



**Rekomendacja nr 222/2014**

**z dnia 6 października 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:**

**Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml;**

**Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik;**

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

**Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:**

- Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143
- Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150
- Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167
- Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181
- Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208
- Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216

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

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają



stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.

Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport European Medicines Agency.

Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznawanych jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych pacjentów. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.

Niezależnie od zróżnicowania klinicznego wskazań uwzględnionych w ocenianym programie lekowym i ograniczeń przeprowadzonej analizy można wnioskować, że immunoglobuliny stosowane w ramach programu lekowego stanowią technologię kosztowo efektywną, zaś zmiana sposobu ich finansowania przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.

Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.

Prezes Agencji widzi konieczność sprecyzowania kryteriów zakończenia udziału w programie chorych w poszczególnych typach wskazań, na przykład przez uwzględnienie kryterium nieskuteczności terapii przetoczeniami immunoglobulin. Sprecyzowania wymaga także zapis w kryteriach włączenia do programu lekowego, dotyczący wykluczenia „innych przyczyn obserwowanych zaburzeń” tak, by do programu mogli być włączani chorzy z zaburzeniami na tle zespołów paraneoplastycznych, np. poprzez następującą modyfikację zapisu „wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, poza wymienionymi poniżej”.

### **Przedmiot wniosku**

Do Agencji wpłynęły oddzielne zlecenia dotyczące oceny wniosków o refundację immunoglobuliny ludzkiej normalnej produkowanej przez różnych producentów w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

W związku z konstrukcją programu, która nie wskazuje na konkretny produkt immunoglobuliny ludzkiej, a co z tego wynika pozostawia lekarzowi możliwość dowolnego wyboru i ewentualnej zmiany preparatu w trakcie leczenia pacjenta oraz faktem iż żaden z wnioskodawców nie przedstawił analiz farmakoekonomicznych dla wszystkich wskazań wynikających z zaakceptowanego programu

lekowego, Agencja zdecydowała o przygotowaniu wspólnej oceny efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz efektywności ekonomicznej i wpływu na budżet objęcia refundacją immunoglobulin ludzkich normalnych (odnoszące się do wszystkich produktów immunoglobulin ludzkich normalnych) w przedmiotowych wskazaniach, stanowiących zarówno wskazania zarejestrowane dla poszczególnych produktów, jak i wskazania pozarejestacyjne.

Stanowisko takie jest zgodne z dostępnymi rekomendacjami klinicznymi, które w ocenianych wskazaniach odnoszą się łącznie do IVIg bez wskazywania produktów poszczególnych producentów oraz raportem EMA z 2011 r. dla leku Kiovig, w którym wskazano, iż produkty immunoglobuliny ludzkiej do podania dożylnego produkowane przez różnych producentów uważane są za swoje odpowiedniki, mimo możliwości występowania różnic w profilu bezpieczeństwa.

Zlecenie Ministra Zdrowia, którego dotyczy niniejsza rekomendacja, odnośnie finansowania ze środków publicznych immunoglobuliny ludzkiej, dla której podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143 - 195,00 zł
- Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150 - 488,00 zł
- Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167 - 975,00 zł
- Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181 - 3 900,00 zł
- Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208 - 5 850,00 zł
- Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216 - 1 065,00 zł

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.0, *Immunoglobulinum humanum*. Podmiot odpowiedzialny nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Omawiane problemy zdrowotne stanowią zespół schorzeń neurologicznych o podłożu immunologicznym. Należą do nich:

- Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna;
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa;
- Miastenia;
- Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa;
- Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe;
- Zespół Guillain-Barré;
- Choroba Devica;
- Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP*) jest procesem autoimmunologicznym o charakterze przewlekłym lub nawrotowym, który powoduje demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Odcinkowa demielinizacja jest morfologicznym podłożem objawów klinicznych w większości przypadków, ale w nerwie obserwuje się także zwyrodnienie aksonalne.

Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 osób.

Leczenie ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie — poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Terapia rozpoczyna się od podania glikokortykosteroidów (prednizon). W przypadku zaostrzenia choroby wykonywana jest wymiana osocza lub podawane są dożylnie immunoglobuliny (IVIg). W przypadku braku reakcji na leczenie możliwe jest zastosowanie immunomodulacji poprzez podanie są azatiopryny lub cyklofosfamidu.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. *multifocal motor neuropathy*, MMN) objawia się przewlekłym postępującym niedowładem i zanikiem mięśni (zwłaszcza odsiebnych) przede wszystkim w kończynach górnych oraz przetrwałym, częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia we włóknach ruchowych.

Początek objawów występują najczęściej między 20 a 50 r.ż., mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Częstość występowania MMN jest stosunkowo niewielka, wynosi nie więcej niż jeden, dwa przypadki na 100 000 osób.

Rozpoznanie MMN głównie opiera się o wyniki badania elektrofizjologicznego, pozwalającego stwierdzić wieloogniskowy częściowy blok przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu, w jego odcinkach nienarażonych na ucisk. Blok przewodzenia w MMN znajduje się we włóknach ruchowych, poza miejscami cieśni anatomicznych, ma charakter zlokalizowany i utrwalony.

Leczenie z wyboru w MMN stanowią immunoglobuliny dożylnie (IVIg). Leczenie IVIg łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN. Podawanie IVIg zaleca się u wszystkich chorych z MMN z istotną niepełnosprawnością. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo leczenie pozostaje bezpieczne i skuteczne. Nie jest zalecana terapia kortykosteroidami oraz plazmafereza, gdyż mogą zaostrzyć objawy choroby.

