



(20902) HYQVIA, Takeda Pharma AG

Erweiterung der Limitierung von HYQVIA per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für HYQVIA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 13. März 2025 die folgende Indikation zugelassen:

„Immunmodulatorische Therapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 bis 18) Jah-re) mit: Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit Immunglobulinen zur intravenösen Verabreichung (IVIg). (siehe Abschnitt "Eigenschaften/Wirkungen")“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

„Die IG 10 % Komponente ist für die therapeutische Wirkung des Arzneimittels verantwortlich. Die rekombinante humane Hyaluronidase unterstützt die Verteilung und Resorption des IG 10 %.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an opsonisierenden und neutralisierenden Antikörpern gegen infektiöse Erreger. Normales Immunglobulin vom Menschen enthält IgG Antikörper, die auch in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird in der Regel aus gepooltem humanem Plasma von nicht weniger als 1000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der IgG Subklassen entspricht in etwa der von nativem humanem Plasma. Die Gabe angemessener Dosen von normalem Immunglobulin vom Menschen kann zu einer Normalisierung pathologisch verminderter IgG Spiegel führen. Der Wirkmechanismus bei Indikationen mit Ausnahme von Substitutionstherapien ist nicht vollständig geklärt, beinhaltet jedoch immunmodulatorische Wirkungen

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine lösliche, rekombinante Form der humanen Hyaluronidase, die durch zeitweise Depolymerisation von Hyaluron die Permeabilität des subkutanen Gewebes erhöht. Hyaluronan ist ein Polysaccharid, das in der interzellulären Matrix des Bindegewebes vorliegt. Es wird durch das natürlich vorhandene Enzym Hyaluronidase depolymerisiert. Im Gegensatz zur stabilen Struktur der interstitiellen Matrix wird Hyaluronan schnell abgebaut; die Halbwertszeit beträgt etwa einen halben Tag. Die rekombinante humane Hyaluronidase von HYQVIA wirkt lokal. Die Auswirkungen der Hyaluronidase sind umkehrbar, und die Permeabilität des subkutanen Gewebes wird innerhalb von 24 bis 48 Stunden wiederhergestellt.“¹

¹ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel (noch nicht genehmigt).

Krankheitsbild

„Die chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine seltene neurologische Erkrankung, bei der es zu einer Entzündung der Nervenwurzeln und peripheren Nerven sowie zur Zerstörung der fetthaltigen Schutzschicht (Myelinscheide) der Nervenfasern kommt. Myelin ermöglicht es den Nervenfasern, Signale sehr schnell (40-60 Meter/Sekunde) zu übertragen. Ein Verlust oder eine Schädigung des Myelins kann die Nervenleitung verlangsamen oder blockieren und zum Verlust von Nervenfasern führen. Dies verursacht Schwäche, Lähmungen und/oder Beeinträchtigungen der motorischen Funktionen, insbesondere in den Armen und Beinen. Auch sensorische Störungen können auftreten. Die motorischen und sensorischen Beeinträchtigungen betreffen in der Regel beide Körperseiten (symmetrisch), wobei der Schweregrad und der Verlauf der Erkrankung von Person zu Person variieren können. Bei einigen Betroffenen zeigen sich die Symptome in einem langsam fortschreitenden Verlauf, während andere Phasen der Stabilisierung erleben, gefolgt von Rückfällen.

Die Hauptsymptome der CIDP sind langsam fortschreitende (über mindestens 2 Monate) symmetrische Schwäche sowohl der Muskeln um die Hüfte und Schulter als auch der Hände und Füße (sowohl proximale als auch distale Muskeln). Dieses Schwächemuster, wenn es durch Nervenschäden verursacht wird, ist ein starker Hinweis auf CIDP. Die Nervenleitung wird beeinträchtigt, was zu Störungen der motorischen Funktionen und/oder zu abnormalen Empfindungen oder einem Verlust des Empfindungsvermögens führt. Häufig treten auch sensorische Veränderungen auf, die zu Koordinationsstörungen, Taubheit, Kribbeln oder einem stechenden Gefühl führen können. Einige Patienten zeigen ausschliesslich sensorische Symptome und Befunde, weisen jedoch typische Anomalien in der Nervenleitung auf und sprechen auf eine Behandlung an, wie sie bei CIDP mit vorherrschender Schwäche erfolgt. Dies wird als sensorische Variante der CIDP betrachtet.

Weitere Symptome der CIDP umfassen Müdigkeit, Brennen, Schmerzen, Ungeschicklichkeit, Schluckbeschwerden und Doppelbilder. Die neurologische Untersuchung zeigt schwache Muskeln, die an Volumen und Definition verloren haben können (Atrophie). Die tiefen Sehnenreflexe sind vermindert oder fehlen. Das Gangbild ist abnormal, und die Reaktionen auf verschiedene sensorische Reize sind beeinträchtigt.

CIDP hat eine Reihe klinischer Erscheinungsbilder. Typisches CIDP wird definiert als eine symmetrische motorische und sensorische Störung mit proximaler und distaler Schwäche (einschliesslich der Muskulatur der Schultern und Hüften sowie der Hände und Füße). Die tiefen Sehnenreflexe sind absent. Varianten der atypischen CIDP umfassen Distal CIDP, Multifocal or focal CIDP, Motor CIDP, Motor-predominant CIDP, Sensory CIDP and Sensory-predominant CIDP.

Die genaue Ursache der CIDP ist unbekannt, jedoch gibt es starke Hinweise darauf, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt. Autoimmunerkrankungen treten auf, wenn die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers (Antikörper und Lymphozyten), die normalerweise gegen eindringende Krankheitserreger gerichtet sind, plötzlich beginnen, vollkommen gesundes Gewebe anzugreifen. Die Ursache für Autoimmunerkrankungen ist bislang nicht bekannt.

CIDP wird manchmal als chronische Form der akuten entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie (AIDP) angesehen, der in den Vereinigten Staaten und Europa häufigsten Form des Guillain-Barré-Syndroms (GBS). Im Gegensatz zu GBS können die meisten Patienten mit CIDP keine vorausgehende virale oder infektiöse Erkrankung identifizieren. GBS ist eine subakute Erkrankung, die sich über 3-4 Wochen entwickelt, dann ein Plateau erreicht und sich in der Regel innerhalb von Monaten verbessert, ohne gewöhnlich erneut aufzutreten. CIDP hingegen ist per Definition durch anhaltende Symptome über mehr als 8 Wochen gekennzeichnet und bessert sich in der Regel nicht, es sei denn, es erfolgt eine kontinuierliche Behandlung.“²

Standard of Care

„Es gibt eine Reihe von Behandlungen, die zur Kontrolle von CIDP zur Verfügung stehen. Die am bes-

² National organization of rare disorders: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy - CIDP. Online verfügbar unter <https://rarediseases.org/rare-diseases/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy/>, zuletzt geprüft am 10.01.2024.

ten untersuchten und nachweislich wirksamen Therapien sind Glukokortikoide (Steroide), intravenöses Immunglobulin (IVIg) und Plasmaaustausch (PE, Plasmapherese).

Glukokortikoide wie Prednison haben sich als wirksam bei der Behandlung von Personen mit CIDP erwiesen. In vielen Fällen sprechen Patienten mit CIDP allein auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden an. Allerdings können bei Patienten, die hohe Dosen von Kortikosteroiden benötigen, Nebenwirkungen auftreten, die eine langfristige Therapie erschweren. Kortikosteroide können auch in Kombination mit anderen Medikamenten wie Immunsuppressiva verwendet werden.

Intravenöses Immunglobulin (IVIg) hat sich ebenfalls als wirksam erwiesen und wird häufig zur Behandlung von CIDP eingesetzt. IVIg kann das Immunsystem positiv beeinflussen. In der Regel werden sehr hohe Dosen für die Erstbehandlung von CIDP verwendet, und die meisten Patienten benötigen weiterhin intermittierende Behandlungen. Die subkutane Verabreichung von Immunglobulin (SCIg) hat sich ebenfalls als wirksam für die Erhaltungstherapie erwiesen und stellt eine Alternative zu IVIg dar.

Der Plasmaaustausch (PE) hat sich ebenfalls als vorteilhaft bei der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie erwiesen. Dieses Verfahren dient dazu, Immunglobuline und andere Komponenten der Immunreaktion aus dem Blut zu entfernen. Dabei wird Blut von einem betroffenen Patienten entnommen, die Blutzellen werden vom Plasma getrennt, und das Plasma wird durch Albumin (ein Protein im Plasma, das nicht an Immunreaktionen beteiligt ist) und Kochsalzlösung ersetzt. Anschliessend werden die Blutzellen wieder in den Körper des Patienten transfundiert, wodurch nur das Plasma und seine Bestandteile entfernt werden. Ähnlich wie IVIg ist PE nur für einige Wochen wirksam und erfordert möglicherweise eine chronische intermittierende Behandlung.“³

Die konventionelle SCIg-Therapie ermöglicht die Verabreichung eines begrenzten Volumens (30-60 ml) an Immunglobulin in das subkutane Gewebe was den Einsatz mehrerer Nadelstiche sowie eine häufige Verabreichung (in der Regel wöchentlich statt monatlich) erforderlich macht. Zudem weist die konventionelle SCIg eine Bioverfügbarkeit von etwa 65–69 % auf, sodass eine höhere monatliche Gesamt-IgG-Dosis im Vergleich zu IVIg benötigt wird.

Eine Weiterentwicklung der subkutanen Immunglobuline (SCIgs) sind die sogenannten facilitated SCIgs (fSCIgs), wie beispielsweise HYQVIA. Durch die zusätzliche Formulierung mit Hyaluronidase bieten diese Präparate Vorteile für die Patienten, darunter die Möglichkeit grösserer Infusionsvolumina (bis zu 600 ml) und verlängerter Infusionsintervalle. Dadurch wird die Anzahl der Nadelstiche, die Infusionsdauer und die Infusionsfrequenz reduziert. Im Gegensatz zu IVIg, jedoch ähnlich wie die konventionelle SCIg, erfordert fSCIg 10 % keinen vaskulären Zugang.

Scores

Scale	MCID	Remarks
(adjusted) INCAT	1 point	Not a linear scale Less responsive in some patients
I-RODS	Individual SE (differs on the scale) on centile score or 4 points on the centile score	May not capture all activities important to all patients Calculation of MCID using individual standard errors (MCID $\geq \pm 1.96$ SE) requires an automated tool for calculation 4 points on raw score requires additional research to assess relevance Raw score (0–48) is easy to collect but less is known about the MCID
Grip strength, Martin vigorimeter	8 kPa 14 kPa	May not capture all activities important to all patients Repeated measurements are needed for consistency Not practical for patients with very weak grip
Grip strength, Jamar dynamometer	10% change (kg or lb)	Requires values averaged over at least 3 consecutive days Not practical for patients with very weak grip
MRC sum score	2–4 points	Usually a total score of 60 points (6 paired muscle groups) Poor interrater reliability Relatively unresponsive, especially to capture deterioration

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS, Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale; MRC, Medical Research Council; SE, standard error.

Abbildung 1: Frequently used definitions of minimal clinically important difference (MCID) in CIDP⁴

INCAT

„Das INCAT besteht aus zwei Teilen, dem Armscore und dem Beinscore. Der INCAT-Score ist umge-

³ National organization of rare disorders: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy - CIDP. Online verfügbar unter <https://rarediseases.org/rare-diseases/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy/>, zuletzt geprüft am 10.01.2024.

⁴ Allen et al (2021): Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice. In: *Expert review of neurotherapeutics* 21 (7), S. 805–816. DOI: 10.1080/14737175.2021.1944104.

kehrt proportional zur Funktion, wobei 0 keine funktionellen Beeinträchtigungen und 10 die Unfähigkeit darstellt, mit Armen oder Beinen irgendeine zielgerichtete Bewegung auszuführen. Basierend auf dem Grad der Beeinträchtigung der Arme und Beine eines Patienten wird jeder Teil mit 0 bis 5 Punkten bewertet, was zu einem Gesamtscore des INCAT zwischen 0 und 10 führt.“⁵

„Eine Verbesserung um 1 Punkt im INCAT score wird als klinisch relevant betrachtet.“⁶

Der adjustierte INCAT-Score

„Es gibt mehrere Probleme mit dem INCAT-Bewertungssystem, einschliesslich der stärkeren Betonung der Beeinträchtigung der Beine und der Tatsache, dass der Unterschied in der Beeinträchtigung zwischen jedem numerischen Wert nicht gleich gewichtet ist. Obwohl es in Studien als lineare Skala verwendet wird, kann eine Änderung von 1 Punkt je nach Position auf der INCAT-Skala unterschiedliche klinische Bedeutung haben. Dies wird durch die Verwendung des adjustierten INCAT-Scores hervorgehoben, bei dem Änderungen in der Funktion der oberen Gliedmassen von 0 auf 1 (normal bis leichte Symptome) oder von 1 auf 0 ausgeschlossen werden, da diese oft als klinisch nicht relevant betrachtet werden.“⁷

R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale)

„Es handelt sich um ein patientenbezogenes Ergebnismass (Patient-reported Outcome measure), was bedeutet, dass die Beurteilung von der eigenen Einschätzung des Patienten über seiner Beeinträchtigung abhängt.

