najwyższe odsetki nawrotu odnotowano w przypadku Ig sc w dawce 0,2 g, gdzie odnotowano 33% nawrotu (RR 0,52 względem ocenianej). W grupie 0,4 g odsetek ten był niższy i wyniósł 19% (RR 0,91 względem ocenianej), dla Ig iv odnotowano 14% (RR 0,78 względem ocenianej), a w badaniu oceniającym Ig sc + rHuPH20 odsetek był najniższy i wyniósł 10%.

### Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT<sup>1</sup>

- Brak zmian (różnica 0,00 pkt.) odnotowano w grupie stosującej Ig sc w dawce 0,4 g (nie przeprowadzono porównania pośredniego względem ocenianej).

<sup>1</sup> Skala oceny niepełnosprawności, standardowa wersja skali – punktacja 0-10, gdzie wyższy wynik oznacza większe upośledzenie, wyrażone coraz większym ograniczeniem możliwości wykonania świadomego ruchu kończyny), z tą różnicą, że zmiany wyniku dla górnej kończyny z 0 na 1 lub 1 na 0 (normalna czynność lub minimalne objawy), były wykluczane w ocenie.

- Wzrost wartości wyników skali oznaczający dalsze upośledzenie sprawności zaraportowano w przypadku Ig iv na poziomie 0,1 pkt. (MD -0,1 pkt względem ocenianej), w grupie Ig sc w dawce 0,2 g na poziomie 0,35 pkt. (MD 0,25 pkt. względem ocenianej).
- Spadek wyniku skali odnotowano wyłącznie w przypadku Ig sc + rHuPH20 o -0,20 pkt.

#### Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC<sup>2</sup>

- Brak zmian (różnica 0,00 pkt.) odnotowano w grupie przyjmującej Ig sc w dawce 0,2 g (MD -1,31 pkt względem ocenianej).
- Wzrost wyniku oznaczający zwiększenie poziomu siły mięśniowej odnotowano zarówno dla Ig sc + rHuPH20 na poziomie 0,7 pkt oraz dla Ig iv na poziomie 0,8 pkt. (MD -0,4 pkt. względem ocenianej).
- Spadek wyników odnotowano w grupie Ig sc przyjmującej dawkę 0,4 g na poziomie -0,35 pkt (MD -0,95 pkt względem ocenianej).

#### Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni

- Dla dłoni bardziej dotkniętych chorobą odnotowano:
  - Wzrost wyników pomiaru wigorymetrem Martina o 5,9 kPa w grupie Ig sc + rHuPH20,
  - zmniejszenie siły chwytu:
    - o 0,8 kPa w przypadku Ig iv (badanie ICE),
    - o 0,9 kPa w grupie Ig sc 0,2 g,
    - o 2,4 kPa dla Ig sc 0,4 g,
    - o 3,5 kPa w przypadku Ig iv (badanie Adrichem 2022).
  - Wszystkie wyniki porównań pośrednich wskazują na numerycznie wyższe wyniki uzyskiwane technologią ocenianą względem komparatorów.
- Wyniki dla dłoni mniej dotkniętych chorobą zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej i wskazują na podobne wartości dla poszczególnych technologii z tą różnicą, że wnioskowanie z porównań pośrednich wskazuje na numerycznie niższe wyniki uzyskiwane technologią ocenianą względem Ig iv oraz wyższe względem Ig sc.

#### Ocena jakości życia

- Względem postaci podskórnej przeprowadzono porównanie dla zmiany wyniku skali EQ-VAS. MD dla porównań pośrednich wskazywały na mniej korzystne wyniki dla technologii ocenianej, różnica względem grupy stosującej dawkę 0,2 g wyniosła -4,6 pkt., z kolei względem wyniku raportowanego w grupie 0,4 g -8,6 pkt.
- Dla porównań względem Ig iv wykorzystano wyniki skali SF-36. Porównania pośrednie wskazują na większe korzyści uzyskiwane przez ocenianą technologię, w podskali objawów fizycznych wykazano MD na poziomie +1,5 pkt., z kolei dla podskali objawów psychicznych odnotowano +5,6 pkt.

#### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniach pośrednich dla punktów właściwych dla oceny bezpieczeństwa. W badaniu dla technologii ocenianej najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym (związane z drogą podania) u niemal 40% pacjentów. Następnie były to zaburzenia układu nerwowego (31%), zaczerwienienie w miejscu podania (21%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19%) oraz mięśniowo-szkieletowe (19%), ból w miejscu podania

<sup>2</sup> ocena siły mięśniowej, w której przyporządkowuje się wartości od 0 (brak skurczu mięśni) do 5 (siła prawidłowa) w zależności od oceny

(16%), ból głowy (13%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (13%), świąd w miejscu podania (13%). Gorączkę i nudności raportowało po 11% pacjentów.

#### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

##### ChPL HyQvia

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia były działaniami miejscowymi. Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie, nudności i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny do umiarkowanego.

Mogą sporadycznie występować działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. W rzadkich przypadkach immunoglobuliny ludzkie normalne mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu. Miejscowe reakcje w miejscu infuzji: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe rozgrzanie, swędzenie, zasinienie i wysypka mogą występować często. Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, przemijających reakcji hemolitycznych, podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy i (lub) ostrej niewydolności nerek. Rzadko po produktach Ig iv oraz Ig sc obserwowano reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny oraz zakrzepica żył głębokich.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu do obrotu rHuPH20 w podobnych postaciach podawanych podskórnie w celu ułatwienia rozprowadzenia i wchłaniania podawanych podskórnie płynów lub produktów leczniczych były łagodne reakcje w miejscu infuzji, takie jak rumień i ból. Reakcją zgłaszaną najczęściej w związku z podskórnym podawaniem dużych objętości płynów był obrzęk.

#### *Ograniczenia oceny klinicznej*

- Brak porównań bezpośrednich względem technologii alternatywnych.
- Istotnym ograniczeniem jest fakt, że analiza nie dostarcza dowodów na to, czy stosowanie Ig sc razem z hialuronidazą wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym względem Ig sc w tożsamej dawce. Badanie rejestracyjne zostało zaprojektowane w taki sposób, że grupą odniesienia nie było pełne placebo, a jedynie placebo w odniesieniu do składnika immunoglobulin, w obu grupach stosowano hialuronidazę.
- Brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej, rozumianej jako pacjenci poniżej 18. roku życia.
- Badania cechowały się dużą heterogenicznością, m.in. występowały różnice dotyczące populacji oraz metodyki przeprowadzenia badań, co przekłada się na wiarygodność uzyskanych porównań pośrednich porównywanych preparatów. Ponadto występowały różnice w poszczególnych badaniach pomiędzy interwencją określoną jako placebo (w badaniu dla technologii ocenianej placebo było związane wyłącznie z komponentem terapeutycznym – immunoglobuliny, a nie komponentu dodatkowego – hialuronidaza).
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku chorób neurologicznych.
- Brak opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Porównano ocenianą technologię względem Ig iv oraz Ig sc.

Uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania.

#### Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że przy uwzględnieniu RSS stosowanie Ig sc + rHuPH20 jest

- tańsze o [ ] względem Ig sc;
- droższe o [ ] względem Ig iv;  
( [ ] zł Ig sc + rHuPH20 vs 439 tys. zł Ig sc vs 353 tys. zł Ig iv).

W oparciu o przyjęte założenia w analizie podstawowej wartość ceny zbytu netto leku (CZN) wynikającej ze zrównania kosztów, byłaby niższa lub wyższa od wnioskowanych w zależności od referencji. Wnioskodawca oszacował ceny produktów na poziomie [ ] zł/g w przypadku zrównania z Ig iv (niższa od wnioskowanej) oraz [ ] zł/g dla zrównania z Ig sc (cena wnioskowana).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 10 wariantów dla alternatywnych wartości wejściowych. Względem Ig sc nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym scenariuszu, z kolei w przypadku Ig iv zmiana wnioskowania została odnotowana w wariantcie zakładającym przyjęcie alternatywnego dawkowania immunoglobulin podskórnych – wówczas Ig sc + rHuPH20 jest tańszy.