Miastenia (MG) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, związaną z występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego, tj. receptorowi acetylocholino (AChR) oraz receptorowej kinazie tyrozyny swoistej dla mięśni.

Pierwsze objawy choroby obejmują najczęściej mięśnie gałek ocznych powodując podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często występuje zajęcie mięśni opuszkowych wywołujących cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, występują trudności z gryzieniem i połykaniem. Pojawia się charakterystyczny uśmiech Giocondy opadanie głowy i żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk. Charakterystyczne dla choroby jest nasilanie objawów w miarę zwiększania wysiłku fizycznego (apokamnoza).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość wystąpienia przełomów miastenicznych, a podczas terapii inhibitorami cholinesterazy – przełom cholinergiczny.

Częstość występowania wynosi 50–125/mln, roczna zapadalność jest równa 2–4/mln. Szczyt zachorowań przypada do 40 r.ż. (2–3 razy częściej zapadają kobiety) i po 60 r.ż. (częściej chorują mężczyźni).

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Jeśli leczenie inhibitorami ChE nie przynosi poprawy należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowanymi lekami są: prednizon i azatiopryna, w przypadku braku ich skuteczności stosowane są cyklofosfamid i cyklosporyna A, metotreksat lub mykofenolan mofetylu. W przypadku uogólnionej miastonii, głównie u kobiet w wieku 20–40 lat wskazane jest leczenie operacyjne.

Zespół Guillain-Barré (ang. *Guillain-Barré syndrome*, GBS) to ostra neuropatia zapalna o podłożu autoimmunologicznym. Jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie

przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. Czynnikiem wyzwalającym proces autoimmunologiczny skierowany głównie przeciw osłonce mielinowej nerwów obwodowych może być zakażenie wirusowe (EBV, CMV, VZV, wirus grypy) lub bakteryjne (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Około 2/3 chorych podaje przebiecie 1–6 tygodni przed wystąpieniem objawów neurologicznych choroby zakaźnej, najczęściej zakażenia układu oddechowego, rzadziej przewodu pokarmowego. Pierwszymi objawami są: parestezje stóp, bóle korzeniowe, niedowłady wiotkie o charakterze wstępującym (od stóp, poprzez mięśnie tułowia do kończyn górnych i twarzy). Często pojawiają się silne bóle korzeniowe w kończynach dolnych i parestezje oraz czuciowe objawy ubytkowe, zaburzenia czucia głębokiego i wibracji. U około 50% chorych występuje obustronny, obwodowy niedowład mięśni twarzy, rzadziej niedowłady nerwów gałkoruchowych. W przypadku o ciężkim przebiegu występują zaburzenia gryzienia i połykania oraz mowy, w najcięższych – zaburzenia oddechowe, wymagające sztucznej wentylacji.

Zachorowalność roczna na GBS w Polsce wynosi około 1,5–4/100 000 mieszkańców (około 800 nowych zachorowań rocznie). Częstość występowania GBS w populacji dziecięcej szacuje się na 0,5–1,5 na 100 000.

W ramach leczenia zalecana jest wymiana osocza (plazmafereza) u chorych, którzy nie są w stanie chodzić samodzielnie, a od wystąpienia objawów upłynęło mniej niż 4 tygodnie oraz u chorych, którzy chodzą samodzielnie, a od wystąpienia objawów upłynęło mniej niż 2 tygodnie. Dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg) są zalecane u chorych, którzy nie są w stanie chodzić samodzielnie i zgłaszają się w ciągu maksymalnie 4 tygodni od zachorowania.

Skuteczność plazmaferezy i IVIg jest podobna. Nie zaleca się leczenia skojarzonego (tzn. wymiany osocza, a następnie podania IVIg) ani stosowania glikokortykosteroidów (GKS).

Zespół, choroba Devica (łac. *Morbus Devic*, ang. *Devic syndrome*, *Devic's disease*, *Neuromyelitis Optica* – NMO) jest idiopatyczną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, która wybiórczo zajmuje nerwy wzrokowe i rdzeń kręgowy, bez zmian w mózgu uchwytnych w badaniu klinicznym i MRI.

Istotą choroby, podobnie jak w stwardnieniu rozsianym, jest proces demielinizacyjny polegający na rozpadzie mielin otaczającej włókna nerwowe rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. U podłoża tych zmian leżą procesy immunologiczne związane z produkcją wysoce specyficznych przeciwciał zwanych neuromyelitis-immunoglobuliny IgG (NMO-IgG).

Choroba Devica częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn, stosunek zachorowań wynosi 3:2. Średni wiek zachorowania to 30 lat, ale granice wieku są dość duże i wynoszą od 5 lat do 55 lat. Choroba częściej występuje u rasy żółtej i czarnej, dotyka około 0,7–1,6% populacji. Jest rzadka u przedstawicieli rasy kaukaskiej, stwierdza się ją u około 0,1% ludności.

W przebiegu klinicznym charakteryzuje się nawracającym zapaleniem pozagałkowym nerwów wzrokowych oraz nawracającymi poprzecznymi zapaleniami rdzenia. W przeciwieństwie do typowych postaci SM nie dochodzi do rozsianego uszkodzenia istoty białej półkul mózgu, przynajmniej na początku choroby.