Die I-RODS ist eine Skala mit 24 Items, wobei jedes Item eine alltägliche Aktivität repräsentiert. Die Aktivitäten reichen von sehr einfach („eine Zeitung/ein Buch lesen“ und „essen“) bis sehr schwierig („stundenlang stehen“ und „rennen“). Der reicht Score von 0 (maximale Beeinträchtigung) bis maximal 48 Punkte (keine Beeinträchtigung).

Der Patient vergibt für jedes Item eine Punktzahl zwischen 0 und 2 wie folgt:

0 = unmöglich auszuführen

1 = mit Schwierigkeiten auszuführen

2 = problemlos auszuführen.“⁸

Die Rohpunktzahl wird mithilfe der Rasch-Analyse in eine zentilskalierte Punktzahl (Zentile Score) umgerechnet, die eine normierte Bewertung der funktionellen Fähigkeiten erlauben. Die Zentile-Scores reichen von **0 (schwerste Beeinträchtigung)** bis **100 (keine Beeinträchtigung)**.

MCID:

„Individueller Standardfehler (variiert je nach Skala) beim Zentilwert oder 4 Punkte auf der Zentilwert-Skala.

Die Berechnung der minimalen klinisch bedeutsamen Differenz (MCID) unter Verwendung individueller Standardfehler ($MCID \geq \pm 1,96 \text{ SE}$) erfordert ein automatisiertes Berechnungstool.

Eine Änderung um 4 Punkte im Rohwert erfordert zusätzliche Forschung zur Bewertung der Relevanz. Der Rohwert (0–48) ist leicht zu erfassen, jedoch ist weniger über die MCID bekannt.“⁹

Grip Strength

„Mit dem Martin Vigorimeter drückt der Patient einen Gummiball, der mit einem Manometer über ein Gummischlauchsystem verbunden ist. Die Griffkraft des Patienten wird in Kilopascal (kPa) ausgedrückt, mit einem Bereich von 0–160 kPa. Beim Jamar-Dynamometer drückt der Patient den Griff eines Handgeräts gegen zunehmenden Widerstand. Die Griffkraft des Patienten wird in kg oder lb angegeben, mit einem Bereich von 0–90 kg oder 0–200 lb. Die relativen Vor- und Nachteile des Vigorime-

⁵ PolyNeuroExchange: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Online verfügbar unter <https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools#incat-container>, zuletzt geprüft am 2024.

⁶ Ingemar S J Merkies et al: Minimum clinically important difference analysis confirms the efficacy of IgPro10 in CIDP: the PRIMA trial. In: *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 2017 (22), S. 149–152. DOI: 10.1111/jns.12204.

⁷ Merkies et al (2022): Analysis of relapse by inflammatory Rasch-built overall disability scale status in the PATH study of subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. In: *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 27 (2), S. 159–165. DOI: 10.1111/jns.12487.

⁸ PolyNeuroExchange: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Online verfügbar unter <https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools#incat-container>, zuletzt geprüft am 2024.

⁹ Allen et al (2021): Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice. In: *Expert review of neurotherapeutics* 21 (7), S. 805–816. DOI: 10.1080/14737175.2021.1944104.

ters, des Dynamometers und anderer Instrumente zur Messung der Griffkraft sind Gegenstand laufender wissenschaftlicher Debatten; es wurde vermutet, dass Messungen mit dem Dynamometer stärker von der Handanatomie beeinflusst werden als Messungen mit dem Vigorimeter; dennoch ist die Korrelation der Ergebnisse, die mit beiden Instrumenten erzielt werden, sehr hoch.“¹⁰

„Eine Veränderung, die einen MCID von 8 kPa überschreitet, kann als bedeutsam interpretiert werden, wenn der Wert konsistent und reproduzierbar ist. Aufgrund der mangelnden Spezifität dieser Veränderung wurde jedoch jüngst eine grössere Änderung von ± 14 kPa vorgeschlagen.“¹¹

Studienlage

Es wurden zwei Studien vorgelegt: Die ADVANCE-CIDP1-Studie, eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, sowie die ADVANCE-CIDP3-Studie, eine offene Langzeitstudie, die auf der ADVANCE-CIDP1-Studie basiert.

Studie 1 – Bril et al (2023): Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. In: *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 28 (3), S. 436–449. DOI: 10.1111/jns.12573

Design

Die ADVANCE-CIDP 1 war eine Phase-3, prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie (N=132), die Erwachsene mit CIDP an 54 Standorten in 21 Ländern umfasste. Nach einer Screening- und Baseline-Phase (≤ 8 Wochen) umfasste die Studie 2 „Epochen“ (Epoche 1 und 2), wobei die Ergebnisse der Epoche 1 hier dargestellt werden (im Folgenden als ADVANCE-CIDP 1 bezeichnet). Patienten, bei denen ein Rückfall auftrat, traten in Epoche 2 ein.

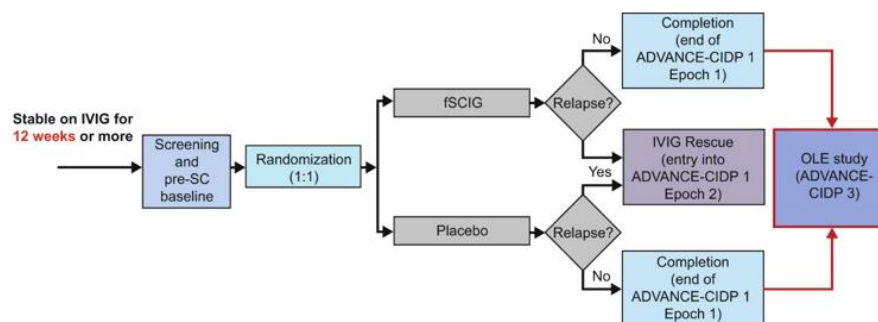


Abbildung 2: Study design. CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; fSCIG, facilitated subcutaneous immunoglobulin; IVIG, intravenous immunoglobulin; OLE, open-label extension; SC, subcutaneous. The current study was split into two “epochs”, with the results of Epoch 1 reported in the current manuscript. In Epoch 1, patients were randomized 1:1 to fSCIG 10% or placebo for a period of 6 months or until relapse or study withdrawal.

Im Jahr 2015 war ursprünglich geplant, 174 Patienten im Verhältnis 1:1 auf fSCIG 10 % oder Placebo zu randomisieren, um einen Unterschied in den Rezidivraten von 18 % mit einer statistischen Power von 80 % auf dem zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau nachzuweisen. Diese Berechnung basierte auf einer angenommenen Abbruchrate von 15 % sowie geschätzten Rezidivraten von 7 % für fSCIG 10 % und 25 % für Placebo.

Aufgrund ausschliesslich externer Faktoren, wie der COVID-19-Pandemie und einer langsamen Rekrutierung, wurde die Studie im Jahr 2022 auf Grundlage verblindeter Daten durch den Sponsor abgebrochen, nachdem 138 Patienten randomisiert worden waren. Dies wurde durch neuere wissenschaftliche Literatur gestützt, die einen grösseren Unterschied in der Behandlungseffektivität nahelegte, basierend auf erwarteten Rückfallraten von 10 % für fSCIG 10 % und 39 % für Placebo.

¹⁰ PolyNeuroExchange: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Online verfügbar unter <https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools#incat-container>, zuletzt geprüft am 2024.

¹¹ Allen et al (2021): Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice. In: *Expert review of neurotherapeutics* 21 (7), S. 805–816. DOI: 10.1080/14737175.2021.1944104.

Vor dem Abbruch der Studie und unter diesen modifizierten Annahmen wurde geschätzt, dass 120 randomisierte Patienten (d. h. 60 pro Gruppe, unter der Annahme einer Abbruchrate von 15 %) eine statistische Power von 90 % hätten, um einen Behandlungsunterschied von 29 % auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % nachzuweisen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Dokumentierte Diagnose von definitivem oder wahrscheinlichem CIDP (mit Ausnahme von fokalem atypischem und rein sensorischem atypischem CIDP)
- Die Patienten mussten zuvor auf IgG-Behandlungen angesprochen haben und eine stabile Dosis der IVIG-Behandlung erhalten (entsprechend einer kumulierten monatlichen Dosis von 0,4–2,4 g/kg für mindestens 12 Wochen vor dem Screening, mit einem Dosierungsintervall von 2–6 Wochen)
- INCAT-Beeinträchtigungswert zwischen 0 und 7 (einschliesslich). Patienten mit INCAT-Werten von 0, 1 (unabhängig davon, ob aus den oberen oder unteren Extremitäten) oder 2 (sofern mindestens 1 Punkt aus einer oberen Extremität stammt) bei der Screening-Untersuchung und/oder zu Studienbeginn müssen eine Vorgeschichte einer erheblichen Beeinträchtigung aufweisen, die durch einen dokumentierten INCAT-Beeinträchtigungswert von ≥ 2 (ausschliesslich aus den unteren Extremitäten) in der Krankenakte nachgewiesen ist

Relevante Ausschlusskriterien

- Keine gleichzeitige Steroidanwendung
- Keine Steroidanwendung innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening
- Anwendung anderer immunmodulierender oder immunsuppressiver Behandlungen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening
- Patienten mit fokaler atypischer CIDP oder rein sensorischer atypischer CIDP
- Jegliche zentralen demyelinisierenden Erkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose

Intervention

In der ADVANCE-CIDP 1-Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf fSCIg10% (n=62) oder Placebo (n=70) (Placebo 0,25% Albuminlösung zusammen mit rHuPH20) randomisiert, für einen Zeitraum von 6 Monaten oder bis zum Auftreten eines Rückfalls oder dem Rückzug aus der Studie. fSCIg 10% wurde in der gleichen Dosis wie die monatliche äquivalente IVIG-Dosis der Patienten vor der Randomisierung verabreicht, oder mit dem entsprechenden Infusionsvolumen für die Placebo-Gruppe, und im gleichen Intervall wie das vorherige IVIg (maximal alle 4 Wochen). Die durchschnittliche monatliche Dosis für die Patienten, die fSCIg 10% oder Placebo erhielten, betrug 85,4 g bzw. 84,8 g (auf Basis von 4,35 Wochen pro Monat), was einer Dosis von 1,1 g/kg für die fSCIg 10%-Gruppe und 1,0 g/kg für die Placebo-Gruppe entspricht. Der Median der monatlichen Dosis lag bei 82,6 g (mit einem Bereich von 27–217 g) für die fSCIg 10%-Gruppe und bei 69,6 g (mit einem Bereich von 27–217 g) für die Placebo-Gruppe. Patienten, die Placebo erhielten und keinen Rückfall erlebten, blieben in Bezug auf die Studienbehandlung verblindet und durften an einer laufenden, langfristigen, offenen Verlängerungsstudie (ADVANCE-CIDP 3) teilnehmen, während der alle Patienten fSCIg 10% erhielten.

Population

Der Median des adjustierter INCAT Score lag bei 3. Der Median des R-ODS centile metric score lag bei 57,5. Der Median der maximalen hand grip strength lag bei 54 kPa.