#### *Obliczenia Agencji*

Po uwzględnieniu obowiązującego RSS dla Ig sc zmienia się wnioskowanie z analizy - koszty ocenianej technologii Ig sc + rHuPH20 byłyby wyższe względem Ig sc (o niemal [ ] tys. zł).



### Ograniczenia oceny ekonomicznej

Niepewność wnioskowania wynika głównie ze sposobów rozliczania podawania podskórnych postaci immunoglobulin względem dożylnych. W przypadku postaci do podawania podskórnego istnieje możliwość podawania leków przez pacjenta w domu, co potencjalnie może wiązać się z oszczędnościami dla systemu.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem wyższości wykazanej w badaniu RCT dla Ig sc + rHuPH20 względem postaci podskórnej niezawierającej hialuronidazy oraz względem postaci dożylnych zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. 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. Ig iv) wynosi ██████ zł/g.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- ██████ pacjentów w I roku,
- ██████ pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego HyQvia może wiązać się ze zmianą wydatków płatnika publicznego:

- wzrostem wydatków [REDACTED] ([REDACTED]) tys. zł w I roku,
- spadkiem wydatków [REDACTED] ([REDACTED]) tys. zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [REDACTED] zł i [REDACTED] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, wskazują, że największe zmiany zaobserwowano w wariancie zakładającym brak zastępowania Ig iv przez produkt leczniczy HyQvia oraz przy przyjęciu dawki leków na podstawie średniego dawkowania z 2022 r., gdzie koszty ocenianego produktu uległy obniżeniu o 57,0%.

#### *Obliczenia Agencji*

Po uwzględnieniu obowiązującego RSS dla Ig sc zmienia się wnioskowanie z analizy, odnotowano wzrost wydatków płatnika w każdym z prognozowanych lat refundacji ([REDACTED] zł w I roku oraz [REDACTED] zł w II roku).

#### *Ograniczenia oceny wpływu na budżet*

Wskazuje się że ocena przejścia udziałów została przeprowadzona w oparciu o opinie ekspertów co wiąże się z niepewnością w zakresie wiarygodności założeń.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Mając na względzie fakt braku dodatkowych korzyści klinicznych względem finansowanych technologii w programie lekowym oraz wyższe koszty stosowania zaproponowany instrument uznaje się za niewystarczający. Uznano za zasadne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka w taki sposób, żeby cena hurtowa za gram preparatu została obniżona o co najmniej 5%. W opinii Agencji koszty stosowania immunoglobulin podawanych podskórnie z uwagi na brak różnic w efektach zdrowotnych nie powinny być różniące dla płatnika.

Mając na względzie, że aktualne koszty płatnika z tytułu finansowania substancji czynnych w przedmiotowym programie są znaczące i przekraczają 170 mln zł uznaje się zasadne zawarcie dodatkowego instrumentu polegającego na zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji z tytułu preparatu immunoglobuliny ludzkiej do podawania podskórnego z zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy (Ig+rHuPH20) względem przyjętego maksymalnego poziomu finansowania (cap) w przedmiotowym programie, określonego na poziomie nie wyższym względem podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet.

#### **Uwagi do programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- European Academy of Neurology (EAN 2021, Muley 2023).

Odnalezione dokumenty nie pozycjonują postaci podskórnych względem obecności hialuronidazy, w związku z czym referują ogólnie do postaci podskórnych. Wytyczne wskazują, że rozpoczęcie leczenia powinno być przeprowadzone z wykorzystaniem postaci dożylniej. W aktualizacji dokumentu wskazano, że u pacjentów z aktywną postacią choroby, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne Ig iv równoważne opcje stanowią Ig sc oraz Ig iv.

Pozostałe dokumenty AANEM 2023 ASFA 2023, Cintas 2023 zostały przedstawione w AWA.

### Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla HyQvia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek HyQvia we wskazaniu zbliżonym do ocenianego jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2024 r. (znaki pisma: 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 ) w sprawie oceny leku:

- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902;
- HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926,

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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą) we wskazaniu: 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, M33.0, M33.1, M33.2)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą) we wskazaniu: 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, M33.0, M33.1, M33.2)” .
2. Raport nr OT.423.1.68.2024. 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. Data ukończenia: 9 stycznia 2025 r.