W leczeniu NMO wykorzystuje się plazmaferezy, immunoglobuliny, rytuksymab (monoklonalne przeciwciało przeciwko CD20, niszczące limfocyty B), a także leki immunosupresyjne jak mitoksantron, azatioprynę, mykofenolan mofetilu. Są to metody pozwalające na zmniejszenie stężenia patologicznych przeciwciał.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym (anty-NDMAR) może mieć przebieg związany z toczącym się procesem nowotworowym, w takim przypadku uszkodzenie układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych, jednakże niezwiązane jest z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe, ani uciskaniem przez guz.

Schorzenie w formie niezwiązanej z procesem nowotworowym zazwyczaj występuje u pacjentów pediatrycznych. Schorzenie charakteryzuje się występowaniem ciężkich objawów neurologiczno-psychiatrycznych.

Szacuje się w 10% zespół paraneoplastyczny obejmujący zapalenie mózgu i rdzenia związany jest z procesem nowotworowym.

Objawy zapalenia pnia mózgu zwykle towarzyszą objawom uogólnionego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał anti-Hu. Niekiedy zespół opuszkowy i inne zaburzenia ze strony nerwów czaszkowych mogą być pierwszym jego przejawem. Zespół ten może dawać także bardziej ograniczone zmiany w przypadku raka płuc lub innych nowotworów przebiegających z obecnością przeciwciał anti-Ma1. Często pojawiają się zaburzenia okołoruchowe, w tym oczopląs oraz nadjądrowe porażenie spojrzenia ku górze; a także utrata słuchu, dyzartria, dysfagia i zaburzenia oddechowe. Zaburzenia ruchowe mogą być bardzo nasilone.

Zaburzenia paranowotworowe często odpowiadają na leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin, plazmaferezą lub leczenie immunosupresyjne. Zespoły obejmujące zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym są odporne na leczenie. Leczenie współistniejącego nowotworu może czasem przynieść poprawę w zakresie zespołów paraneoplastycznych występujących u dorosłych.

Zespoły paranowotworowe uwzględnione w ocenianym programie lekowym to:

1. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona - choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Objawy choroby to osłabienie mięśni ksobnych, głównie kończyn dolnych, ból mięśni, męczliwość, zniesienie odruchów kolanowych oraz wyraźne zaburzenia wegetatywne (hipotensja ortostatyczna, suchość w ustach, zaburzenia czynności zwieraczy, impotencja).

Zespół ten występuje 20 razy rzadziej niż miastenia; w 50–60 % przypadków występuje w przebiegu złośliwej choroby nowotworowej. Częstość występowania wynosi 1/mln.

Leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona polega przede wszystkim na leczeniu przeciwnowotworowym (jeśli został wykryty nowotwór). Inhibitory ChE są mniej skuteczne niż w miastenii. Można zastosować glikokortykosteroidy, a w przypadkach niezwiązanych z nowotworem także inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan-mofetylu). W ciężkich przypadkach stosuje się wymianę osocza oraz IVIG.

2. Zapalenie układu limbicznego – jego objawy, zwykle o 3–5 miesięcy poprzedzające rozpoznanie pierwotnego nowotworu, obejmują: zaburzenia pamięci krótkoterminowej lub amnezję; dezorientację; psychozę (omamy wzrokowe i słuchowe); obniżenie nastroju lub depresję; uogólnione lub częściowe napady padaczkowe (ok. 50% chorych).

Postępowanie z chorymi z zapaleniem układu limbicznego obejmuje przede wszystkim terapię pierwotnego nowotworu. Jak dotąd, brakuje jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia immunomodulującego, jednak opisywano stosowanie dożylnie immunoglobulin, plazmaferezy i steroidów. Natomiast w leczeniu objawowym podawano leki przeciwpadaczkowe i neuroleptyczne

3. Polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa - głównymi objawami są bolesne, narastające w ciągu kilku tygodni parestezje. Dotyczą one kończyn górnych i dolnych, a niekiedy także tułowia i twarzy. Paraneoplastyczna neuropatia czuciowa, związana z uszkodzeniami układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych, obejmuje wszystkie rodzaje czucia i zwykle przejawia się znacznego stopnia ataksją. W zwojach rdzeniowych obserwuje się zmiany zapalne.

Miopatie zapalne stanowią grupę chorób o podłożu autoimmunologicznym i mogą występować jako postaci izolowane lub współistnieć z układowymi chorobami tkanki łącznej, z innymi procesami

immunologicznymi lub z procesem nowotworowym. Do tej grupy należą: zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe oraz wtórne zapalenie mięśni, przy czym oceniany program lekowy obejmuje tylko pierwsze dwie postaci miopatii zapalnych.

Zapalenie wielomięśniowe (łac. *dolymiositis*, PM) jest nabytym, idiopatycznym, przewlekłym zapaleniem mięśni.

Zapalenie skórno-mięśniowe (łac. *dermatomyositis*, DM) jest postacią zapalenia mięśni z towarzyszącym zapaleniem skóry.

Zapadalność na idiopatyczne zapalne choroby mięśni szacuje się na <1–8/mln/rok. Na PM/DM 2 razy częściej chorują kobiety. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na 10–15 lat (postać dziecięca) i 35–65 lat. Średni wiek w chwili rozpoznania DM/PM wynosi około 40 lat.