Tabelle 1: Patient demographics and baseline disease characteristics

Variable	Placebo (n = 70)	fSCIG 10% (n = 62)	Total (N = 132)
Age, years, mean (SD)	53.9 (13.4)	55.0 (14.3)	54.4 (13.8)
Sex, n (%)			
Male	38 (54.3)	36 (58.1)	74 (56.1)
Female	32 (45.7)	26 (41.9)	58 (43.9)
Race, n (%)			
White	64 (91.4)	58 (93.5)	122 (92.4)
American Indian or Alaskan Native	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
Multiple	0	1 (1.6)	1 (0.8)
Not reported	4 (5.7)	2 (3.2)	6 (4.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	14 (20.0)	9 (14.5)	23 (17.4)
Not Hispanic or Latino	46 (65.7)	47 (75.8)	93 (70.5)
Not reported	10 (14.3)	6 (9.7)	16 (12.1)
BMI, mean (SD), kg/m ²	28.3 (6.4)	27.6 (4.7)	28.0 (5.6)
Time since first symptoms of CIDP (years)			
n	69	62	131
Mean (SD)	5.1 (4.1)	6.5 (6.4)	5.8 (5.3)
Median (min, max)	4.0 (0.5, 18.2)	4.5 (0.2, 29.2)	4.1 (0.2, 29.2)
Time since first diagnosis of CIDP (years)			
n	70	61	131
Mean (SD)	3.8 (3.6)	4.5 (4.8)	4.1 (4.2)
Median (min, max)	2.4 (0.2, 13.6)	2.0 (0.2, 19.6)	2.3 (0.2, 19.6)
Age at first diagnosis of CIDP (years)			
n	70	61	131
Mean (SD)	50.1 (14.0)	50.5 (13.9)	50.3 (13.9)
Median (min, max)	50.0 (21, 76)	51.0 (18, 81)	50.0 (18, 81)
Dosing schedule, n (%)			
2 weeks	0	2 (3.2)	2 (1.5)
3 weeks	9 (12.9)	5 (8.1)	14 (10.6)
4 weeks	61 (87.1)	55 (88.7)	116 (87.9)
Use of corticosteroids in the 6 months prior to screening, n (%)			
Yes	7 (10.0)	7 (11.3)	14 (10.6)
No	63 (90.0)	55 (88.7)	118 (89.4)
INCAT adjusted score, median (IQR)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)
R-ODS centile metric score			
n	63	59	122
Median (IQR)	55.0 (46.0, 67.0)	61.0 (47.0, 73.0)	57.5 (46.0, 71.0)
Maximum hand grip strength (most affected hand; kPa)			
n	69	62	131
Median (IQR)	54.0 (38.0, 70.0)	54.0 (42.0, 70.0)	54.0 (40.0, 70.0)
Overall MRC sum score, median (IQR)	56.0 (50.0, 58.0)	57.0 (52.0, 60.0)	56.0 (52.0, 58.0)

Note: Data presented for the MITT analysis set. The MRC assessment included 6 muscles from each side of the body, and the sum score ranged from 0 (paralysis) to 60 (healthy strength). Adjusted INCAT disability scores (used for primary endpoint assessment) were identical to INCAT disability scores (scored 0–10, higher values indicating increasing inability to make purposeful movements), with the exception that upper extremity score changes from 0 to 1 (normal to minor symptoms) or from 1 to 0 were excluded.

Abbreviations: BMI, body mass index; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; fSCIG, facilitated subcutaneous immunoglobulin; INCAT, inflammatory neuropathy cause and treatment; IQR, interquartile range; max, maximum; min, minimum; MITT, modified intention-to-treat; MRC, Medical Research Council; R-ODS, Rasch-built overall disability scale; SD, standard deviation.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die einen CIDP-Rückfall erlebten (definiert als ≥ 1 -Punkt-Anstieg im adjustierten INCAT-Score im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der subkutanen Behandlung) in der modifizierten Intention-to-treat-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben.

Die Bewertung erfolgte anhand des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung der funktionellen Beeinträchtigung, definiert als eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert (d. h. vor Beginn der subkutanen Behandlung) in zwei aufeinanderfolgenden adjustierten INCAT-Beeinträchtigungsbewertungen, die innerhalb von ≤ 7 Tagen durchgeführt wurden. Die adjustierten INCAT-Beeinträchtigungswerte (die zur Bewertung des primären Endpunkts verwendet wurden) entsprachen den INCAT-Beeinträchtigungswerten (Skala von 0–10, wobei höhere Werte eine zunehmende Unfähigkeit zur zielgerichteten Bewegung anzeigen), mit der Ausnahme, dass Änderungen der oberen Extremitäten von 0 auf 1 (normal zu leichten Symptomen) oder von 1 auf 0 ausgeschlossen wurden. Die Zeit bis zum Rückfall wurde zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung des generalisierten Wilcoxon-Tests (d.h. Gehan's Test) verglichen, wobei die Überlebensfunktionen mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt wurden.

EMA EPAR:

„The second INCAT assessment to confirm the diagnosis of relapse was in contrast to previous CIDP trials (Hughes et al., 2018, Hughes et al., 2008, van Schaik et al., 2018), which used a single INCAT-

based relapse definition. The INCAT score is often used as primary endpoint in CIDP studies, however, this stricter definition of relapse may have contributed to the lower numbers of relapses in study 161403.“¹²

Resultate:

MITT-Analyse, in der fehlende Ergebnisse als kein Rückfall imputiert wurden. fSCIg 10%, wenn es in der gleichen Dosis und mit dem gleichen Dosierungsintervall wie die vorherige IVIg-Therapie des Patienten verabreicht wird, reduzierte statistisch signifikant die Rückfallrate bei CIDP im Vergleich zu Placebo (Rückfallrate in der fSCIg 10%-Gruppe: **9.7%** [95% CI 4.5%, 19.6%]; Rückfallrate in der Placebo-Gruppe: **31.4%** [95% CI 21.8%, 43.0%]; **p = 0,0045**) mit einer geschätzten Behandlungsdifferenz von **-21.8%** (95% CI -34.5%, -7.9%). Die meisten vorausgeplanten Sensitivitätsanalysen unterstützten die primäre Analyse und zeigten konsistente Reduktionen der Rückfälle mit fSCIg 10%-Therapie im Vergleich zu Placebo.

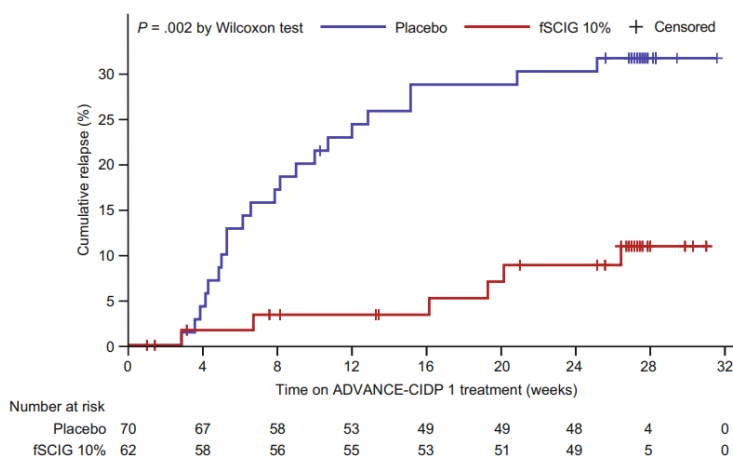


Abbildung 3: Kaplan–Meier curves for time to relapse. CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; fSCIG, facilitated subcutaneous immunoglobulin; MITT, modified intention-to-treat. Curves estimated using the Kaplan–Meier method for the MITT population, with missing outcomes imputed as no relapse. Time to relapse was calculated as: date of relapse - date of initial dose of treatment +1. Patients who did not relapse were censored with time to censoring calculated as: date of discontinuation or completion - date of initial treatment +1. ADVANCE-CIDP 1 was a double-blind, placebo-controlled phase, in which patients were randomized 1:1 to receive either fSCIG 10% or placebo for a period of 6 months or until relapse.

MITT Analyse in der fehlende Daten zu Rückfällen (N=8, Placebo n=2 und fSCIg 10% n=6) als Rückfall imputiert wurden: Rückfallrate in der fSCIg 10%-Gruppe: **19.4%** [95% CI 11.4%, 30.4%]; Rückfallrate in der Placebo-Gruppe: **34.3%** [95% CI 24.3%, 46.0%]; **p = 0,0842**) mit einer geschätzten Behandlungsdifferenz von **-14.9%** (95% CI -29.0%, 0.33%). Die Analyse ist somit nicht statistisch signifikant.

EMA:

„Although this conservative sensitivity analysis did not reach statistical significance at the two-sided 5% level, the treatment difference of 14.9% still indicates a clinically meaningful advantage of HyQvia on relapse rate.“¹³

¹² EMA CHMP EPAR: HyQvia, INN-human normal immunoglobulin (SCIg).

¹³ EMA CHMP EPAR: HyQvia, INN-human normal immunoglobulin (SCIg).

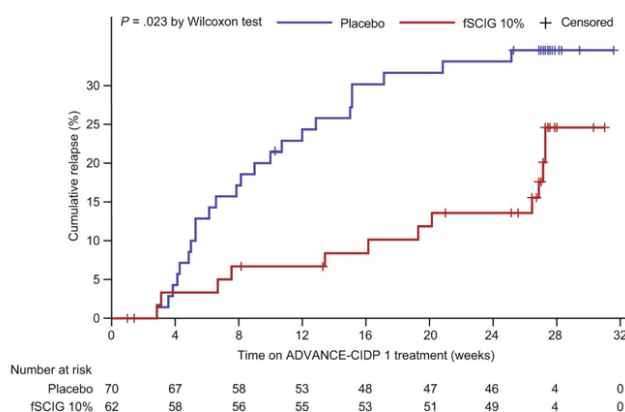


Abbildung 4: Kaplan-Meier curves for time to relapse with missing outcomes imputed as relapse. MITT, modified intention-to-treat. Curves estimated using the Kaplan-Meier method for the MITT population. Time to relapse was calculated as: date of relapse – date of initial dose of treatment + 1. Patients who did not relapse were censored with time to censoring calculated as: date of discontinuation or completion – date of initial treatment + 1.

MITT Analyse, in der fehlende Rückfall-Ergebnisse unter der Annahme Missing at Random mittels Multiple Imputation by Chained Equations, (MICE) ersetzt wurden: Rückfallrate in der fSCIG 10%-Gruppe: **13.7%** [95% CI 7.0%, 25.2%]; Rückfallrate in der Placebo-Gruppe: **31.5%** [95% CI 21.8%, 43.2%]) mit einer geschätzten Behandlungsdifferenz von **-17.8%** (95% CI -31.2%, -2.8%).

EMA EPAR:

„For some patients, the reason for early discontinuation appeared to be due to CIDP worsening. Therefore, simply imputing these patients as “no relapse” is considered anti-conservative and results in biased estimates. In the revised primary analysis provided, the MAH has defined the ICEs with corresponding strategies such that for example treatment discontinuation due to CIDP worsening would be addressed with a composite strategy and thus these patients were considered as “relapse” in the analysis. Missing values were also imputed depending on the reason for missingness. The revised primary analysis resulted in a relapse rate of 31.7% (95% CI: 21.96, 43.39) vs. 15.5% (95% CI: 8.36, 26.84) for the Placebo and HYQVIA arm (treatment difference -16.2% (95% CI: -29.92; -1.27%)). Results provided in the sensitivity analyses showed consistent results with the revised primary analysis.“¹⁴

Tabelle 2: Primary efficacy endpoint and sensitivity analysis

Outcome measure	Placebo (n = 70)	fSCIG 10% (n = 62)	Absolute difference in percentage of relapse (%)	p value
Primary endpoint (MITT set)				
Relapse rate, n/N (%) ^a	22/70 (31.4)	6/62 (9.7)	-21.80	.0045
95% CI	21.8, 43.0	4.5, 19.6	-34.5, -7.9	
Prespecified sensitivity analyses				
MITT set with missing relapse outcome data ^b imputed as relapse				
Relapse rate, n/N (%)	24/70 (34.3)	12/62 (19.4)	-14.90	.0842
95% CI	24.3, 46.0	11.4, 30.9	-29.0, 0.33	
MITT observed cases with missing relapse outcomes excluded				
Relapse rate, n/N (%)	22/68 (32.4)	6/56 (10.7)	-21.60	.008
95% CI	22.4, 44.2	5.0, 21.5	-34.8, -7.0	
PP set ^c with missing relapse outcomes imputed as no relapse				
Relapse rate, n/N (%)	14/59 (23.7)	3/50 (6.0)	-17.70	.0228
95% CI	14.7, 36.0	2.1, 16.2	-30.6, -4.1	
MITT set with no confirmatory INCAT requirement				
Relapse rate, n/N (%)	24/70 (34.3)	10/62 (16.1)	-18.20	.0292
95% CI	24.3, 46.0	9.0, 27.2	-31.8, -3.2	
MITT set with missing relapse outcomes in a setting of clinical deterioration imputed as relapse				
Relapse rate, n/N (%)	22/70 (31.4)	9/62 (14.5)	-16.9	.0373
95% CI	21.8, 43.0	7.8, 25.3	-30.3, -2.4	
MITT set with missing relapse outcomes imputed under the missing at random premise using multiple imputation by chained equations				
Relapse rate (%)	31.5	13.7	-17.8	
95% CI	21.8, 43.2	7.0, 25.2	-31.2, -2.8	

Note: For the MITT set, missing outcomes data were imputed as no relapse. Adjusted INCAT disability scores (used for primary endpoint assessment) were identical to INCAT disability scores (scored 0–10, higher values indicating increasing inability to make purposeful movements), with the exception that upper extremity score changes from 0 to 1 (normal to minor symptoms) or from 1 to 0 were excluded.

Abbreviations: CI, confidence interval; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; fSCIG, facilitated subcutaneous immunoglobulin; INCAT, inflammatory neuropathy cause and treatment; I.S., least-squares; MITT, modified intention-to-treat; MRC, Medical Research Council; PP, per protocol; R-ODS, Rasch-built overall disability scale; SD, standard deviation.

^aThe proportion of patients with functional worsening defined as ≥ 1 point increase relative to the baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores. Relapse status was missing if a patient did not have a baseline INCAT score and at least 1 post-dose INCAT score, or had missing confirmatory INCAT score in the presence of an abnormal INCAT score within 7 days.

^bMissing outcomes: Placebo (n = 2), fSCIG 10% (n = 6).

^cProtocol deviations: Placebo (n = 11), fSCIG 10% (n = 12). Missing outcomes: placebo (n = 2), fSCIG 10% (n = 2).

^dFunctional worsening was defined as 1 or more of the following: an increase of ≥ 1 point relative to the baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores OR who experienced CIDP worsening (defined as a ≥ 8 kPa decrease in hand grip strength in the more affected hand) OR a ≥ 4 point decrease in raw summed R-ODS score relative to the baseline score (at the time of withdrawal from the SC treatment period).

^eTime to relapse was calculated as date of relapse – date of initial dose of study medication + 1 day. Relapse was defined based on the primary efficacy endpoint. Median values are unavailable given the high censoring rate and that fewer than 50% of patients relapsed in either group.

^fIndicates that time was censored.

^gBased on the Wilcoxon survival test, which compares the overall survival times, rather than the percentage of patients relapsing.

Während die Rückfallrate von 9,7 % unter fSCIg 10 % im Vergleich zu den zuvor berichteten Raten für IVIG (13 %) und konventionelle SCIG (19–33 %) vorteilhaft war, war die Effektgrösse von 22 % in ADVANCE-CIDP 1 geringer als die für IVIG (32 %) und konventionelle SCIG (23–37 %) berichteten Werte. Die geringere Effektgrösse von fSCIg 10 % war hauptsächlich auf eine niedrigere Placebo-Rückfallrate in ADVANCE-CIDP 1 zurückzuführen (31 % vs. 43–57 % in der publizierten Literatur).

Sekundäre Endpunkte

Die Änderung der R-ODS Zentilwerte von der Baseline bis zum Ende der Behandlung wurde unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert, um den Behandlungseffekt zu testen, wobei der Baseline-R-ODS-Score als Kovariate verwendet wurde. Es wurden keine Anpassungen für Multiplizität bei der Bewertung der Wirksamkeit vorgenommen. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den adjustierten INCAT-Beeinträchtigungsscore und den Handgriffstärkewerten wurde mithilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Für tertiäre Wirksamkeitsendpunkte wurden keine statistischen Tests durchgeführt. Die Scores von SF-36, EQ-5D und TSQM-9 sowie die Antworten zur Behandlungspräferenz wurden alle mithilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst.

Sekundäre Endpunkte:

- Zeit bis zum Rückfall (Ein Rückfall wurde basierend auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt bestimmt. Die Zeit bis zum Rückfall wurde berechnet, indem das Datum des Rückfalls vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments abgezogen und anschliessend ein Tag hinzugefügt wurde.)
- Veränderung des Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) Perzentil-Scores im Vergleich zum Ausgangswert.
- Anteil der Patienten mit funktioneller Verschlechterung. Funktionelle Verschlechterung war ein zusammengesetztes Endpunktkriterium, definiert als das Auftreten von mindestens einem der folgenden Ereignisse:
 - Eine Erhöhung von ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert in zwei aufeinanderfolgende angepasste INCAT-Beeinträchtigungswerte;
 - eine Verringerung der Handgriffstärke um ≥ 8 kPa (in der stärker betroffenen Hand), gemessen mit dem Vigorimeter (Martin);
 - oder eine Verringerung der R-ODS Rohsummenwerte um ≥ 4 Punkte.

Resultate:

Es war nicht möglich, die mediane Zeit bis zum Rückfall zu bestimmen, da die Zensierungsrate (Patienten ohne Relapse wurden zensiert) hoch war und in keiner der Gruppen mehr als 50 % der Probanden einen Rückfall erlitten.

Ein Wilcoxon-Test zeigte jedoch, dass die Zeit bis zum Rückfall (in Tagen) insgesamt statistisch signifikant zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen war (Abbildung 3; $p=0,002$), wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven bereits früh, etwa in Woche 4, trennten. Dies entspricht der Zeitspanne, in der die Wirkung der letzten IVIg-Dosis nachliess, bevor die Studienbehandlung verabreicht wurde.

Für die R-ODS Zentil-Scores betrug der kleinste quadratische Mittelwert am Ende der Studie für Patienten, die Placebo erhielten, und für Patienten, die fSCIg 10% erhielten, -6.1 (1.64) bzw. -0.9 (1.69) ($p=0.030$). Der Unterschied ist grösser als 4 Punkte auf der Zentilwert-Skala und ist somit statistisch signifikant.

Der Anteil der Patienten, die eine funktionelle Verschlechterung erlebten (zusammengesetzter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt), betrug 37.5 % in der fSCIg 10%-Gruppe und 54.4 % in der Placebo-Gruppe, mit einem Behandlungsunterschied von -16.9 % (95 % CI -33.02 %, 0.69 %). Der Unterschied war somit nicht statistisch signifikant.

Tabelle 3: Secondary efficacy endpoints

Outcome measure (MITT set)	Placebo (n = 70)	fSCIG 10% (n = 62)	Treatment difference	p value
Functional worsening, composite endpoint ^d				
Patients who worsened, n (%)	37 (54.4)	21 (37.5)	-16.9	.09
95% CI	42.66, 65.70	26.01, 50.59	-33.02, 0.69	
Met INCAT component criterion, n (%)	22 (32.4)	6 (10.7)		
Met grip strength component criterion, n (%)	17 (25.0)	8 (14.3)		
Met R-ODS score component criterion, n (%)	20 (29.4)	13 (23.2)		
Time to relapse (days) ^e				
Number of days (min, max)	20, 221 ^f	7 ^f , 217 ^f		.002 ^g
Number of patients with relapse (%)	22 (31.4)	6 (9.7)		
Number of censored patients (%)	48 (68.6)	56 (90.3)		
Change from baseline in R-ODS centile score				
LS mean difference (standard error)	-6.1 (1.64)	-0.9 (1.69)		.03
Difference (fSCIG 10% - placebo) in LS mean (95% CI)			-5.2 (0.5, 9.9)	

Note: For the MITT set, missing outcomes data were imputed as no relapse. Adjusted INCAT disability scores (used for primary endpoint assessment) were identical to INCAT disability scores (scored 0–10, higher values indicating increasing inability to make purposeful movements), with the exception that upper extremity score changes from 0 to 1 (normal to minor symptoms) or from 1 to 0 were excluded.

Abbreviations: CI, confidence interval; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; fSCIG, facilitated subcutaneous immunoglobulin; INCAT, inflammatory neuropathy cause and treatment; LS, least-squares; MITT, modified intention-to-treat; MRC, Medical Research Council; PP, per protocol; R-ODS, Rasch-built overall disability scale; SD, standard deviation.

^aThe proportion of patients with functional worsening defined as ≥ 1 point increase relative to the baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores. Relapse status was missing if a patient did not have a baseline INCAT score and at least 1 post-dose INCAT score, or had missing confirmatory INCAT score in the presence of an abnormal INCAT score within 7 days.

^bMissing outcomes: Placebo (n = 2), fSCIG 10% (n = 6).

^cProtocol deviations: Placebo (n = 11), fSCIG 10% (n = 12). Missing outcomes: placebo (n = 2), fSCIG 10% (n = 2).

^dFunctional worsening was defined as 1 or more of the following: an increase of ≥ 1 point relative to the baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores OR who experienced CIDP worsening (defined as a ≥ 8 kPa decrease in hand grip strength in the more affected hand) OR a ≥ 4 point decrease in raw summed R-ODS score relative to the baseline score (at the time of withdrawal from the SC treatment period).

^eTime to relapse was calculated as date of relapse – date of initial dose of study medication +1 day. Relapse was defined based on the primary efficacy endpoint. Median values are unavailable given the high censoring rate and that fewer than 50% of patients relapsed in either group.

^fIndicates that time was censored.

^gBased on the Wilcoxon survival test, which compares the overall survival times, rather than the percentage of patients relapsing.

Es gab keinen grossen Unterschied bezüglich Lebensqualität, welche anhand der Fragebögen SF-36, EQ-5D und TSQM-9 (patient reported outcomes) untersucht wurde. Die Resultate waren aber eher zugunsten von HYQVIA.

EMA EPAR:

„Overall treatment satisfaction was better in the HYQVIA group than the placebo group. Twothirds of subjects in the HYQVIA arm preferred HYQVIA over their pre-study IVIg. Overall, across all of these PRO assessments, the results were in favor of HYQVIA.“¹⁵

Sicherheitsrelevante Aspekte

Mehr Patienten, die fSCIG 10% erhielten, erlitten unerwünschte Ereignisse (AEs) als diejenigen, die Placebo erhielten (79,0 % vs. 57,1 %). Allerdings waren die meisten AEs in der fSCIG 10%-Gruppe mild oder mässig, lokal, erforderten keine Aussetzung der Infusionen und klangen ohne Folgen ab. Die häufigsten (bei mehr als 5 % der Patienten berichteten) kausal verbundenen AEs umfassten Kopfschmerzen und Übelkeit sowie lokale AEs wie Schmerz an der Infusionsstelle, Erythem, Juckreiz und Ödem.

Von den 132 Patienten beendeten 48 von 62 Patienten der fSCIG 10% Gruppe und 46 von 70 Patienten der Placebo Gruppe die Studie. Die Studie wurde von 10 Patienten der fSCIG 10% Gruppe und von 7 Patienten der Placebo Gruppe vorzeitig beendet (fSCIG 10% Arm: 2 Rückfall, 3 Nebenwirkung und 5 aus anderen Gründen – Placebo Arm: 5 Rückfall, 1 Nebenwirkungen und 1 aus anderen Gründen). Patienten, bei denen ein Rückfall auftrat und die in Epoche 2 eintraten, wurden nicht in die Anzahl der Patienten einbezogen, die Epoche 1 abgeschlossen haben, noch in die Anzahl der Patienten, die Epoche 1 vorzeitig abgebrochen haben. Somit traten 4 Patienten der fSCIG 10% Gruppe und 17 Patienten der Placebo Gruppe der Epoche 2 bei.

¹⁵ EMA CHMP EPAR: HyQvia, INN-human normal immunoglobulin (SCIG).

Tabelle 4: Adverse events in the safety set

Number of patients with AE (%)	Placebo (n = 70)	fSCIG 10% (n = 62)	Total (N = 132)
Any AE	40 (57.1)	49 (79.0)	89 (67.4)
Events per 100 infusions	23	57	39
Systemic AEs, events per 100 infusions	20	34	26
Gastrointestinal disorders, no. of patients (%)	14 (20.0)	12 (19.4)	26 (19.7)
Nausea	2 (2.9)	7 (11.3)	9 (6.8)
Diarrhea	5 (7.1)	0 (0.0)	5 (3.8)
Vomiting	4 (5.7)	1 (1.6)	5 (3.8)
General disorders and administration site conditions, no. of patients (%)	4 (5.7)	19 (30.6)	23 (17.4)
Fatigue	2 (2.9)	6 (9.7)	8 (6.1)
Pyrexia	1 (1.4)	7 (11.3)	8 (6.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, no. of patients (%)	12 (17.1)	12 (19.4)	24 (18.2)
Back pain	2 (2.9)	4 (6.5)	6 (4.5)
Arthralgia	3 (4.3)	3 (4.8)	6 (4.5)
Nervous system disorders, no. of patients (%)	18 (25.7)	19 (30.6)	37 (28.0)
Headache	8 (11.4)	8 (12.9)	16 (12.1)
Dizziness	1 (1.4)	4 (6.5)	5 (3.8)
CIDP (relapse) ^a	4 (5.7)	0 (0.0)	4 (3.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders, no. of patients (%)	4 (5.7)	8 (12.9)	12 (9.1)
Pruritis	1 (1.4)	5 (8.1)	6 (4.5)
Vascular disorders, no. of patients (%)	4 (5.7)	5 (8.1)	9 (6.8)
Hypertension	1 (1.4)	4 (6.5)	5 (3.8)
Local AEs, events per 100 infusions	3	24	13
General disorders and administration site conditions, no. of patients (%)	8 (11.4)	24 (38.7)	32 (24.2)
Injection/infusion site pain	4 (5.7)	10 (16.1)	14 (10.6)
Injection/infusion site erythema	0 (0.0)	13 (21.0)	13 (9.8)
Injection/infusion site pruritis	0 (0.0)	8 (12.9)	8 (6.1)
Injection/infusion site edema	1 (1.4)	2 (3.2)	3 (2.3)
Any serious AE ^b	5 (7.1)	2 (3.2)	7 (5.3)
Events per 100 infusions	< 1	< 1	< 1
Any serious AE			
Cardiac disorders, no. of patients (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
Arrhythmia	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
Infections and infestations, no. of patients (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Otitis media chronic	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
Nervous system disorders, no. of patients (%)	4 (5.7)	1 (1.6)	5 (3.8)
CIDP (relapse)	4 (5.7)	0 (0.0)	4 (3.0)
Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)

Note: Table shows AEs reported in ≥5% of patients in any group, and all serious events. Events shown by system organ class and preferred term.