Leczenie jest wyłącznie objawowe. Glikokortykosteroidy (GKS) są lekami z wyboru. Jeśli w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi zadawalająca poprawa lub gdy przebieg choroby jest gwałtowny należy rozpocząć leczenie skojarzone. W leczeniu PM/DM można w połączeniu z GKS zastosować: metotreksat; azatioprynę; cyklosporynę; cyklofosfamid; mykofenolan mofetylu; hydroksychlorochinę; immunoglobulinę ludzką (u chorych z ciężkim PM/DM, u których leczenie immunosupresyjne nie przyniosło efektu); rytuksymab; inne leki, które mogą skutecznie w przypadkach opornych na inne leczenie immunosupresyjne – takrolimus, leki anty – TNF.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania immunoglobuliny ludzkiej normalnej nie został w pełni wyjaśniony, prawdopodobnie obejmuje efekty immunomodulacyjne. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu.

Wnioskowanym wskazaniem do objęcia refundacją jest stosowanie immunoglobuliny ludzkiej w chorobach neurologicznych zgodnie z uzgodnionym programem lekowym „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Z zarejestrowanych dla leków Kiovig i Gammagard S/D wskazań, program lekowy obejmuje: zespół Guillain-Barré (GBS) i wieloogniskową neuropatię ruchową (MMN). Pozostałe zarejestrowane dla tych produktów wskazania stanowią:

- a) Dla leku Kiovig:
  - Leczenie substytucyjne w pierwotnych niedoborach odporności;
  - Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności;
  - Dzieci i młodzież z AIDS;
  - Hipoalbuminemia (<4 g/l) u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych;
  - Immunomodulacja: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, Zespół Guillain-Barré, Choroba Kawasaki, Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN);
- b) Dla leku Gammagard S/D - Leczenie substytucyjne:
  - W pierwotnych niedoborach odporności z zaburzeniami wytwarzania przeciwciał;

- Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami;
- Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie zareagowali na profilaktyczne uodparnianie przeciw pneumokokom;
- Hipoalbuminemia (<4 g/l) u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych;
- Wrodzone AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi;
- Immunomodulacja: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, Zespół Guillain-Barré, Choroba Kawasaki;
- Allogeniczny przeszczep szpiku.

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazania zarejestrowane dla produktów Kiovig i Gammagard: GBS i MMN, jak i pozarejestrowane: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Wszystkie rozpoznania muszą być potwierdzone odpowiednimi badaniami bądź występowaniem specyficznych dla nich objawów.

Kryteria włączenia do programu obejmują nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu. W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Dla wykazania efektywności klinicznej immunoglobulin w ocenianych wskazaniach komparatorami są plazmafereza, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz rytuksymab.

## **Skuteczność kliniczna**

### Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 8 badań randomizowanych: 1 badanie porównujące efektywność kliniczną immunoglobulin stosowanych dożylnie z plazmaferezą w leczeniu CIDP, 2 badania porównawcze z glikokortykosteroidami oraz 5 badań porównawczych z placebo. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, technologię alternatywą dla IVIg w leczeniu przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej stanowią plazmafereza i leki glikokortykosteroidowe. Z związku z tym, do niniejszej analizy włączono badania RCT oceniające skuteczność IVIg względem plazmaferezy, prednizolonu oraz metyloprednizolonu.

W randomizowanym, otwartym badaniu oceniano skuteczność IVIg względem plazmaferezy u dorosłych pacjentów z postępującą lub nawracającą CIDP. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena efektu leczenia na podstawie zmiany stopnia niepełnosprawności (według skal: NDS i NDS-W). Wyniki terapii po 6 tyg. okresie obserwacji nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. W obu grupach odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą zarówno w skali NDS w grupie IVIg i PE ( $p < 0,001$ ) oraz w skali NDS-W ( $p < 0,001$ ). Nie odnotowano istotnych różnic między dla drugorzędowych punktów końcowych.



W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z prednizolonem u pacjentów z CIPD. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych, a pacjenci otrzymywali prednizolon w dawce 60 mg/d zmniejszanej do 10 mg/d w ciągu 6 tygodni lub immunoglobuliny podawane dożylnie w dawce 2 g/kg mc. w ciągu 1–2 dni. W badaniu obejmującym 32 pacjentów (24 pacjentów ukończyło obie fazy leczenia), pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności według skali INCAT. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 tyg., nie odnotowano wystąpienia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniu obejmującym 46 pacjentów, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności terapii lub nietolerancji leku. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, ryzyko przerwania leczenia po 15 dniach, 2 i 6 miesiącach z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku było istotnie statystycznie wyższe w grupie MPRED niż w grupie IVIg. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między stosowanymi interwencjami w ocenie wskaźnika czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa ( $p < 0,0001$ ) na korzyść IVIg. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych, jednak obserwuje się pozytywny trend na korzyść IVIg.

#### Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Do przeglądu systematycznego włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z placebo. Dawkowanie IVIg zawierało się w przedziale 0,4 - 2,5 g/kg m.c./miesiąc. Analiza objęła łącznie 90 pacjentów. Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe były zróżnicowane i obejmowały: zmianę siły mięśni, maksymalną siłę uścisku ręki, stopień niesprawności kończyn górnych, odpowiedź na leczenie. Oceniano również zmianę nasilenia objawów/ogólnej sprawności, konieczność wcześniejszej zmiany leczenia, zmianę w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, parametry elektrofizjologiczne, miano przeciwciał anti-GM1 oraz profil bezpieczeństwa. Z uwagi na znaczne różnice w zakresie populacji uwzględnionej w badaniach, metodyce badań, różnic w okresach obserwacji i ocenianych punktach końcowych, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników.

Istotną przewagę stosowania IVIg nad placebo wykazano dla: zmiany stopnia niepełnosprawności (w 1 na 4 badania), pogorszenia sprawności według skal GNDS i ODSS (1/1), średniej zmiany sprawności (2/2), poprawy siły mięśni (3/5), pogorszeniu siły uścisku (1/1) oraz sprawności i siły mięśni (1/1), średniej zmiany siły mięśni (1/2) oraz średniej procentowej zmiany siły mięśni (1/2).

#### Miastenia

Do przeglądu systematycznego włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z plazmaferezą (1 badanie), placebo (2 badania) oraz jedno badanie porównujące różne dawki IVIg (1 badanie). Raportowane badania różniły się w odniesieniu do schematu podawania leku, jednak skumulowana dawka IVIg przyjęta przez pacjentów wyniosła 2 g/kg m.c. Tylko w 1 badaniu, pacjenci przyjęli dodatkową infuzję IVIg po 22 dniach od rozpoczęcia badania.

Analiza objęła łącznie 252 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił od 20 do 80 lat, a średni czas od rozpoznania miastenii mieścił się w przedziale od 0 do 25,5 lat. Stopień niepełnosprawności pacjentów przed rozpoczęciem badania raportowano we wszystkich pracach, przy czym stosowano różne skale.

Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę stanu klinicznego w oparciu o zmianę wyniku: skali QMG (2 badania), QMGS (1 badanie) i MMS (1 badanie), w odniesieniu do wartości wyjściowych. Badania różniły się okresem obserwacji. Z uwagi na znaczne

różnice w zakresie populacji uwzględnionej w badaniach, metodyce badań, różnic w okresach obserwacji i ocenianych punktach końcowych, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników.

Badanie przeprowadzone w układzie naprzemiennym na grupie 15 pacjentów, nie wykazało istotnych statystycznie różnic dla wszystkich ocenianych parametrów pomiędzy grupami IVIg i placebo. Wyniki fazy otwartej tego badania wskazują na pozytywny trend odnoszący się do skuteczności IVIg u pacjentów z miastenią.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w układzie równoległym, wykazano istotną statystycznie korzyść stosowania IVIg (n=24) nad placebo (n=27) dla odsetka pacjentów z poprawą (skala QMS) w 14 dniu obserwacji oraz odsetka pacjentów w stanie nie pogorszonym. Analiza wyników w podgrupach uwzględniających stan pacjentów wykazała IS przewagę terapii IVIg nad placebo w grupie pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu (QMG > 10,5).

Wyniki badania raportującego porównanie dwóch różnych dawek IVIg (1 vs 2 g/kg/m.c.) wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wyższej dawki IVIg podanej w ciągu jednego dnia u pacjentów z zaostrzeniem miastenii. Zaobserwowano nieznaczny trend w stronę przewagi dawki 2 g/kg/m.c. (skala MMS).

#### Zespoły paranowotworowe - Zespół Eatona-Lamberta

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z placebo. W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów z diagnozą zespołu Eatona-Lamberta. Pacjenci przyjmowali IVIg w dawce 1 g/kg m.c. przez 2 kolejne dni. Raportowane w badaniu punkty końcowe obejmowały zmianę siły mięśni oddechowych i opuszkowych oraz mięśni kończyn; pojemność życiową płuc, czas wypicia płynu oraz pomiary bio- i fizykochemiczne (stężenie immunoglobulin w osoczu, miano przeciwciał kanału sodowego, amplitudę złożonego potencjału czynnościowego).

Wyniki badania wykazały istotną statystycznie przewagę terapii IVIg względem placebo w odniesieniu do zmiany siły mięśni kończyn, pojemności życiowej płuc, czasu picia oraz miana przeciwciał dla 8 tygodniowego okresu obserwacji.

#### Miopatie zapalne

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z placebo w terapii opornego na leczenie zapalenia skórno-mięśniowego. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w układzie naprzemiennym (Dalakas 1993), uczestniczyło 15 pacjentów z diagnozą opornego na terapię zapalenia skórno-mięśniowego (łac. *dermatomyositis*). Pacjenci przyjmowali IVIg w dawce 2 g/kg m.c./miesiąc przez kolejne 3 miesiące. Średni wiek chorych wyniósł 36 lat (zakres: 18–55). Pacjenci charakteryzowali się postępującym osłabieniem mięśni, pogarszającą się możliwością wykonywania czynności dnia codziennego oraz wysypką. Średni czas trwania choroby wyniósł ~4 lata. Okres obserwacji wyniósł 3 miesiące.

Skuteczność terapii oceniano w oparciu o: skalę objawów neuromięśniowych (skala ADL), skalę siły mięśni (zmodyfikowana skala MRC), ocenę wizualną (zdjęcia przed i po terapii) oraz ocenę histologiczną.