Abbreviations: AE, adverse event; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; fSCIG, facilitated subcutaneous immunoglobulin.

^aIncluded for information.

^bA serious AE was defined as meeting 1 or more of the following criteria: (1) the outcome was life-threatening/fatal (including fetal death); (2) the AE required inpatient hospitalization (regardless of length of stay) or resulted in prolongation of an existing hospitalization; (3) the AE resulted in persistent or significant disability/incapacity; or (4) the AE was a congenital anomaly/birth defect.

Studie 2 – Hadden et al (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. In: *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 29 (4), S. 441–452. DOI: 10.1111/jns.12672

Design

Die ADVANCE-CIDP 3-Studie war eine offene, langfristige Erweiterung der Phase-3 ADVANCE-CIDP 1-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von fSCIG als Erhaltungstherapie bei CIDP untersuchte. Die primären Endpunkte waren Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität. Die Wirksamkeit wurde als explorativer Endpunkt betrachtet. Die Studie lieferte 220 Patientenjahre an Follow-up-Daten von 85 Patienten. Die mediane (Spanne) Exposition betrug 33 (0–77) Monate. Die Studie wurde vom Sponsor nach dem Erreichen von 1 Jahr Follow-up für den letzten eingeschriebenen Patienten beendet.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- Sechs Monate randomisierte Behandlung in ADVANCE-CIDP 1 ohne CIDP-Rückfall.
- Alter ≥ 18 Jahre
- Dokumentierte Diagnose von definitivem oder wahrscheinlichem CIDP (mit Ausnahme von fokalem atypischem und rein sensorischem atypischem CIDP)
- Die Patienten mussten zuvor auf IgG-Behandlungen angesprochen haben und eine stabile Dosis der IVIG-Behandlung erhalten (entsprechend einer kumulierten monatlichen Dosis von 0,4–2,4

g/kg für mindestens 12 Wochen vor dem Screening, mit einem Dosierungsintervall von 2–6 Wochen)

- INCAT-Beeinträchtigungswert zwischen 0 und 7 (einschliesslich). Patienten mit INCAT-Werten von 0, 1 (unabhängig davon, ob aus den oberen oder unteren Extremitäten) oder 2 (sofern mindestens 1 Punkt aus einer oberen Extremität stammt) bei der Screening-Untersuchung und/oder zu Studienbeginn müssen eine Vorgeschichte einer erheblichen Beeinträchtigung aufweisen, die durch einen dokumentierten INCAT-Beeinträchtigungswert von ≥ 2 (ausschliesslich aus den unteren Extremitäten) in der Krankenakte nachgewiesen ist

Relevante Ausschlusskriterien

- Keine gleichzeitige Steroidanwendung,
- Keine Steroidanwendung innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening
- Anwendung anderer immunmodulierender oder immunsuppressiver Behandlungen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening
- Patienten mit fokaler atypischer CIDP oder rein sensorischer atypischer CIDP
- Jegliche zentralen demyelinisierenden Erkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose

Intervention

Alle Patienten, die in die ADVANCE-CIDP 3-Studie aufgenommen wurden, erhielten open-label fSCIG 10%, einschliesslich derjenigen, die zuvor in der ADVANCE-CIDP 1-Studie Placebo erhalten hatten und keinen Rückfall erlebten. Patienten, die in ADVANCE-CIDP 1 fSCIG 10% erhielten, setzten diese Therapie in derselben Dosis fort (durchschnittliche monatliche Dosisäquivalente von 1,1 g/kg, mit maximaler Verabreichung alle 4 Wochen) bis zum Rückfall oder Studienende. Patienten, bei denen ein Rückfall auftrat, definiert als eine Erhöhung von ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert in den adjustierten INCAT-Beeinträchtigungswerten an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt betrug die mediane monatliche Dosisäquivalente (durchschnittlich pro Patient bei 4,35 Wochen/Monat) 0,97 (0,43, 2,30) g/kg. Insgesamt erhielten 88,2 % der Patienten ein 4-wöchentliches Dosierungsintervall, während die verbleibenden Patienten ein 3-wöchentliches Dosierungsintervall erhielten.

Plasmaproben zur Detektion von Anti-rHuPH20-Antikörpern wurden zu Beginn der Studie, alle 12 Wochen danach und bei der Abschluss-/Beendigungsuntersuchung der Studie entnommen.

Population

Von den 94 Patienten, die die ADVANCE-CIDP 1-Studie abgeschlossen haben, entschieden sich 86 (91,5%) für eine Teilnahme an der ADVANCE-CIDP 3-Studie. 42 Patienten (49,4%) waren in der Placebo-Gruppe und 43 Patienten (50,6%) in der fSCIG 10%-Gruppe der entscheidenden ADVANCE-CIDP 1-Studie.

Tabelle 5: Patient demographics and baseline disease characteristics

Variable	Total (85 patients)
Age, years, mean (SD)	54 (13.1)
Sex, male, n (%)	46 (54.1)
Race, n (%)	
White	81 (95.3)
American Indian or Alaskan Native	1 (1.2)
Other	1 (1.2)
Not reported	2 (2.4)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	67 (78.8)
Hispanic or Latino	14 (16.5)
Not reported	4 (4.7)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	27.4 (5.6)
Time since first symptoms of CIDP, median (min, max) years	5.0 (0.9, 30.8)
Time since first diagnosis of CIDP, years	
n	84
Median (min, max)	2.9 (0.9, 16.3)
Age at first diagnosis of CIDP, years	
n	84
Median (min, max)	50.0 (19.0, 74.0)
Dosing schedule, n (%)	
3 weeks	10 (11.8)
4 weeks	75 (88.2)
Adjusted INCAT disability score, median (min, max)	2 (0, 6)
R-ODS centile metric score, median (Q1, Q3)	60.0 (50.0, 71.0)
Hand grip strength (most affected hand), kPa, median (Q1, Q3)	62.0 (50.0, 86.0)
Overall MRC sum score, median (Q1, Q3)	57.0 (53.0, 59.0)

Note: Data presented for the safety analysis set. Numbers are provided when not all patients (<85 patients) had data available.

Abbreviations: BMI, body mass index; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; max, maximum; min, minimum; MRC, Medical Research Council; Q, quartile; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale; SD, standard deviation.

Primärer Endpunkt

Das primäre Ziel dieser Studie war die Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von fSCIG 10%. Alle Patienten wurden auf die Bildung von Anti-rHuPH20-Antikörpern überwacht. Proben mit Antikörpertitern $\geq 1:160$ wurden auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern untersucht.

Resultate:

Insgesamt traten 1406 unerwünschte Ereignisse (AEs) bei 76 Patienten (89,4%) auf. Es wurden 30 schwere AEs bei 20 Patienten (23,5 %) gemeldet, und 1376 nicht-schwere AEs traten bei 74 Patienten (87,1%) auf. Insgesamt ereigneten sich 882 systemische AEs bei 73 Patienten (85,9%) und 524 lokale AEs bei 30 Patienten (35,3%). Ein AE, das zum Tod führte, wurde gemeldet; der Patient starb an Cholangiokarzinom, was als nicht im Zusammenhang mit fSCIG 10% stehend betrachtet wurde. Drei schwere AEs wurden als im Zusammenhang mit fSCIG 10% stehend angesehen: Infektion an der Infusionsstelle, Verschlechterung von Migräne und Fibromyalgie nach der Infusion sowie eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die nach der Behandlung wieder abgeklungen war. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AEs) umfassten Kopfschmerzen (27,1% der Patienten), COVID-19 (22,4%), Fieber (20,0%), Erythem an der Infusionsstelle (15,3%), Arthralgie (14,1%), Müdigkeit (14,1%), Durchfall (14,1%) und Übelkeit (12,9%).

Tabelle 6: Additional Safety outcome

Category	Events per infusion (3487 infusions)	Events per patient (85 patients)	Events per patient-year
Any AE	0.40	16.54	6.38
Related to fSCIG 10%	0.23	9.39	3.62
Any systemic AE	0.25	10.38	4.00
Related to fSCIG 10%	0.08	3.38	1.30
Any local AE	0.15	6.16	2.38
Related to fSCIG 10%	0.15	6.01	2.32
Any serious AE	0.01	0.35	0.14
Related to fSCIG 10%	<0.01	0.04	0.01
AEs by severity, n (%)			Total (85 patients)
All AEs			
Mild			69 (81.2)
Moderate			44 (51.8)
Severe			17 (20.0)
AEs related to fSCIG 10%, by severity			
Mild			46 (54.1)
Moderate			22 (25.9)
Severe			7 (8.2)
Total number of infusions, n			3487
Number of infusions that were interrupted/stopped or had rate reduced owing to intolerance, n (%)			3 (0.1)

Abbreviations: AE, adverse event; fSCIG, hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin.

Tabelle 7: Adverse events

Category	Total (85 patients), n (%)	Events, n	Events per infusion (3487 infusions)
Any AE	76 (89.4)	1406	0.40
Related to fSCIG 10%	51 (60.0)	798	0.23
Any systemic AE ^a	73 (85.9)	882	0.25
Headache	23 (27.1)	123	0.04
COVID-19	19 (22.4)	20	<0.01
Pyrexia	17 (20.0)	66	0.02
Diarrhea	12 (14.1)	14	<0.01
Fatigue	12 (14.1)	17	<0.01
Arthralgia	12 (14.1)	26	<0.01
Nausea	11 (12.9)	18	<0.01
Abdominal pain	8 (9.4)	14	<0.01
Vomiting	8 (9.4)	10	<0.01
Influenza	8 (9.4)	10	<0.01
Urinary tract infection	8 (9.4)	10	<0.01
Hypertension	8 (9.4)	8	<0.01
Upper respiratory tract infection	7 (8.2)	10	<0.01
Pain in extremity	6 (7.1)	18	<0.01
Back pain	6 (7.1)	8	<0.01
Erythema	5 (5.9)	43	0.01
Myalgia	5 (5.9)	5	<0.01
Oropharyngeal pain	5 (5.9)	8	<0.01
Fall	5 (5.9)	5	<0.01
Related to fSCIG 10% ^a	42 (49.4)	287	0.08
Headache	14 (16.5)	67	0.02
Pyrexia	10 (11.8)	56	0.02
Nausea	6 (7.1)	6	<0.01
Erythema	5 (5.9)	43	0.01
Fatigue	5 (5.9)	5	<0.01
Any local AE ^b	30 (35.3)	524	0.15
Related to fSCIG 10% ^{a,b}	27 (31.8)	511	0.15
Infusion site erythema	13 (15.3)	336	0.10
Infusion site pruritus	5 (5.9)	15	<0.01
Infusion site pain	5 (5.9)	11	<0.01
Any serious AE	20 (23.5)	30	0.01
Related to fSCIG 10%	3 (3.5)	3	<0.01
Cardiac failure	1 (1.2)	1	<0.01
Skin infection	1 (1.2)	1	<0.01
Fibromyalgia	1 (1.2)	1	<0.01

Abbreviations: AE, adverse event; fSCIG, hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin.

^aAEs reported in ≥5% of patients by preferred term.

^bLocal AEs related to fSCIG 10% shown in table occurred at the same frequency as any local AEs.

Insgesamt entwickelten 14 von 84 Patienten (16,7%) während der Studie mindestens einen positiven Anti-rHuPH20-Antikörpertiter ($\geq 1:160$). Davon entwickelten zwei Patienten (2,4%) auch niedrige Titer neutralisierender Antikörper (Titer $\leq 1:100$). Die Positivität von Anti-rHuPH20-Antikörpern war nicht mit einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs) assoziiert. Patienten, die positiv getestet wurden ($\geq 1:160$), wiesen ähnliche Rückfallraten auf wie diejenigen, die negativ getestet wurden (16,7 % bzw. 12,3 %).

EMA EPAR:

„No new safety concerns have emerged from the completed study 161403 and the ongoing study

161505. Safety data showed that HYQVIA doses were well tolerated in CIDP patients. The safety profile was consistent with the approved product information for the marketed product and was within the range of other IgG products. No direct comparison of HYQVIA to the safety of other IG preparations is possible, as no head-to-head trials have been performed. Overall, the CHMP concluded that the safety profile of HYQVIA in treatment of patients with CIDP is considered acceptable.“¹⁶

Sicherheit / Verträglichkeit

Spezifische Nebenwirkungen von HYQVIA sind beim Teil Primärer Endpunkt der Studie 2 aufgelistet. Diese decken sich mehrheitlich mit derjenigen anderer SCIg.

„Normales Immunglobulin vom Menschen

Es können gelegentlich Nebenwirkungen, wie etwa Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, verminderter Blutdruck sowie mässig starke lumbale Rückenschmerzen, auftreten.

In seltenen Fällen kann es unter normalem Immunglobulin vom Menschen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen zu anaphylaktischem Schock kommen. Dies ist auch dann möglich, wenn der Patient bei früherer Anwendung des Arzneimittels keine Anzeichen einer Überempfindlichkeit entwickelt hat.

Lokale Reaktionen an den Infusionsstellen, wie Schwellung, Wundgefühl, Rötung, Induration, lokale Wärme, Juckreiz, Bluterguss und Ausschlag, können häufig auftreten.

In seltenen Fällen sind unter verabreichten IVIg- oder SCIg Präparaten thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen aufgetreten.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei der subkutanen Verabreichung von Immunglobulin Produkten berichtet:

Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Tremor, Tachykardie, Hypotonie, Hitzegefühl, Blässe, peripheres Kältegefühl, Dyspnoe, orale Parästhesie, schwellendes Gesicht, allergische Dermatitis, muskuloskelettale Steifigkeit, Urtikaria an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, erhöhte Alanin-Aminotransferase.“¹⁷

Medizinische Leitlinien

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) 2021¹⁸ :

„PICO 8, 9 und 10

(a) IVIg vs placebo

- *The TF strongly recommended treatment with IVIg.*
- *Induction treatment: The usual total IVIg dose is 2 g/kg, divided over 2 to 5 days. Since not all patients respond to this first course, two to five repeated doses of 1 g/kg IVIg every 3 weeks may be required before either the patient improves or it can be decided that IVIg is ineffective. Alternatively, clinical experience indicates that a second course of 2 g/kg a few weeks after the first course may be sufficient to decide whether IVIg is ineffective.*
- *Maintenance treatment: Most patients require IVIg maintenance treatment. The best IVIg maintenance dose and schedule are not known. The most commonly used IVIg maintenance regimen in clinical trials is 1 g/kg every 3 weeks, but in clinical practice lower doses and longer treatment intervals maintaining maximal sustained improvement should be considered (eg, 0.4-1 g/kg every 2-6 weeks)*
- *Objective end-of-dose deterioration before the next IVIg infusion should be minimised. If it occurs, the IVIg dose may be increased or the infusion interval shortened.*

¹⁶ EMA CHMP EPAR: HyQvia, INN-human normal immunoglobulin (SCIg).

¹⁷ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel (noch nicht genehmigt).

¹⁸ van den Bergh et al (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. In: *European journal of neurology* 28 (11), S. 3556–3583. DOI: 10.1111/ene.14959.

- *If the patient is clinically stable, it is recommended to check periodically whether the IVIg dose can be reduced (eg, by 25% per infusion), the treatment interval lengthened, or the treatment discontinued. Based on clinical experience, this could be done once every 6 to 12 months for the first 2 to 3 years of treatment, then less frequently (eg, every 1-2 years).*

(b) IVIg vs corticosteroids

- *Both IVIg and oral or IV corticosteroids are first-line treatments for CIDP. Based on the level of evidence, the TF did not recommend an overall preference for either treatment modality and weakly recommended either IVIg or corticosteroid treatment.*
- *Both short- and long-term effectiveness, risks, ease of implementation, and cost should be considered:*
 - *IVIg may be preferable when it comes to short-term treatment effectiveness, or when (relative) contraindications for corticosteroids exist.*
 - *There is some indication that pulsed corticosteroids may be preferable for long-term treatment effectiveness, because of a possible higher rate and longer duration of remission, or when IVIg is unaffordable or unavailable.*

(c) IVIg vs plasma exchange

- *Although the evidence from studies is limited, the TF weakly recommended treatment with IVIg compared with plasma exchange, mainly based on the ease of administration of IVIg.*
- *In some patients with good vascular access, plasma exchange may be an acceptable option for chronic treatment.*

(d) SCIg

- *The TF strongly recommended using SCIg for maintenance treatment in CIDP.*
- *The TF recommended no preference for either IVIg or SCIg for maintenance treatment in CIDP.*
- *During follow-up, the dose should be tailored according to individual treatment response.*
- *The TF weakly recommended against using SCIg for induction treatment in CIDP.*

[...]

Rationale: When CIDP patients switch from IVIg to SCIg, it is reasonable to start using the same mean dose (1:1) per week. If the treatment effect is insufficient, the dose should be adjusted using reliable outcome measures. If the dose is high (>20-30 g/infusion), an option is to split doses, increase frequency or to use multiple injection sites for subcutaneous infusions. Patients' personal preferences should be considered in choosing SCIg or IVIg. Arguments favouring SCIg include the autonomy and convenience of self-treatment at home, avoiding intravenous cannulation, and possibly fewer systemic side-effects. Disadvantages of SCIg include local side-effects (subcutaneous swelling and pain) and more frequent infusions. Maintenance treatment with SCIg is acceptable and usually feasible.[...]

For induction treatment

1. *IVIg or corticosteroids should be considered in typical CIDP and CIDP variants in the presence of disabling symptoms (strong recommendation). Plasma exchange is similarly effective (strong recommendation) but may be less well tolerated and difficult to administer. The presence of relative contraindications to any of these treatments may influence the choice (weak recommendation). The advantages and disadvantages should be explained to the patient who should be involved in the decision making (Good Practice Point).*
2. *If the objective response is inadequate or the maintenance doses of the initial treatment (IVIg, corticosteroids, or plasma exchange) result in significant side-effects, the other first-line treatment alternatives should be tried before considering combination treatments (strong recommendation). Adding an immunosuppressant or immunomodulatory drug may be considered, but there is no sufficient evidence to recommend any particular drug (Good Practice Point). Treatment decisions should take into account whether there is active disease as evidenced by progression, relapse or demonstration of persistent treatment dependence, and on the other hand determination of deficits that cannot improve due to severe chronic axonal degeneration (Good Practice Point).*
3. *In motor CIDP, IVIg should be considered as the initial treatment (Good Practice Point).*

For maintenance treatment

1. If the first-line treatment is effective, continuation should be considered until the maximum benefit has been achieved (strong recommendation) and then the dose should be reduced or the interval increased to find the lowest effective maintenance dose (Good Practice Point).
2. SCIg and IVIg can both be considered as maintenance treatment in IVIg-responsive patients with active disease (strong recommendation).
3. Neuropathic pain should be treated with drugs according to published guidelines on treatment of neuropathic pain (Good Practice Point).
4. Advice about foot care, exercise, diet, driving, and life style management should be considered. Depending on the needs of the patient, orthoses, physiotherapy, occupational therapy, psychological support and referral to a rehabilitation specialist should be considered (Good Practice Points). Information about patient support groups should be offered (Good Practice Point)."

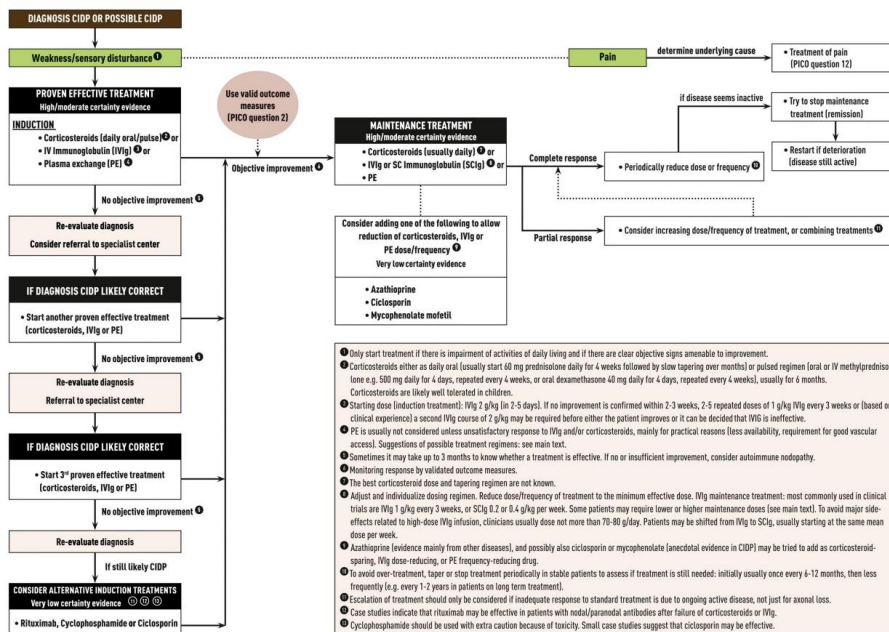


Abbildung 5: Flowchart Induction and maintenance treatment of CIDP (PICO 8-11)

Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden 2018 ¹⁹ :

Die Leitlinie aus dem 2018 ist seit mehr als 5 Jahren nicht aktualisiert worden und wird im Moment überarbeitet.

„Therapeutische Optionen sind:

1. IVIG soll in folgender Dosierung gegeben werden: 2 g/kg KG (Gesamtdosis), über 2–5 Tage verteilt, dann IVIG 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 3 Wochen, je nach Verträglichkeit auf 1–3 Tage verteilt (A).
2. SCIG kann nach Zulassung eines geeigneten Präparats für CIDP-Patienten in der Erhaltungstherapie gegeben werden (C).
3. Kortikosteroide sollen gegeben werden, und zwar in folgenden Dosierungsschemata:
 - Pulstherapie mit Methylprednisolon, 500–1000 mg/d über 3–5 Tage nach Ausschluss von Kontraindikationen. Umstellung auf orales Prednisolon-Äquivalent von 1 mg/kg KG/d, langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis unter Beachtung der Prophylaxen (A).
 - Methylprednisolon 500–1000 mg/d über 3 Tage, alle 4 Wochen wiederholen (A)

¹⁹ Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-130I_S2e_Neuropathien_Neuritiden_2019-03-abgelaufen.pdf.

4. Plasmapherese soll bei akuter Verschlechterung oder bei Therapieversagen auf 1.–3. gegeben werden (A).
5. Bei schwer betroffenen und ansonsten therapierefraktären Patienten kann nach sicherem Ausschluss der Differenzialdiagnosen ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie mit 0,6–1 g/m² KOF in Intervallen von 4 Wochen über 6 Monate für sinnvoll erachtet werden (Expertenkonsens).
6. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf 1.–4. kann eine Kombinationstherapie eines der Mittel der ersten Wahl mit einem Immunsuppressivum (z.B. Azathioprin, Ciclosporin A, Rituximab) gegeben werden (Expertenkonsens).
7. Bei schwer betroffenen Patienten mit bislang therapierefraktärem Verlauf kann die Überweisung an ein Spezialzentrum zur Prüfung der Indikation für eine ASCT indiziert sein (Expertenkonsens).
8. Patienten können, angepasst an den Einzelfall, mit Physiotherapie behandelt werden (Expertenkonsens).

Die Schmerztherapie sollte den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie neuropathischer Schmerzen folgen (Expertenkonsens).“

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG sind keine Head-to-Head Studien bekannt. Laut der EAN/PNS Guideline können SCIG und IVIg beide als Erhaltungstherapie bei IVIg-empfindlichen Patienten mit aktiver Erkrankung in Erwägung gezogen werden (starke Empfehlung).

Subcutaneous immunoglobulins (SCIG) for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): A comprehensive systematic review of clinical studies and meta-analysis 2024:

„Findings suggest that SCIG for CIDP maintenance not only provides a more feasible alternative, with economic evaluations showing considerable cost reductions over time, and patient preference for SCIG being pronounced, but may also deliver comparable or superior health outcomes. Ongoing research lines on formulations, techniques, and direct comparative studies are critical to further illuminate, enhance, and expand SCIG's role in treatment.“²⁰

Bei HYQVIA handelt es sich aber um ein fSCIGs. Diese unterscheiden sich von den SCIG durch die zusätzliche Formulierung mit Hyaluronidase und bieten für die Patienten den Vorteil grösserer Infusionsvolumina und verlängerter Infusionsintervalle. Die fSCIGs werden in den Guidelines aber noch nicht erwähnt. Wobei die neusten Guidelines aus dem Jahr 2021 stammen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

HYQVIA erreichte den primären Endpunkt in der ADVANCE CIDP 1 Studie. Die ADVANCE CIDP 3 Studie zeigte, dass die häufigsten Nebenwirkungen von HQVIA lokale Reaktionen waren. Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Müdigkeit, Übelkeit und Fieber. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem bis mässigem Schweregrad.

Das BAG erachtet des Weiteren die Wirksamkeit auch bei Kindern und Jugendlichen als erfüllt. (siehe Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

„Vor der Einleitung der Therapie ist die wöchentliche Äquivalenzdosis zu berechnen, indem die geplante Dosis durch das geplante Dosisintervall in Wochen dividiert wird. Der typische Dosierungsintervallbereich für HYQVIA beträgt 3 bis 4 Wochen. Die empfohlene subkutane Dosis beträgt 0,3 bis 2,4 g/kg Körpergewicht pro Monat, verabreicht in 1 oder 2 Sitzungen und verteilt über 1 oder 2 Tage.

²⁰ Ramzi et al (2024): Subcutaneous immunoglobulins (SCIG) for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): A comprehensive systematic review of clinical studies and meta-analysis. In: *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 45 (11), S. 5213–5230. DOI: 10.1007/s10072-024-07640-3.

Bei der Dosisanpassung sollte primär das klinische Ansprechen des Patienten ausschlaggebend sein. Zum Erreichen des gewünschten klinischen Ansprechens ist gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Bei einer klinischen Verschlechterung kann die Dosis auf das empfohlene monatliche Maximum von 2,4 g/kg erhöht werden. Ist der Patient klinisch stabil, können regelmässig erfolgende Dosissenkungen erforderlich sein, um zu ermitteln, ob der Patient weiterhin eine IG-Therapie benötigt.

Patienten müssen stabile IVIg-Dosen* erhalten. Vor der Einleitung der Therapie mit dem Arzneimittel ist die wöchentliche Äquivalenzdosis zu berechnen, indem die letzte IVIg-Dosis durch das IVIg Dosisintervall in Wochen dividiert wird. Anfangsdosis und Dosierungshäufigkeit entsprechen der vorherigen IVIg-Therapie des Patienten. Das typische Dosierungsintervall für HYQVIA beträgt 4 Wochen. Bei Patienten mit weniger häufiger Verabreichung des IVIg (Intervall länger als 4 Wochen) kann das Dosierungsintervall unter Beibehaltung derselben monatlichen Äquivalenzdosis des IgG auf 4 Wochen umgestellt werden.

Die für eine Woche berechnete Dosis (1. Infusion) sollte wie in der nachstehenden Tabelle gezeigt 2 Wochen nach der letzten IVIg-Infusion verabreicht werden. Eine Woche nach der ersten Dosis sollte die nächste wöchentliche Äquivalenzdosis (2. Infusion) verabreicht werden. Die Aufdosierungsphase kann, je nach Dosierungsintervall und Verträglichkeit, bis zu 9 Wochen dauern (siehe Tabelle 1).

*(Schwankungen im Dosierungsintervall von bis zu ± 7 Tagen oder in der monatlichen Äquivalenzdosis von bis zu $\pm 20\%$ zwischen den IgG-Infusionen des Patienten gelten als stabile Dosis.)

Tabelle 8: Empfohlener Ablaufplan für die Aufdosierung der Infusionsdosis von IVIg auf HYQVIA

Woche*	Nummer der Infusion	Dosisintervall	Beispiel für 100 g alle 4 Wochen
<u>1</u>	<u>Keine Infusion</u>		
<u>2</u>	<u>1. Infusion</u>	<u>1-Wochen-Dosis</u>	<u>25 g</u>
<u>3</u>	<u>2. Infusion</u>	<u>1-Wochen-Dosis</u>	<u>25 g</u>
<u>4</u>	<u>3. Infusion</u>	<u>2-Wochen-Dosis</u>	<u>50 g</u>
<u>5</u>	<u>Keine Infusion</u>		
<u>6</u>	<u>4. Infusion</u>	<u>3-Wochen-Dosis</u>	<u>75 g</u>
<u>7</u>	<u>Keine Infusion</u>		
<u>8</u>	<u>Keine Infusion</u>		
<u>9</u>	<u>5. Infusion</u>	<u>4-Wochen-Dosis</u>	<u>100 g (volle Dosis erreicht)</u>

*Die 1. Infusion beginnt 2 Wochen nach der letzten IVIg-Dosis.

Das maximale Infusionsvolumen an einem einzelnen Infusionstag sollte bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg nicht über 1200 ml und < 40 kg nicht über 600 ml liegen. Angenommen, die maximale Tagesdosis wird überschritten oder der Patient verträgt das Infusionsvolumen nicht: In einem solchen Fall kann die Dosis über mehrere Tage in geteilten Dosen verabreicht werden, wobei zwischen den Dosen 48 bis 72 Stunden liegen sollten, um die Resorption der Infusionsflüssigkeit an der/den Infusionsstelle(n) zu ermöglichen. Die Dosis kann an bis zu 3 Infusionsstellen mit einem maximalen Infusionsvolumen von 600 ml pro Stelle (bzw. je nach Verträglichkeit) verabreicht werden. Bei drei Infusionsstellen dürfen höchstens 400 ml pro Stelle verabreicht werden.

Beispiel: Einem Patienten werden 110 Gramm (g) HYQVIA verschrieben: Dafür werden 3 Durchstechflaschen mit je 30 g und 1 Durchstechflasche mit 20 g für die Gesamtdosis von 110 g/100 ml der IG 10 %-Komponente von HYQVIA benötigt. Das Volumen der rekombinanten humanen Hyaluronidase beträgt $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Bei einer Dosis von mehr als 120 g kann die Verabreichung von HYQVIA über mehrere Tage in geteilten Dosen erfolgen, wobei zwischen den einzelnen Dosen 48 bis 72 Stunden liegen sollten, um die Resorption der Infusionsflüssigkeit an der/den Infusionsstelle(n) zu ermöglichen.

Immunmodulatorische Therapie

Das Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche ist dasselbe wie das für Erwachsene. Die Dosierung basiert auf der berechneten wöchentlichen Äquivalenzdosis und wird auf die klinischen Ergebnisse abgestimmt. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten «Unerwünschte Wirkungen», «Eigenschaften/Wirkungen» und «Pharmakokinetik» beschrieben. Es wurden keine klinischen Studien an Kindern mit CIDP zur Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia durchgeführt.

BAG:

Ein Patient mit einem Körpergewicht von 73 kg benötigt bei einer Dosierung von 0,3 bis 2,4 g/kg Körpergewicht pro Monat insgesamt 98,55 g Immunglobulin. Dies entspricht drei Packungen à 30 g sowie einer Packung à 10 g. Das erforderliche Infusionsvolumen beträgt nahezu 1000 ml für normales Immunglobulin und zusätzlich 50 ml rekombinante humane Hyaluronidase.

Die Verabreichung kann an bis zu drei Infusionsstellen erfolgen, wobei das maximale Infusionsvolumen pro Stelle 600 ml beträgt, abhängig von der individuellen Verträglichkeit. Bei Nutzung von drei Infusionsstellen darf das Volumen pro Stelle 400 ml nicht überschreiten, sodass maximal 1200 ml pro Tag appliziert werden können.

Ein Patient mit 73 kg benötigt somit mindestens zwei Infusionsstellen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 90 kg, die mehr als 1200 ml normales Immunglobulin benötigen, sind in der Regel zwei Infusionsstellen erforderlich, wobei die Behandlung an zwei Tagen pro Monat durchgeführt werden muss.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

*„An additional study involving 138 adults with CIDP who had previously received human immunoglobulin treatment by injection into a vein measured the proportion of patients in whom the disease came back within 6 months. The study found that 16% of patients on HYQVIA had a relapse compared with 32% on placebo. Although HYQVIA was not studied in children with CIDP, based on the characteristics of the medicine, it is expected to have similar effects in children. In addition, there is extensive clinical experience with the use of this medicine in children supporting the use in children with CIDP.“*²¹

FDA

„The analysis of the primary endpoint demonstrated a statistically significant difference between the relapse rates in the HYQVIA group (N=57, 14.0%) compared to the placebo group (N=65, 32.3%) (p=0.0314). The treatment difference of –18.3% (two-sided 95% CI: -32.1%, -3.1%) indicated that HYQVIA demonstrated superiority over placebo in preventing relapse of CIDP.

[...]

*The safety and effectiveness of HYQVIA for the treatment of CIDP have not been established in pediatric patients under the age of 18 years.“*²²

Beurteilung ausländischer Institute

Dem BAG sind keine Beurteilungen durch IQWiG/G-Ba, NICE, SMC, HAS, CADTH, TLV, TGA und NPCE in der Indikation CIDP bekannt. (Stand 14. Mai 2025)

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

²¹ HyQvia EPAR Summary for the public: Summary for the public. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyqvia>.

²² FDA: Package Insert - HYQVIA.

In der Schweiz stehen derzeit etablierte Behandlungsoptionen zur Verfügung, darunter IVIg, SCIg und Kortikosteroide. Die Verabreichung von IVIg erfolgt in der Regel alle 3 bis 4 Wochen und kann ausschliesslich durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt werden. Eine Infusion dauert typischerweise zwischen 2 bis 4 Stunden. SCIg, wie beispielsweise HIZENTRA, ermöglichen nach einer initialen, unter fachärztlicher Aufsicht durchgeführten Applikation eine wöchentliche Selbstbehandlung zu Hause. fSCIg wie HYQVIA bieten im Vergleich zu herkömmlichen SCIg den Vorteil, dass durch grössere Infusionsvolumina die Häufigkeit der Verabreichung reduziert werden kann. Somit muss in der Regel nur alle 4 Wochen die Dosis appliziert werden. In der Studie ADVANCE-CIDP 1 lag die durchschnittliche Infusionsdauer pro Dosis bei 125.9 Minuten.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Stand 14. Mai 2025 gibt es keine Beurteilungen durch ausländische Institute.

Es wurden bislang keine Studien zu Kindern und Jugendlichen mit CIDP durchgeführt. Die EMA äussert sich wie folgt: „*Although HYQVIA was not studied in children with CIDP, based on the characteristics of the medicine, it is expected to have similar effects in children. In addition, there is extensive clinical experience with the use of this medicine in children supporting the use in children with CIDP.*“²³

EMA EPAR:

„*A clinical study is highly impracticable in paediatric CIDP group. CIDP is a rare disease and recruitment of paediatric patients with CIDP into clinical studies is limited due to the low prevalence of disease in this age group. Although CIDP can occur at any age, its prevalence is particularly low in children, ranging approximately between 0.22-0.48 per 100,000 (Broers et al. 2019; Korinthenberg 1999; Łukawska et al. 2021; McMillan et al. 2013)*

[...]

„*Although ADVANCE-1 did not include subjects <18 years old, there is experience with HyQvia in children with PID. Prior HyQvia studies included a total of 110 children between 2 and 17 years old (24 in Phase 3 study 160603, 15 in the Phase 3 extension study 160902 rolling over from 160603, 42 in EU Phase 4 study 161504 and 44 children in US Phase 3 study 161503) and a record of 10 years' clinical experience in adults and children. Accumulated data are consistent with a favourable safety profile in children. The formulation of HyQvia is the same for both diseases (including the rHuPH20 component) and the doses are similarly weight based. From a further safety standpoint, the gradual dose increases (Ramp up or Titration schedule) in both diseases with HyQvia helps ensure tolerability of the higher volumes required for CIDP.*

„*Overall, given that the CIDP disease process and treatment response to IgG are similar in adults and paediatric patients, the MAH considers that safety.*“²⁴

Die Zulassungsinhaberin argumentiert, dass die Pathophysiologie der CIDP bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten weitgehend vergleichbar sei. Aufgrund der geringen Prävalenz von CIDP in der Kinder- und Jugendpopulation sei die Durchführung klinischer Studien in dieser Altersgruppe nur schwer realisierbar. Zudem habe sich das Sicherheitsprofil von HYQVIA bei pädiatrischen Patienten mit PID als vorteilhaft erwiesen. Die EMA erachtete die Extrapolation der Daten auf die pädiatrische Population als gerechtfertigt, weshalb die Indikation für Kinder und Jugendliche in die Fachinformation aufgenommen wurde. Vor diesem Hintergrund sieht das BAG trotz des Fehlens spezifischer Studien keine Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche von der Limitierung auszunehmen.

Ein Vorteil von HYQVIA gegenüber SCIG ist, dass nur alle 3-4 Wochen eine Applikation durchgeführt werden muss. Patienten mit 73 kg benötigen aber 2 Infusionsstellen pro Anwendung und Patienten über 90 kg oder Patienten, die das Infusionsvolumen nicht gut vertragen, müssen HYQVIA trotzdem 2-mal pro Monat an zwei Infusionsstellen applizieren. Dies entspricht dann wieder 4 Applikationen pro Monat

²³ HyQvia EPAR Summary for the public: Summary for the public. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyqvia>.