Spośród 12 pacjentów poddanych terapii immunoglobulinami, u 9 stwierdzono istotną poprawę stanu zdrowia. Dwóch pacjentów uzyskało lekką poprawę, a stan jednego się nie zmienił.

Spośród 11 pacjentów przyjmujących placebo, u 3 zaobserwowano lekką poprawę, u 3 kolejnych brak zmian, natomiast u 5 pozostałych pogorszenie stanu zdrowia.

Zauważalną poprawę stanu pacjentów stwierdzono po 15 dniach od pierwszej infuzji immunoglobulin. Kolejne infuzje (druga i trzecia) potwierdziły pozytywny wpływ terapii IVIg.

U 8 pacjentów stwierdzono ustąpienie aktywnej, sinej wysypki lub przewlekłych, łuszczących wykwitów na skórze kostek, które poprzedzało lub zbiegło się z poprawą siły mięśni.

#### Zespół Guillain-Barré

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej i opinii ekspertów, według których plazmafereza stanowi technologię alternatywną dla IVIg w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, oraz stanowi refundowany komparator, w analizie klinicznej ograniczono się do włączenia pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką (IVIg) z plazmaferezą (PE). Do analizy włączono następujące publikacje: Bril 1996, El-Bayoumi 2011, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992.

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (Bril 1996), brak możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m (van der Meche 1992). Do badania El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji.

W badaniu El-Bayoumi 2011 u populację docelową stanowiły dzieci (wiek około 8,5 lat). Średnia wieku chorych w pozostałych badaniach wynosi ok. 50 lat (Bril 1996, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992) wynosiła 48,7 roku w grupie IVIg oraz 49,6 roku w grupie PE. Badania zostały ocenione na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

W ocenie skuteczności stosowania IVIg względem plazmaferezy u pacjentów dorosłych nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odsetek pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o co najmniej 1 stopień po 4 tyg, zmiana stopnia niesprawności po 4 tyg. od randomizacji, czas niezbędny do odzyskania sprawności manualnej, czas do uzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas hospitalizacji oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót i fluktuacje choroby.

W porównaniu do plazmaferezy w populacji dzieci z GBS z koniecznością stosowania mechanicznej wentylacji (badanie El-Bayoumi 2011) odnotowano: brak istotnych różnic w częstości uzyskiwania pozytywnej odpowiedzi na leczenie, podobny czas trwania hospitalizacji, odpowiednio mediana IVIg 16,5 dnia vs PE 15,0 dnia (brak istotności statystycznej); zamiennie dłuższy czas trwania mechanicznej wentylacji w grupie IVIg, odpowiednio mediana 13 dni vs 11 dni,  $p = 0,037$ ; brak istotnych różnic w ilości raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem analizowanych terapii.

#### Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Do przeglądu systematycznego włączono 12 pierwotnych badań, w tym jedno kohortowe badanie obserwacyjne oraz 11 opisów przypadków, w których jako interwencję stosowano immunoglobuliny. Nie odnaleziono badań o większej wiarygodności.

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych można przypuszczać, że terapia z wykorzystaniem IVIg jest skuteczna, jednakże z uwagi na ich jakość wnioskowanie jest obciążone dużą niepewnością.

#### Choroba Devica

Publikacja Bakker 2004 stanowi opis dwóch przypadków pacjentów z chorobą Devica leczonych IVIg. Pierwszy opis dotyczy przypadku 42-letniej pacjentki z objawami choroby Devica od 23 lat. Częste ataki choroby nie odpowiadały na leczenie kortykosteroidami i azatiopryną. Terapię IVIg prowadzono u pacjentki od 5,5 roku. Nie zaobserwowano kolejnych nawrotów choroby. Zauważono również niewielką poprawę w postrzeganiu kolorów przez pacjentkę. Drugi opis dotyczy przypadku 58-letniej pacjentki z 3-letnią historią choroby Devica, u której nastąpiło 5 ataków choroby w okresie ostatnich 16-miesięcy. W ciągu jednego roku podawania IVIg u pacjentki nie zaobserwowano żadnego

kolejnego ataku choroby. W obu przypadkach immunoglobulina podawana była w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni w miesiącu.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Raportowane w badaniach działania niepożądane były zgodne z ChPL i obejmowały: ból głowy o różnym nasileniu, gorączkę, wysypkę, nudności, wymioty. U części pacjentów, silny ból głowy był przyczyną przerwania terapii IVIg.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych przy zastosowaniu IVIg raportowano w badaniu Diener 2001 (dla wskazania GBS). Odnotowano wystąpienie: arytmii, tachykardii, dreszczy, wzrostu temperatury, skróconego oddechu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Gammagard S/D i ChPL Kiovig podczas stosowania normalnej ludzkiej immunoglobuliny do podawania dożylnego sporadycznie mogą wystąpić takie objawy uboczne jak: dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców (krzyża).

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Na stronie FDA zamieszczono ogólne ostrzeżenie mówiące o tym, że w związku z zagrożeniem zakrzepicą, zalecana jest ostrożność w stosowaniu preparatów zawierających ludzką Ig.