²⁴ EMA CHMP EPAR: HyQvia, INN-human normal immunoglobulin (SCIG).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation SID für HYQVIA Inf Lös 2.5 mg / 25 ml:

Begründung TQV:

Das BAG betrachtet die sekundären Immundefekte (SID) als Hauptindikation, da die Prävalenz von SID höher ist als die von PID mit unzureichender Antikörperbildung. Da der TQV aber mit Preis per Gramm durchgeführt wird, bleibt der TQV für SID und PID mit unzureichender Antikörperbildung derselbe. Der TQV wird analog der Verfügung vom 15. Juli 2024 durchgeführt. Der TQV wird mit CUTAQUIG, CUVITRU und HIZENTRA durchgeführt, alles subkutane Immunoglobuline, welche für die Indikation Antikörpermangelsyndrom von der OKP vergütet werden. GAMMANORM und SUB-CUVIA sind ausser Handel und werden im TQV nicht berücksichtigt. IG VENA KEDRION, INTRA-TECT, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN sind Intravenöse Immunoglobuline. In diesen Indikationen wurde bisher immer nur s.c. mit s.c. und i.v. mit i.v. verglichen. Daher werden die IVIg im TQV ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Therapiekosten der subkutanen Präparate werden bezogen auf Kosten pro Gramm Immunoglobulin wie folgt berechnet:

Präparat	Dosisstärke	Packungsgrösse	Wirkstoff	FAP ¹ [Fr.]	Preis/g in Fr.
HYQVIA	Inf Lös 2.5 g / 25 ml	1 Durchstf 25 ml	Immunoglobulinum humanum normale		
CUTAQUIG	Inj Lös 1 g / 6 ml	1 Durchstf 6 ml	Immunoglobulinum humanum normale	66.50	66.50
CUVITRU	Inj Lös 1 g / 5 ml	1 Durchstf 5 ml	Immunoglobulinum humanum normale	65.42	65.42
HIZENTRA	Inj Lös 1 g / 5 ml	1 Durchstf 5 ml	Immunoglobulinum humanum normale	65.54	65.54
				TQV Niveau Preis / g [Fr.]	65.82
				TQV Preis [Fr.]	164.55

¹ gelisteter FAP [Fr.] per 05.02.2025

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 30.April 2025, Preisen aus 8 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0.833/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inf Lös 2.5 g/25 ml Dual Flasche, Durchstf 25ml	Fr. 167.02
Inf Lös 5 g/50 ml Dual Flasche, Durchstf 50 ml	Fr. 334.05
Inf Lös 10 g/100 ml Dual Flasche, Durchstf 100 ml	Fr. 670.98
Inf Lös 20 g/200 ml Dual Flasche, Durchstf 200 ml	Fr. 1'349.60
Inf Lös 30 g/300 ml Dual Flasche, Durchstf 300 ml	Fr. 2'030.62

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem FAP von:

Inf Lös 2.5 g/25 ml Dual Flasche, Durchstf 25ml	Fr. 165.79
Inf Lös 5 g/50 ml Dual Flasche, Durchstf 50 ml	Fr. 331.58
Inf Lös 10 g/100 ml Dual Flasche, Durchstf 100 ml	Fr. 664.59
Inf Lös 20 g/200 ml Dual Flasche, Durchstf 200 ml	Fr. 1'333.00
Inf Lös 30 g/300 ml Dual Flasche, Durchstf 300 ml	Fr. 2'002.61

- bezüglich der FAP der anderen Packungen mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu einem FAP von:

Inf Lös 2.5 g/25 ml Dual Flasche, Durchstf 25ml	Fr. 165.79
Inf Lös 5 g/50 ml Dual Flasche, Durchstf 50 ml	Fr. 331.58
Inf Lös 10 g/100 ml Dual Flasche, Durchstf 100 ml	Fr. 663.16
Inf Lös 20 g/200 ml Dual Flasche, Durchstf 200 ml	Fr. 1'326.22
Inf Lös 30 g/300 ml Dual Flasche, Durchstf 300 ml	Fr. 1'989.48

- HYQVIA ist maximal zum bereits gelisteten FAP wirtschaftlich.
- daraus resultiert ein FAP:

Inf Lös 2.5 g/25 ml Dual Flasche, Durchstf 25ml	Fr. 165.68
Inf Lös 5 g/50 ml Dual Flasche, Durchstf 50 ml	Fr. 331.35
Inf Lös 10 g/100 ml Dual Flasche, Durchstf 100 ml	Fr. 662.71
Inf Lös 20 g/200 ml Dual Flasche, Durchstf 200 ml	Fr. 1'325.41
Inf Lös 30 g/300 ml Dual Flasche, Durchstf 300 ml	Fr. 1'988.12

Nebenindikation CIDP:

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation CIDP für HYQVIA Inf Lös 2.5 mg / 25 ml:

Begründung TQV:

Ein TQV auf Basis des Preises pro Gramm ist nur dann gerechtfertigt, wenn die verabreichte Menge des Wirkstoffs über ein festgelegtes Zeitintervall konstant bleibt. Im Fall von HYQVIA wird jedoch eine höhere Dosis an Immunglobulinen pro Zeiteinheit benötigt als bei HIZENTRA, was zu höheren Jahrestherapiekosten führt. Dies muss bei der Durchführung des TQV berücksichtigt werden.

CUTAQUIG und CUVITRU sind nicht für die Indikation CIDP zugelassen und werden daher im TQV nicht berücksichtigt. Für die Indikation CIDP zugelassen sind die folgenden IVIg IG VENA KEDRION, INTRTECT, KIO-VIG, OCTAGAM und PRIVIGEN, sowie das SCIg HIZENTRA.

Das BAG sieht vor, wie in der Hauptindikation, SCIg ausschliesslich mit anderen SCIg zu vergleichen, weshalb IVIg nicht in den TQV einbezogen werden. Das BAG führt den TQV somit mit HIZENTRA durch.

Laut C.2.3.6 des Handbuches betreffend die Spezialitätenliste vom 01. Januar 2025 erfolgt die Bestimmung der Dosierung des TQV üblicherweise unter Berücksichtigung der Erhaltungsdosierung für Erwachsene, wobei grundsätzlich auf die Angaben in der Fachinformation abgestellt wird. Wird in der Fachinformation explizit eine empfohlene oder übliche Erhaltungsdosierung erwähnt und als empfohlene oder übliche Dosierung bezeichnet (analoge Formulierungen wie «im Allgemeinen» gelten gleichermassen), soll diese Dosierung berücksichtigt werden. Als Erhaltungsdosierung kann in der Fachinformation auch eine Dosierungsspanne aufgeführt sein. In diesem Fall wird der Mittelwert der Dosierungsspanne berücksichtigt.

Laut der Fachinformation von HIZENTRA ist die empfohlene Initialdosis 0.4 g/kg Körpergewicht pro Woche. Sobald der Patient klinisch stabil ist, kann die wöchentliche Dosierung auf 0.2 g/kg Körpergewicht reduziert werden. In der PATH-Studie²⁵ konnte hinsichtlich der Rückfallrate bei CIDP (chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen von 0.2 g/kg und 0.4 g/kg Körpergewicht pro Woche nachgewiesen werden. In der anschliessenden PATH-Extension-Studie²⁶ zeigte sich zwar ein grösserer Unterschied zugunsten der höheren Dosierung, jedoch wurden ausschliesslich deskriptive statistische Methoden angewendet. Entsprechend kann aufgrund der vorliegenden Daten kein definitiver Rückschluss auf eine Überlegenheit der höheren Dosierung gezogen werden. Das BAG ist daher der Meinung, dass der TQV mit 0.2 g/kg Körpergewicht durchgeführt werden müsste. Da die Erhaltungsdosierung von HIZENTRA nicht explizit auf 0.2 g/kg Körpergewicht limitiert ist und der Begriff „kann“ in der Fachinformation so formuliert ist, dass „wenn ein Patient klinisch stabil ist, kann die wöchentliche Dosis von HIZENTRA auf ein Minimum von 0.2 g/kg Körpergewicht reduziert werden“, unterschiedliche Interpretationen zulässt, ist das BAG bereit, für die Berechnung im Rahmen des TQV die Dosierungsspanne von 0.2 bis 0.4 g/kg Körpergewicht – und damit den Mittelwert von 0.3 g/kg Körpergewicht – zu berücksichtigen.

²⁵ Berger M et al; IgPro20, the Polyneuropathy and Treatment with HizentraR study (PATH), and the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with subcutaneous IgG; Immunotherapy. 2018 Aug;10(11):919-933. doi: 10.2217/imt-2018-0036.

²⁶ Van Schalk IN et al; Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP; Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Jul 3;6(5):e590. doi: 10.1212/NXI.0000000000000590

Da nicht ersichtlich ist, wie lang es geht, bis ein Patient unter der Therapie mit HIZENTRA als klinisch stabil gilt wird in diesem TQV nur die Erhaltungsdosis von HIZENTRA mit 0.3 mg/kg Körpergewicht pro Woche und die Erhaltungsdosis von HYQVIA mit 1.35 g/kg Körpergewicht pro Monat (0.3 bis 2.4 g/kg Körpergewicht pro Monat) berücksichtigt.

Die Berechnung des TQV erfolgt demnach wie folgt:

Präparat, Form, Stärke, Packung	Wirkstoff	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ^{2,3}	g / 1 J	davon Verwurf [g]	Anz. Pck.	Kosten (1 J) FAP [Fr.]	
HYQVIA Inf Lös, 2.5g / 25ml, 1 Durchstf	Immunoglobulinum humanum normale	0.00	90.72g / 28 T, 1 J	1'205.80	23.20	483.00	0.00	0.00
HIZENTRA Inf lös, 1g / 5ml, 1 Durchstf	Immunoglobulinum humanum normale	65.54	21.9g / Wo, 1 J	1'147.14	5.21	1'148.00	75'239.92	75'239.92
TQV Niveau [Fr.]								75'239.92
TQV Preis / g [Fr.]								62.40
TQV Preis [Fr.]								156.00

¹ beantragter oder gelisteter FAP [Fr.] per 14.05.2025

² Dosierung Hizentra: Gerechnet wird mit 0.3 g/kg Körpergewicht (0.2-0.4 g/kg Körpergewicht gemäss Fachinformation)

³ Dosierung HYQVIA: Gerechnet wird mit 1.35 g/kg Körpergewicht (0.3-2.4 g/kg Körpergewicht gemäss Fachinformation) Monatlich werden bei 73kg 98.55g verwendet. Dosierung ist aber alle 4 Wochen. Dies entspricht 90.72 g pro 28 Tage.

⁴ Berechnung der jeweiligen g / 1J beruht nur auf Erhaltungsdosis, ohne Aufdosierung

- Wird laut Handbuch C.2.3.3 die Aufnahme von Nebenindikationen geprüft, wird die Wirtschaftlichkeit in diesen Indikationen in der Regel nur mittels TQV geprüft und bei Bedarf wird mittels Preismodell (Rückerstattung) ein indikationsspezifischer Preis festgelegt. Der wirtschaftliche Preis in der Nebenindikation CIDP wird daher über den TQV-Preis der Nebenindikation CIDP festgesetzt.
- Das BAG sieht für HYQVIA eine gewichtete Preisbildung vor, die sich am wirtschaftlichen Preis der einzelnen Indikationen orientiert.
- Die Prävalenz der verschiedenen Indikationen als Grundlage für die Gewichtung:

Population	Anzahl	Anteil
Gesamtbevölkerung Schweiz	9'003'000	
Patienten mit PID	3001	1:3'000 (1'000-5'000)
Patienten mit SID	90'030	1:100 (30-mal häufiger als PID)
Patienten mit CIDP	472.2	2.8-7.7*:100'000

* Schnitt 5.25

- Der wirtschaftliche Preis in der Hauptindikation SID errechnet sich aus dem arithmetischen Mittel zwischen APV und TQV. Ist der somit berechnete FAP höher als der gelistete FAP, gilt der gelistete FAP als wirtschaftlicher Preis. Der wirtschaftliche Preis in der Nebenindikationen CIDP sowie PID basiert auf dem jeweiligen TQV-Preis:

Population	WP [Fr]	Prävalenz [100'000]	Gewichtung [%]	Gewichtung [Fr]	FAP [Fr]
SID	164.55	33.33	3.21	5.282055	
PID	165.68	1000	96.28	159.516704	165.59
CIDP	156.00	5.25	0.51	0.7956	

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Lös 2.5 g/25 ml Dual Flasche, Durchstf 25ml	Fr. 165.59	Fr. 196.50
Inf Lös 5 g/50 ml Dual Flasche, Durchstf 50 ml	Fr. 331.18	Fr. 376.60
Inf Lös 10 g/100 ml Dual Flasche, Durchstf 100 ml	Fr. 662.36	Fr. 736.75
Inf Lös 20 g/200 ml Dual Flasche, Durchstf 200 ml	Fr. 1'324.72	Fr. 1'457.15
Inf Lös 30 g/300 ml Dual Flasche, Durchstf 300 ml	Fr. 1'987.08	Fr. 2'177.50

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung des Antikörpermangelsyndroms und der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP). Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers.“
- mit folgenden Auflagen:
- Bei der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle 3 Jahre wird die Wirtschaftlichkeit analog vorliegender Verfügung geprüft. Das heisst, mit einer gewichteten Preisbildung, die sich am wirtschaftlichen Preis der einzelnen Indikationen orientiert.