FDA informowało także, że w związku ze stosowaniem Kiovig i Gammagard S/D notowano zwiększoną liczbę epizodów reakcji alergicznych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) w ramach programu lekowego stosowanych w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego i wieloogniskowej neuropatii ruchowej.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów z uwagi na brak różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi interwencjami. Porównywane interwencje stanowią: immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) finansowana w ramach programu lekowego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) stosowana w ramach leczenia szpitalnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, które są tożsame. Horyzont czasowy analizy obejmuje czas leczenia pacjentów z GBS od rozpoznania choroby do zakończenia jednego cyklu terapii, czyli około jednego miesiąca. Dla wskazania MMN analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Wyniki zaprezentowano oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i oraz skumulowane wyniki dla pierwszych dwóch lat terapii. Wyróżniono także koszt leczenia pacjenta w drugim roku terapii. Zastosowano dyskontowanie kosztów równe 5% w przypadku obliczeń dla wskazania MMN. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig/PE, koszty monitorowania terapii Ig/PE.

Ponieważ analiza wnioskodawcy dotyczyła jedynie części wskazań, które obejmuje uzgodniony program lekowy, Agencja przeprowadziła własne analizy dla wszystkich wskazań, przy czym wyniki dotyczące GBS i MMN były zgodne z wynikami wnioskodawcy, wobec czego poniżej przedstawiono tylko wyniki oszacowań Agencji.

#### *Analiza Agencji*

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy z obu perspektyw, tj. z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników są tożsame, ze względu na charakter wnioskowanego finansowania ocenianych interwencji (brak dopłat pacjenta). Głównym komparatorem dla immunoglobulin finansowanych w ramach programu lekowego są immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego. Dodatkowo dla wskazań, w których stosuje się również plazmaferezę, wykonano obliczenia dla porównania z plazmaferezą (PE) finansowaną w ramach leczenia szpitalnego. Horyzont czasowy ustalano indywidualnie dla każdego wskazania, zazwyczaj obejmował on jeden cykl leczenia i był krótszy od 1 roku. W przypadku rozpoznania MMN zastosowano dłuższy horyzont czasowy analizy ze względu na zmiany w dawkowaniu leku. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig (program lekowy)/ PE (leczenie szpitalne), koszty monitorowania terapii Ig/PE.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch opcji. W opcji 1 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się na podstawie wykonania podstawowych badań lekarskich rozliczanych w ramach AOS (procedura 5.30.00.0000023). Analogiczne założenie przyjęto dla kwalifikacji pacjentów do wykonania zabiegu plazmaferezy. W opcji 2 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się w ramach lecznictwa szpitalnego w ramach grupy JGP A30.

#### IVIg (program lekowy) vs IVIg (leczenie szpitalne)

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem IVIg w ramach leczenia szpitalnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu immunoglobulin.

W przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc) oszczędności sięgają od około 12,6 tys. zł do 16,6 tys. zł przy uwzględnieniu leku Gammagard S/D oraz od około 16,3 tys. zł do 20,2 tys. zł przy uwzględnieniu leku Kiovig.

W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają w pierwszym roku finansowania od około 89,5 tys. zł do 129,5 tys. zł przy uwzględnieniu leku Kiovig oraz od około 98,5 tys. zł do 102,4 tys. zł przy uwzględnieniu leku Gammagard S/D. Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej.

#### IVIg (program lekowy) vs plazmafereza (leczenie szpitalne)

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem plazmaferezy w ramach leczenia szpitalnego w przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc) wynoszącym od około 6,9 tys. zł do 14 tys. zł przy uwzględnieniu leku Kiovig oraz od około 10,5 tys. zł do 14,4 tys. zł przy uwzględnieniu leku Gammagard S/D.

Niezależnie od porównania i opcji analizy, największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące następujących parametrów: masa ciała pacjenta; dawkowanie Ig; liczba cykli terapii inicjującej (MMN); przerywanie terapii Ig (MMN). W żadnym wariantcie obliczeń zmiany parametrów nie wpłynęły na zmianę wnioskowania.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji, tj. brakiem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości ocenianej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem, przedstawiono obliczenia progowych cen zbytu netto leków, przy których różnica w kosztach terapii jest równa zero.

Dla porównania IVIg (program lekowy) vs IVIg (leczenie szpitalne) we wskazaniach: GBS, CIDP, MG, LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym cena progowa 1g immunoglobuliny finansowanej w ramach programu lekowego wynosi 279,19 zł w opcji 1 obliczeń analizy ekonomicznej (AE) i 303,02 zł w opcji 2 obliczeń AE (niezależnie od producenta; perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatników są sobie równe).

Dla porównania IVIg (program lekowy) vs PE (leczenie szpitalne) we wskazaniach: GBS, CIDP, MG cena progowa 1g immunoglobuliny finansowanej w ramach programu lekowego wynosi 115,62 zł w opcji 1 obliczeń AE i 139,46 zł w opcji 2 obliczeń AE (niezależnie od producenta; perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatników są sobie równe).

Dla porównania IVIg (program lekowy) vs IVIg (leczenie szpitalne) we wskazaniu MMN cena progowa 1g immunoglobuliny finansowanej w ramach programu lekowego wynosi 272,12 zł w opcji 1 obliczeń AE i 274,90 zł w opcji 2 obliczeń AE w pierwszym roku terapii oraz 274,22 zł (dla obu opcji) w kolejnych latach terapii (niezależnie od producenta; perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatników są sobie równe).

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin (Ig) podawanych w formie dożylniej (produkty lecznicze: Kiovig i Gammagard S/D, IVIg) u pacjentów z GBS i MMN.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, które są tożsame.

W analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują terapię immunomodulującą z wykorzystaniem plazmaferezy lub dożylnych wlewów immunoglobulin. Wnioskodawca uwzględnił te same kategorie kosztów co w analizie ekonomicznej.

Ponieważ analiza wnioskodawcy dotyczyła jedynie części wskazań, które obejmuje uzgodniony program lekowy, Agencja przeprowadziła własne analizy dla wszystkich wskazań, przy czym wyniki dotyczące GBS i MMN były zgodne z wynikami wnioskodawcy, wobec czego poniżej przedstawiono tylko wyniki oszacowań Agencji.

*Analiza Agencji*

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej, przy czym są one tożsame z uwagi na charakter finansowania immunoglobulin. Uwzględnione kategorie kosztów są identyczne z tymi przyjętymi do analizy ekonomicznej.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne) i liczba pacjentów rocznie wyniesie 1230 osób.

Wariant maksymalny i minimalny niniejszej analizy został przygotowany w oparciu o różną wielkość populacji potencjalnie leczonej immunoglobulinami.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały około 19 mln zł (8–32 mln zł) rocznie.

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

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

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

Analiza problemu decyzyjnego wykazała, iż w zależności od źródła, przewlekła zapalna polineuropatia ruchowa jest klasyfikowana pod różnymi kodami ICD-10 (G61.8, G62.8).

Z uwagi na wyniki badań wskazujące na nieskuteczność terapii immunoglobulinami u części pacjentów, Agencja proponuje rozważyć kryterium nieskuteczności terapii, jako kryterium zakończenia udziału w programie.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego opracowania wtórne oceniające skuteczność immunoglobulin w terapii chorób neurologicznych, poza wskazaniami uwzględnionymi w analizowanym programie lekowym, oceniały również: zespół sztywności uogólnionej (ang. *Stiff-Person Syndrome*), wtętowe zapalenie mięśni (ang. *inclusion body myositis*) oraz neuropatię demielinizacyjną związaną z paraproteinemią IgM (ang. *IgM Paraproteinemic Demyelinating Neuropathy*).

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych dla wskazań objętych uzgodnionym programem lekowym, w tym polskie Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011), a także dokumenty wydane przez: American Society for Apheresis (ASFA 2013), American Academy of Neurology (AAN 2012), European Federation of Neurological Sciences / Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS 2010), European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010 i 2008), American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009), IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007), National Technical Working Group on Blood and Blood Products and Canadian Blood Services (NTWG/CBS 2005), Association of British Neurologist (ABN 2005).

Wszystkie rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania IVIg w wyżej wymienionych wskazaniach. Niektóre z wytycznych ograniczają stosowanie IVIg do konkretnej linii leczenia.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych we wskazaniach CIDP i GBS.

Francuska agencja Haute Autorité de Santé (HAS) wydała w październiku 2013 roku pozytywną rekomendację dla zastosowania leku Privigen w leczeniu CIDP oraz zespołu Guillain-Barre, przyjmując 65% stopę refundacji (HAS 2013).

Francuska agencja HAS wydała w roku 2006 pozytywną rekomendację dla zastosowania dożylnych preparatów immunoglobuliny ludzkiej w leczeniu m. in. Zespołu Guillaina-Barrégo (HAS 2006).

Kanadyjscy eksperci Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2009) dokonali oceny immunoglobulin w leczeniu CIDP, informując o istotnej korzyści wynikającej z zastosowania IVIG w analizowanej populacji, zaznaczając jednocześnie że leczenie jest kosztowne, choć wobec małej dostępności plazmaferez oraz niekorzystnych następstw długotrwałej sterydoterapii, terapia immunoglobulinami może stanowić atrakcyjną alternatywę.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę:

- Gammagard S/D jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. W Szwecji finansowanie leku jest ograniczone: decyzję o refundacji podejmuje się indywidualnie dla każdego pacjenta. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.
- Kiovig jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. W Czechach finansowanie leku jest ograniczone: produkt przepisać może jedynie lekarz o specjalizacji: hematolog, hematookolog, neurolog, alergolog, immunolog. W Szwajcarii finansowanie jest ograniczone poprzez sposób pokrycia kosztów leczenia z ubezpieczenia zdrowotnego. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Z rozpatrywanych produktów leczniczych finansowany jest tylko Kiovig w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Grecja, Litwa, Słowacja). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.08.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-21481-2/DJ/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 278/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425143) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Stanowiska Rady Przejrzystości nr 279/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425150) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Stanowiska Rady Przejrzystości nr 280/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425167) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Stanowiska Rady Przejrzystości nr 281/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425174) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Stanowiska Rady Przejrzystości nr 282/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425181) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Stanowiska Rady Przejrzystości nr 283/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990782208) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Stanowiska Rady Przejrzystości nr 284/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Gammagard S/D (EAN: 5909990756216) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2).



## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 278/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425143) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 279/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425150) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 280/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425167) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 281/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425174) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 282/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425181) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 283/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990782208) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
7. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 284/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Gammagard S/D (EAN: 5909990756216) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
8. Analiza weryfikacyjna AOTM-RK-4351-6/2014. Wniosek o objęcie refundacją leków Kiovig i Gammagard S/D we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.
9. Aneks do analiz weryfikacyjnych AOTM-RK-4351-5-19/2014. Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych.