



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Wniosek o objęcie refundacją leku IgVena
(immunoglobulina ludzka normalna),
we wskazaniu: leczenie przetoczeniami
immunoglobulin w chorobach neurologicznych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-8/2014

Data ukończenia: listopad, 2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ASFA - Amerykańskie Stowarzyszenie Plazmaferezy (American Society for Apheresis)

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

Bd - Brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CIDP - przewlekła zapalna poliradiokuloneuropatia demielinizacyjna

FDA- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

GKS - Glikokortykosteroidy

GBS – Zespół Guillain-Barre

IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym

EFNS - Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (European Federation of Neurological Societies)

EFNS/PNS - Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych/Towarzystwo Badania Nerwów Obwodowych (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD - Średnia różnica (Mean Difference)

MMN – Wielogniskowa neuropatia ruchowa

N - Liczebność grupy

n - Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

NS - wynik nieistotny statystycznie

PE – plazmafereza

PL - Program lekowy

PLC - Placebo

PNO – pierwotne niedobory odporności

PRED – prednizolon

RR - Ryzyko względne (Relative Risk)

SD - Odchylenie standardowe (Standard Deviation)

WMD – średnia ważona (ang. Weighted Mean Difference)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	9
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	9
2.5.2. Status rejestracyjny	10
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3. Ocena analizy klinicznej	11
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	11
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	11
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	11
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	11
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	12
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	12
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	12
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	13
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	14
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	18
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	20
3.3.2.1. GBS	20
3.3.2.2. CIDP	21
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	23
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	24
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	24
4. Ocena analizy ekonomicznej	26
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	26
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	26
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	28
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	30
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	30
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	33
5. Ocena analizy wpływu na budżet	33
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	36
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	36

5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	38
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	38
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	39
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	39
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	39
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	39
9.1. Rekomendacje kliniczne	39
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	39
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	39
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	40
11. Opinie ekspertów.....	40
12. Kluczowe informacje i wnioski	40
13. Źródła.....	47
14. Załączniki	47

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-4610-102(1)/DJ/14 (17.09.2014)

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

01.12.2014

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851;
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875;
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882.

Wnioskowane wskazanie: 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)”.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851 – 462,5 zł
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875 – 925 zł
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882 - 1850 zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Kedrion S.p.A.ul.

Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Kedrion S.p.A.ul.

Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Octapharma (IP) Limited – Gammanorm, Octagam,
2. Pharma Innovations Sp. z o.o. – Gamunex 10%
3. CSL Behring Sp.z o.o. - Privigen
4. Biotest Pharma GmbH – Intratect, Pentaglobin
5. Imed Poland Sp. z o.o. – Sandoglobulin P
6. Instituto Grifols S.A. – Flebogamma DIF
7. Baxter Polska – Kiovig, Gammagrad S/D

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Octapharma (IP) Limited – Gammanorm, Octagam,
 2. Pharma Innovations Sp. z o.o. – Gamunex 10%
 3. CSL Behring Sp.z o.o. –Privigen
 4. Biotest Pharma GmbH – Intratect, Pentaglobin
 5. Imed Poland Sp. z o.o. – Sandoglobulin P
 6. Instituto Grifols S.A. – Flebogamma DIF
 7. Baxter Polska – Kiovig, Gammagrad S/D
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2014 r., znak: MZ-PLA-4610-102(1)/DJ/14 (data wpływu do AOTM 18 września 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych:

- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851;
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875;
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882.

w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjny wraz z następującymi analizami:

- Analiza efektywności klinicznej obejmująca analizę problemu decyzyjnego: IgVena w Terapii chorób neurologicznych: zespół Guillain-Barre, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014
- Analiza minimalizacji kosztów (IgVena) w leczeniu zespołu Guillain-Barre i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej z uwzględnieniem opcjonalnych sposobów finansowania ze środków publicznych, Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014
- Analiza wpływu na budżet dotycząca immunoglobuliny (IgVena) w leczeniu zespołu Guillain-Barre i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014

Pismem z dnia 14 października 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-8(3)/KG/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leków IG względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 16 października 2014 r. znak: MZ-PLA-4610-555/MS/14 Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w ciągu 14 dni w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 1 września 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-5(9)/MAW/2014 (znak pisma w sprawie: AOTM-RK-4351-8(7)/KG/2014) Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie weryfikacyjnych danych dotyczących liczby osób oraz kosztów leczenia pacjentów z diagnozą chorób neurologicznych wymagających leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin.

Pismem z dnia 12 września 2014 r. znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0307/W/28159/ALA Prezes Narodowego Funduszu w odpowiedzi na pismo znak: AOTM-RK-4351-5(9)/MAW/2014, przekazał dane dotyczące świadczeń opieki zdrowotnej udzielonych pacjentom w latach 2011-2013 w wnioskowanych wskazaniach.

Pismem z dnia 31 października 2014 r. znak: MZ-PLA-4610-555(1)/MS/14 przekazał dokumentację przesłaną przez Wnioskodawcę w ramach uzupełnienia procedowanego wniosku. Wnioskodawca nie przekazał uzupełnień, o które wnosił Minister Zdrowia w piśmie MZ-PLA-4610-555(1)/MS/14, w związku z niespełnieniem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), a tym samym nie wykonał wskazanych przez Ministra Zdrowia czynności: „Analizy (problemu decyzyjnego, kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet) powinny być uzupełnione tak, by uwzględniały również ww. wskazania (które są wskazaniami pozarejestrycyjnymi).” (tj. wskazania: iastenia (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). Zamiast tego wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, wskazując, że „Złożone przez Kedrion S.p.A wnioski obejmowały swym zakresem wyłącznie zarejestrowane wskazania preparatu IgVena, w pełnej zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego, tj. leczenia zespołu Guillain-Barre oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Załączone przez stronę do wniosków analizy odnosiły się do w/w wskazań rejestrycyjnych”. Podano również,

że „Strona wskazuje, iż podczas kontaktowania się przedstawicieli strony z organem oraz AOTM w sprawie zakresu przedmiotowego załączanych do wniosku IgVena analiz – strona otrzymywała informację potwierdzającą, iż zakres załączanych do wniosków analiz powinien uwzględniać zakres wskazań rejestracyjnych preparatu, o które strona wносиła w składanych wnioskach. Do tych wskazań tak organu, jak i AOTM, znajdujących swoje potwierdzenie w obecnym stanie prawnym, strona się zastosowała i złożyła wnioski wsparte analizami obejmującymi swym zakresem zarejestrowane wskazania preparatu IgVena”.

W związku z faktem, iż zakres analiz wnioskodawcy nie odpowiadał zakresowi uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego, oraz oczekiwaniami Ministra Zdrowia Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w ramach Aneksu do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych nr AOTM-RK-4351-8(10) – niniejsza analiza weryfikacyjna powinna być czytana łącznie z tym Aneksem.

Zwrócono się także o opinie do 5 ekspertów klinicznych, z których odpowiedzi udzieliło 3 ekspertów.

Ponadto w tytule uzgodnionego programu lekowego wymienione są kody ICD-10, do których odnosi się program (G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2), natomiast kryteria kwalifikacji do programu odnoszą się do rozpoznań klinicznych: zespołu Guillain-Barré, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), 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. Należy podkreślić, że zgodnie z metodologią HTA przeglądy systematyczne dowodów naukowych opierają się na rozpoznaniach klinicznych a nie na kodach ICD-10. Przyporządkowanie rozpoznań klinicznych kodom ICD-10 nie jest oczywiste. Analizując możliwe przyporządkowania kodów ICD-10 kryteriom kwalifikacji do programu natrafiono w piśmiennictwie (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, OrphaNet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2932, dostęp 19.08.2014; Application of the International Classification of Diseases to Neurology (ICD-NA), WHO, <http://goo.gl/kqmgK5>, dostęp 19.08.2014) na informacje, że bywają uznawane za przynależne do kodu G61.8, wobec czego w piśmie nr AOTM-RK-4351-4(5)/KG/2014 przedstawiono MZ propozycję dołączenia w tytule programu kodu G61.8. Minister Zdrowia odniósł się pozytywnie do wprowadzenia takiej poprawki.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa:

- 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)”;
- Rekomendacja nr 223/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml; 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)”;
- Rekomendacja nr 224/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412; 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)”;

- Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leków: Kiovig (stanowiska nr: 278/2014, 279/2014, 280/2014, 281/2014, 282/2014, 283/2014), Gammagard S/D (stanowisko nr. 284/2014), Privigen (285/2014, 286/2014, 287/2014, 288/2014, 289/2014) oraz Sandoglobulin P (stanowisko nr 290/2014). 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);
- Rekomendacja nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego;
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego;
- Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, Gammagard S/D, Subcuvia w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”;
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig/ Gaammagard S/D/ Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych;
- Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa dla komparatorów:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL,
- Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus i prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.

2.4. Problem zdrowotny

W ramach opisu problemu zdrowotnego wnioskodawca odniósł się do kryteriów klinicznych kwalifikacji do ocenianego programu zdrowotnego dla wskazań: zespół Guillain-Barre (GBS) i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP).

Pełny opis problemu zdrowotnego patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (Zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Problem zdrowotny.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851;
-------------------------------------	---

Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych

droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875; - IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882.
Substancja czynna	Immunoglobulin a ludzka normalna
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo że obejmuje działanie immunomodulujące.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 11.05.2007 (data wydania pierwszego pozwolenia), 19.10.2010 (data przedłużenia pozwolenia) 2. 11.05.2007
Zarejestrowane wskazania	Zespół Guillaina-Barré Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym (patrz 2.5.3)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zespół Guillaina-Barrégo 0,4 g/kg/dobę przez okres nie krótszy niż 5 dni. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) - dawka początkowa: 2 g/kg podane w ciągu 4 dni, przy czym zaleca się stosować dawkę początkową co 3–4 tyg. aż do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego; - dawka podtrzymująca: wg ustaleń lekarza prowadzącego po dostosowaniu do potrzeb pacjenta, powinno dążyć się do uzyskania jak najmniejszej dawki leczniczej. Ig VENA należy podawać we wlewie dożylnym z początkową prędkością wynoszącą 0,46-0,92 ml/kg/godz przez 20–30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać do 1,85 ml/kg/godz.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0–18 lat): - zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem 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 reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową, - hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, - wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia. 2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): - pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, - choroba Kawasaki,
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851 – 462,5 zł - IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875 – 925 zł - IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882 – 1850 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa - 1066.0, Immunoglobulinum humanum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy. Nie zaproponowano.

Opis proponowanego programu lekowego

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazania zarejestrowane dla produktu IgVena: zespół Guillain-Barré (GBS) i przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), jak i pozarejestracyjne: wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), miastenia (MG), zespoły paranotworowe: 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.

Szczegóły patrz: opis programu lekowego oraz aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Opis proponowanego programu lekowego.

3. Ocena analizy klinicznej

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań: GBS i CIDP.

W związku z tym, że dołączony do wniosku i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy szerszego zestawu wskazań, zdecydowano o wykonaniu niezależnej analizy klinicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu (załącznik 1). Niniejsza ocena analizy klinicznej wnioskodawcy powinna być czytana łącznie z odpowiednimi danymi z aneksu.

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy, w oparciu o aktualne wytyczne postępowania klinicznego oraz status finansowania ze środków publicznych, jako komparator dla immunoglobulin w leczeniu GBS wskazano plazmaferezę, natomiast w leczeniu CIDP plazmaferezę oraz glikokortykosteroidy.

Z uwagi na potencjalnie ograniczoną liczbę publikacji, w strategii wyszukiwania w analizach wnioskodawcy nie wprowadzono ograniczeń odnośnie komparatora. Agencja uznaje wybór takich kryteriów włączenia publikacji do przeglądu, jako za zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy 2 wskazań: zespół Guillain-Barré oraz CIDP. W związku z tym, że dołączony do wniosku i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy szerszego zestawu

wskazań zdecydowano o wykonaniu niezależnej analizy klinicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny.

Wyniki wnioskodawcy

GBS

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono i oceniono 142 artykuły i abstrakty (po eliminacji duplikatów). Ostatecznie do analizy włączono jedno badanie wtórne o charakterze przeglądu systematycznego: Hughes 2012.

CIDP

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu opracowań wtórnych odnaleziono i oceniono 111 artykułów i abstraktów (po eliminacji duplikatów). Ostatecznie do analizy włączono jedno badanie wtórne o charakterze przeglądu systematycznego: Eftimov 2013.

Wyszukiwania przeprowadzone w Agencji pozwoliły odnaleźć dodatkowe przeglądy systematyczne dotyczących wskazań CIDP i GBS, a także odnoszące się do stosowania immunoglobulin w pozostałych wskazaniach zgodnych z załączonym programem lekowym (szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań: zespół Guillain-Barré oraz przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP).

W związku z tym, że dołączony do wniosku i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy szerszego zestawu wskazań zdecydowano o wykonaniu niezależnej analizy klinicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny.

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przegląd doniesień naukowych wnioskodawcy został przeprowadzony dwuetapowo.

W pierwszym etapie przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji naukowej w celu odnalezienia opracowań wtórnych. Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- Cochrane Library (Cochrane reviews and protocols),
- stronę internetową CRD.

W drugim etapie, w celu odnalezienia najnowszych badań pierwotnych potencjalnie nieuwjętych w zakwalifikowanych opracowaniach wtórnych, dokonano przeszukania uzupełniającego, korzystając ze strategii przedstawionych w zakwalifikowanych dotychczas pracach. Datę wyszukiwania uzupełniającego zawężono, tj. poszukiwano tylko publikacji zindeksowanych w bazach po dacie ostatniego przeszukania przez autorów odnalezionych przeglądów systematycznych. Przeszukano:

- Medline (przez Ovid),
 - Embase (przez Ovid),
 - Cochrane Library (CENTRAL),
- rejstry badań klinicznych (ICTRP, CCT).

W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę publikacji. Dodatkowo w ramach przeglądu wnioskodawcy, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Data ostatniego pełnego przeszukania wykonanego przez wnioskodawcę to 21 maja 2014 r.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 1 września 2014 r., patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Strategia wyszukiwania.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. Guillain-Barré syndrome) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, bez ograniczeń wiekowych	Badania, w których analiza wyników objęła <10 pacjentów	Zgodnie z załączonym i uzgodnionym przez wnioskodawcę programem lekowym, populację pacjentów stanowią chorzy z: zespołem Guillain-Barré, Przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, Miastenią, Wieloogniskową neuropatią zapalną (MMN), Zespołami paranowotworowymi, Miopatiami zapalnymi, Chorobą Devica (NMO), Zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.
Interwencja	Ludzka dożylna immunoglobulina		Brak uwag
Komparatory	GBS: Plazmafereza lecznicza CIDP: Plazmafereza lecznicza, glikokortykosteroidy	nd	Brak uwag
Punkty końcowe	GBS - Ocena stopnia niesprawności (skala Hughesa lub zbliżona): - Czas do osiągnięcia określonego stopnia sprawności, - Nawrót choroby, - Zgon, - Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), - - Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) CIDP - Ocena stopnia niesprawności (skala mRS lub zbliżona): - Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), - Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)	nd	Brak uwag
Typ badań	Etap I - Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim;	- Przeglądy niespełniające kryteriów systematyczności wg Cooka	Brak uwag
	Etap II - Randomizowane lub kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez opublikowane w postaci pełnych tekstów, lub wiarygodnych raportów. Dodatkowo uwzględniano badania kliniczne, które zostały przetłumaczone na język angielski w ramach przeglądu systematycznego dla immunoglobulin w podaniu dożylnym stosowanych w leczeniu GBS, opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012).	- Opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego)	Brak uwag

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączone zostały opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające

przynajmniej jeden z wymienionych w powyższej tabeli punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

W efekcie pierwszego etapu wyszukiwania wnioskodawcy (przeгляд opracowań wtórnych) do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne Cochrane: Hughes 2012 (pacjenci z GBS) oraz Eftimov 2013 (pacjenci z CIDP), których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IVIg w porównaniu z innymi formami terapii. W drugim etapie wyszukiwania, dla wskazania GBS zidentyfikowano jedno badanie kliniczne w języku chińskim, które potencjalnie mogło spełniać kryteria włączenia do analizy. Zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy, pełny tekst, mimo podjętej próby kontaktu z autorami pracy, nie był dostępny. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzupełniającego dla wskazania CIDP nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych. W związku z powyższym, wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu wyników analizy klinicznej w oparciu o wyniki opracowań wtórnych, przeglądów systematycznych: Hughes 2012 (pacjenci z GBS) oraz Eftimov 2013 (pacjenci z CIDP).

Szczegółowe kryteria włączenia przeglądu Hughes 2012 oraz Eftimov 2013 dopuszczały kwalifikowanie badań randomizowanych i pseudorandomizowanych. Przeszukano bazy Medline, Embase oraz CENTRAL (Hughes 2012: 15.08.2011, Eftimov 2013: 12.2012), podjęto także próby kontaktów z autorami prac, w celu uzyskania danych nieopublikowanych w celu odnalezienia badań oceniających IVIg w porównaniu z PLC, PE, GKS lub innymi terapiami immunomodulującymi. Kwalifikowano badania, prowadzone zarówno w populacji dorosłych, jak i wśród dzieci. Warunkiem włączenia do analizy było sprecyzowanie kryteriów diagnostycznych GBS (Hughes 2012) lub CIDP (Eftimov 2013) zastosowanych w poszczególnych badaniach.

Ostatecznie do przeglądu Hughes 2012 (GBS) włączono 12 publikacji, w tym 7, w których porównywano IVIg z PE; do przeglądu Eftimov 2013 (CIDP) 8 prac, w tym jedną, porównującą IVIg z PE oraz jedną dla porównania IVIg z prednizolonem (doustne GKS).

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przedstawiona w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych Cochrane: Hughes 2012 (pacjenci z GBS) oraz Eftimov 2013 (pacjenci z CIDP).

GBS

Zespół Guillan-Barré

Do przeglądu systematycznego Hughes 2012 włączono 7 badań pierwotnych porównujących IVIg z PE w populacji chorych z GBS: Bril 1996; Diener 2001; El-Bayoumi 2011; Nomura 2001; Hughes (PSGBS) 1997; van der Meche 1992; Wang 2001.

Wyniki wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję są zgodne z wynikami przeglądu Hughes 2012. Niemniej jednak, ze względu na fakt, iż publikacje źródłowe Nomura 2001 i Wang 2001 odnaleziono zostały jedynie w języku japońskim i chińskim, nie zostały uwzględnione w szczegółowej analizie. Wyniki przeglądu Hughes 2012 zostały przedstawione również w aneksie przygotowanym przez Agencję (szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne).

Wszystkie zakwalifikowane badania pierwotne przeprowadzono metodą otwartej próby, bez zaślepienia. Łącznie w badaniach uczestniczyło 623 pacjentów. W większości prac kryteria włączenia zakładały udział, zarówno osób dorosłych, jak i dzieci o stopniu niesprawności ≥ 2 w skali w Hughesa.

We włączonych badaniach oceniano następujące punkty końcowe: tj. zmianę stopnia niesprawności w skali Hughesa w 4 tyg. terapii (I-rzędowy pkt końcowy), a także odsetek pacjentów osiągających ≥ 1 pkt poprawy w 4 tyg. terapii, czas jaki upłynął od randomizacji do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas jaki upłynął od randomizacji do zaprzestania mechanicznej wentylacji, zgony, nawroty i fluktuacje w przebiegu choroby, działania niepożądane.

Szczegóły przedstawia poniższe tabela.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – GBS.

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
El-Bayoumi 2011; <u>Źródło finansowania:</u> Mansoura University Children Hospital	Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin w dawce 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Dzieci z GBS; 2) pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji; 3) osłabienie mięśni	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> czas trwania mechanicznej wentylacji. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u>

Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Randomizowane, jednośrodkowe, otwarte, przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z PE u dzieci z GBS wymagających mechanicznej wentylacji. Ocena w skali JADAD= 3 pkt	Schemat leczenia w grupie PE: 1 zabieg przez 5 kolejnych dni Liczba pacjentów: - IVIg: 20 - PE: 21 Okres obserwacji: bd.	trwające ≤14 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) osłabienie mięśni trwające >14 dni przed koniecznością zastosowania mechanicznej wentylacji; 2) przyjęcie IVIg lub PE przed rekrutacją do badania.	czas trwania hospitalizacji; ocena zdolności do samodzielnego poruszania się 4 tygodnie po wypisie ze szpitala, działania niepożądane
Diener 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia & Upjohn Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE i immunoadsorbpcją u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD=3 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: Gammonativ w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni Schemat leczenia w grupie PE: 200–250 ml/kg w 5 kursach w ciągu 14 dni Liczba pacjentów: - IVIg: 25 - PE: 26 Okres obserwacji: 12 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) ostry, poważny lub umiarkowany GBS; 2) objawy trwające <14 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> poprawa w skali niesprawności o ≥1 punkt 28 dni po randomizacji <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> poprawa w skali sprawności o ≥1 punkt 6 i 12 miesięcy po randomizacji, czas od wystąpienia objawów i czas od randomizacji do poprawy o 1 punkt w skali sprawności, czas trwania mechanicznej wentylacji, czas hospitalizacji i rehabilitacji, występowanie działań niepożądanych
Nomura 2001* <u>Źródło finansowania:</u> badanie wsparte finansowo przez firmę farmaceutyczną Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE Ocena w skali JADAD=2 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: Teijin brand w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni Schemat leczenia w grupie PE: 200–250 ml/kg w 7 kursach w ciągu 4 tygodni Liczba pacjentów: - IVIg: 27 - PE: 26 Okres obserwacji: 3 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> b.d. <u>Kryteria wyłączenia:</u> b.d.	<u>Analizowane punkty końcowe:</u> - zmiana wyniku w skali niesprawności - poprawa o ≥1 stopień w skali niesprawności - czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności - czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności - zgony - nawrót choroby - AE związane z leczeniem - przedterminowe zakończenie terapii
Wang 2001* Randomizowane, jednośrodkowe otwarte, w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE oraz GKS u pacjentów pediatrycznych z GBS Ocena w skali JADAD=1 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: IVIg w dawce 0,2–0,3 g/kg przez 5–6 kolejnych dni 4–5 mg GKS przez 5–6 dni z możliwością dalszego kontynuowania Schemat leczenia w grupie PE: wymiana 500–1500 ml osocza w ciągu 5–10 dni oraz 5 mg GKS przez 5 dni z możliwością dalszego kontynuowania Liczba pacjentów: - IVIg: 20 - PE: 18 Okres obserwacji: bd	<u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci z ZGB (kryteriów diagnostycznych nie sprecyzowano) <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	- czas do rozpoczęcia rekonwalescencji, - czas do częściowej poprawy zdrowia lub wzrost siły mięśniowej o 1pkt, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ze strony nerwów czaszkowych i oddechowych i poprawa siły mięśniowej ≥ 2 pkt
Hughes 1997 (PSGBS) <u>Źródło finansowania:</u> Sandoz Pharmaceuticals Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE oraz terapię złożoną z PE i IVIg w porównaniu z monoterapią u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD= 2pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin 0,4 g/kg/dzień przez 5 dni, począwszy od dnia randomizacji (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii) Schemat leczenia w grupie PE: 5 kursów po 50 ml/kg w ciągu 8-13 dni od randomizacji (stosowano 1 dodatkowy kurs do osiągnięcia 250 ml/kg, jeśli wcześniejszy kurs był nieodpowiedni; w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Poważny GBS (brak możliwości samodzielnego poruszania się) zdiagnozowany przez wykwalifikowanego neurologa na podstawie kryteriów diagnostycznych klinicznych oraz płynu mózgowo-rdzeniowego, 2) pojawienie się objawów w ciągu 2 tygodni przed badaniem; 3) wiek >16 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Nietypowe formy GBS; 2) inna ciężka, występująca wcześniej choroba; 3) przeciwwskazania do	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> średnia zmiana niesprawności w ciągu 4 tyg. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas od randomizacji do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do permanentnego zaprzestania mechanicznej wentylacji, zmiana stopnia niepełnosprawności w ciągu 48 tygodni, zgon, liczba pacjentów niezdolnych do samodzielnego chodzenia 48 tygodni od randomizacji, czas

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Liczba pacjentów: - IVIg: 130 - PE: 121 Okres obserwacji: 48 tygodni	PE lub IVIg.	hospitalizacji, czas od randomizacji do powrotu do pracy, nawrót choroby, występowanie działań niepożądanych
van der Meche 1992 <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare i amerykański Czerwony Krzyż Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD= 2 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: Gammagard w dawce 0,4 g/kg w ciągu kolejnych 5 dni (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii) Schemat leczenia w grupie PE: wymiana 200-250 ml osocza/kg w 5-ciu zabiegach w ciągu 7-14 dni techniką ciągłego przepływu przy użyciu odśrodkowych separatorów lub ultrafiltracji (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii) Liczba pacjentów: - IVIg: 74 - PE: 73 Okres obserwacji: 6 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) GBS; 2) niezdolność do przejścia 10 m bez pomocy; 3) możliwość włączenia do badania w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Wiek <4 lat; 2) Wcześniejszy epizod GBS; 3) Wcześniejsza poważna reakcja alergiczna na odpowiednio dobrane produkty krwiopochodne; 4) Selektyny niedobór IgA; 5) Cięża; 6) Leczenie immunosupresyjne; 7) Poważna współwystępująca choroba; 8) Brak możliwości obserwacji pacjenta w ciągu następnych 6 miesięcy.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> poprawa w skali niesprawności o ≥ 1 punkt w ciągu 4 tyg. od randomizacji <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas do poprawy niesprawności o ≥ 1 punkt, czas do osiągnięcia zdolności do niezależnego poruszania się, zmiana średniego wyniku w skali niesprawności GBS; odsetek pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji; średni czas trwania intubacji; AE, zgony

*badanie opisane na podstawie przeglądu Cochrane Hughes 2012,

CIDP

Do przeglądu systematycznego Eftimov 2013 włączono 2 badania pierwotne porównujące IVIg z PE oraz IVIg z GKS w populacji chorych z CIDP: Dyck 1994 (IVIg vs. PE), Hughes 2001 (IVIg vs prednizolon (PRED)).

W opracowaniu oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, tj. zmianę stopnia niesprawności (w dowolnej skali) oraz bezpieczeństwo.

Wyniki badań uwzględnionych przez wnioskodawcę na podstawie przeglądu Eftimov 2013 zostały przedstawione w aneksie przygotowanym przez Agencję (szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne). Dodatkowo, aneksie przygotowanym przez Agencję, we wskazaniu CIDP uwzględniono badania porównujące IVIg z metyloprednizolonem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – CIDP.

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
IVIg vs PE			
Dyck 1994 <u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy Randomizowane, jednoośrodkowe pojedynczo zaślepione przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE i dorosłych u pacjentów z CIDP z postępującymi lub nawracającymi objawami motorycznymi i/lub czuciowymi występującymi w więcej niż jednej kończynie przez okres co najmniej 2 miesięcy. (Do badania włączono 20 pacjentów, jednak charakterystykę podano dla	Schemat leczenia w grupie IVIg: 0,4 g/kg m.c. 1x w tygodniu przez okres 3 tygodni, a następnie 0,2 g/kg m.c. 1x w tygodniu przez 3 tygodnie. Schemat leczenia w grupie PE: Wymiana 1.0 objętości osocza, z zastąpieniem 5% roztworem albuminy. Przeprowadzano 2x w tygodniu przez 3 tygodnie, a następnie 1x w tygodniu przez 3 tygodnie. Okres obserwacji: 6 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Zdiagnozowana PZPD wg kryteriów Dyck 1993; 2) Niesprawność postępująca lub w stopniu ciężkim (≥ 15 pkt w skali niesprawności NDS) <u>Kryteria wyłączenia:</u> 1) Leczenie IVIg lub PE w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania; 2) Zmiana innego dowolnego leczenia w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania. Liczba pacjentów IVIg: 10 Liczba pacjentów PE: 9	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> zmiana stopnia niesprawności w skali NDS i NDS-W Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana zsumowanego potencjału czynnościowego mięśni (nerw podśrodkowy, łokciowy, strzałkowy); zmiana zsumowanej aktywności sensorycznej nerwów podśrodkowego oraz tydkowego; odczuwanie wibracji

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
19 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną fazę badania) Ocena w skali JADAD = 2 pkt			
IVIg vs PRED			
<p>Hughes 2001; <u>Źródło finansowania</u>: Novartis i the Guillain-Barré Syndrome Support Group</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, prospektywne, przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PRED i immunoadsorbacją u pacjentów z CIDP z postępującymi lub nawracającymi zaburzeniami sensorycznymi i motorycznymi więcej niż jednej kończyny, skutkujące neuropatią, która występuje od min 2 miesięcy</p> <p>Typ hipotezy badawczej: badanie przewagi (superiority)</p> <p>Ocena w skali JADAD = 5 pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVIg: 1,0 g/kg m.c. na dzień przez 2 dni albo 2,0 g/kg m.c. przez 24 godziny</p> <p>Schemat leczenia w grupie PRED: 60 mg 2x w tygodniu, 40 mg 1x w tygodniu, 30 mg 1x w tygodniu, 20 mg 1x w tygodniu, 10 mg 1x w tygodniu</p> <p>Okres obserwacji: co 28 dni przez 6 msc</p> <p>Liczba pacjentów IVIg: 17</p> <p>Liczba pacjentów PRED: 15</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: 1) postępujące lub nawracające zaburzenia motoryczne i sensoryczne w > 1 kończynie wynikające z neuropatii rozwijającej się > 2 miesiące; 2) zmniejszony lub brak odruchu ścięgniętego (tendon reflexes); 3) < 10 białych krwinek/μl w CSF (badanie CSF zalecane, ale nie obowiązkowe); 4) spełnienie kryteriów INCAT dla CIDP (multifocal demyelinating polyradiculoneuropathy):</p> <p>1. częściowy blok przewodzenia lub czasowe rozproszenie impulsu nerwowego (abnormal temporal dispersion of conduction) w \geq 2 nerwach oraz istotnie zredukowana szybkość przewodzenia (conduction velocity) lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (distal motor latency) lub brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w \geq 1 innym nerwie</p> <p>Lub</p> <p>2. w przypadku braku bloku lub zaburzeń przewodzenia, istotna redukcja szybkości przewodzenia lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (distal motor latency) lub rak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w \geq 3 nerwach</p> <p>Lub</p> <p>3. przypadku stwierdzenia istotnych zaburzeń neurofizjologicznych tylko w 2 nerwach, obecna musi być jednoznaczne potwierdzenie histologicznie demielinizacji lub zdemielinizowane włókna nerwowe w biopsji nerwu.</p> <p>Wykonywano pomiary nerwów po obu stronach (chyba że wystarczyło spełnienie przez mniejszą liczbę nerwów): nerw pośrodkowy (median) (nadgarstek, łokieć, pacha), nerw łokciowy (ulnar) (nadgarstek, łokieć, pacha, punkt Erba), nerw strzałkowy wspólny (pe-roneal) (kostka, poniżej głowy kości strzałkowej, ponad głowę kości strzałkowej), nerw piszczelowy (tibial) (kostka, dół podkolanowy). Nagrano 10 kolejnych fal F z każdego z nerwów i zmierzono minimalną latencję (opóźnienie).</p> <p>5) istotna niepełnosprawność czynności górnej lub dolnej kończyny (niepełnosprawność górnej kończyny \geq 2. stopnia lub nogi \geq 1. stopnia)</p> <p>6) stabilna lub pogarszająca się kondycja kliniczna (bez spontanicznej poprawy)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: 1) towarzyszące choroby ogólnoustrojowe, przy których może występować neuropatia, takie jak rak, toczeń rumieniowaty układowy, cukrzyca, gammapatia monoklonalna (paraproteinemia) wykrywana za pomocą konwencjonalnej elektroforezy na żelu agarozowym wysokiej rozdzielczości, zakażenie HIV; 2) ciąża lub jej planowanie; 3) ciężkie schorzenia towarzyszące lub deficyt neurologiczny (neurological deficit) w stopniu kolidującym z leczeniem, włączając aktywną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, niewydolność nerek, wskazania do stosowania sterydów lub reakcja alergiczna na IVIg w wywiadzie; 4) znaczące upośledzenie oddychania; 5) leczenie sterydami, IVIg, wykonana plazmafereza lub stosowanie jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego w czasie 6 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia azatiopryną w niezmiennym dawkowaniu przez 6 miesięcy (i</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności w skali INCAT po 2 tygodniach terapii</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe</u>: zmiana w czasie przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii; zmiana szybkości wykonania testu 9-dółków, siła chwytu, niesprawność w skali Rotterdam, niesprawność w skali mRS, duszności w skali MRC, jakość życia, zmiana parametrów elektrodiagnostycznych,</p>

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		oczekiwanym dalszym takim dawkowaniu); 6) wiek < 18 lat; 7) zespół czysto ruchowy (pure motor syndrome) spełniający kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia; 8) wcześniejsze niepowodzenie leczenia IVIg lub prednizolonu	

CIDP

W randomizowanym badaniu Dyck 1994 oceniano skuteczność IVIg względem plazmaferezy u dorosłych pacjentów z CIDP z postępującymi lub nawracającymi objawami motorycznymi i/lub czuciowymi występującymi w więcej niż jednej kończynie przez okres co najmniej 2 miesiące. Badanie zostało przeprowadzone w grupach naprzemiennych; pacjenci po randomizacji przez 6 tyg. otrzymywali IVIg lub PE, a następnie po okresie wash-out (6 tyg.) przez kolejne 6 tyg. otrzymywali odpowiednio PE lub IVIg, jeśli dalej wymagali leczenia. Łącznie w badaniu uczestniczyło 19 pacjentów (do badania włączono 20 pacjentów, jednak charakterystykę podano dla 19 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną fazę badania). W badaniu analizowano wyniki pacjentów, którzy przyjęli PE w pierwszym lub drugim cyklu leczenia (17 podań) i analogicznie w grupie IVIg (15 podań). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena efektu leczenia na podstawie zmiany stopnia niepełnosprawności (wg skal: NDS i NDS-W)

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie Hughes 2001, zaprojektowano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z prednizolonem w populacji pacjentów z CIDP. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych. Pacjentom po randomizacji podawano IVIg lub GKS, a następnie po okresie wash-out (4 tyg.) odpowiednio prednizolon (PRED) lub IVIg, jeśli dalej wymagali leczenia (brak odpowiedzi na leczenie zastosowane w I fazie, nawrót choroby). 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. Łącznie w badaniu uczestniczyło 32 pacjentów (24 pacjentów ukończyło obie fazy leczenia). Okres obserwacji wyniósł 6 tyg. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności wg skali INCAT (Hughes 2001).

Wyniki badań uwzględnionych przez wnioskodawcę na podstawie przeglądu Eftimov 2013 zostały przedstawione w aneksie przygotowanym przez Agencję (szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne). Dodatkowo, aneksie przygotowanym przez Agencję, we wskazaniu CIDP uwzględniono badania porównujące IVIg z metyloprednizolonem.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

GBS

W analizie przedstawiono wyniki 7 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE w leczeniu pacjentów z GBS: Bril 1996; Diener 2001; El-Bayoumi 2011; Nomura 2001; Hughes (PSGBS) 1997; van der Meche 1992; Wang 2001. Wszystkie zidentyfikowane badania stanowiły randomizowane próby otwarte (brak zaślepienia) w układzie grup równoległych. Badania Diener 2001, Hughes 1997 i van der Meche 1992, Nomura 2001 stanowią badania wielośrodkowe, z kolei badania Bril 1996, El-Bayoumi 2011, Wang 2001 były badaniami jednośrodkowymi. W badaniach Hughes 1997 i Bril 1996 nie opisano metody randomizacji.

W większości badań przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Kryteria włączenia i wykluczenia we wszystkich raportujących je pracach były zbliżone. Niemniej jednak, w badaniu Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów wymagających stosowania mechanicznej wentylacji, a więc wyjściowo bardziej obciążonych niż w pozostałych badaniach. W badaniu Wang 2001 nie sprecyzowano kryteriów kwalifikacji. W większości prac kryteria włączenia zakładały udział, zarówno osób dorosłych, jak i dzieci o stopniu niesprawności ≥ 2 w skali w Hughesa. W badaniach Wang 2001 i Bayoumi 2011 udział brały wyłącznie dzieci. Łącznie w badaniach udział wzięło 623 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł od 6 do 12 miesięcy.

W większości badań objawy GBS nie mogły trwać dłużej niż 14 dni (w badaniu Bril 1996 kryteria włączenia nie określały czasu trwania objawów przed rozpoczęciem badania). Średni czas trwania objawów wyniósł od 5,2 do 6,4 dni w grupie IVIg oraz od 4,7 do 6,9 dni w grupie PE.

W badaniu El-Bayoumi 2011 mediana czasu trwania objawów do momentu intubacji wynosiła w obu grupach 9,0 dni. W pracy van der Meche 1992 nie podano średniego czasu trwania objawów, raportowano natomiast,

że odsetek pacjentów, u których objawy trwały nie dłużej niż 7 dni wynosił, 76% i 70%, odpowiednio w grupie IVIg oraz PE. Średni stopień niesprawności pacjentów wynosił 3,8–4,0 pkt.

Badania zostały ocenione na 1 do 3 pkt w skali Jadad.

CIDP

Badanie Dyck 1994 stanowi randomizowane, jednośrodkowe, otwarte badanie oceniające skuteczność IVIg względem plazmaferazy u dorosłych pacjentów z CIDP. Analizie poddano wyniki 19 pacjentów, którzy otrzymali dwa rodzaje leczenia, lub pacjentów, którzy ukończyli jedną fazę badania). W badaniu nie przedstawiono opisu randomizacji. Podano informację na temat utraty pacjentów z badania (do drugiej fazy badania nie przeszło łącznie 7 osób (35% pacjentów)). W wyniku przeprowadzonej oceny jakości metodologicznej badanie Dyck 1994 otrzymało 2/5 punktów JADAD.

Badanie Hughes 2001 stanowi wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w której oceniano IVIg w porównaniu z prednizolonem w populacji pacjentów z CIDP w grupach naprzemiennych. W publikacji podano informacje na temat randomizacji oraz opisano metodę jej przeprowadzenia (blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek). Podano również informacje na temat utraty pacjentów z badania. Podsumowując, badanie Hughes 2001 zostało ocenione na 5/5 pkt w skali JADAD.

Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę i podtrzymane przez Agencję:

- niewielka liczba badań oraz liczebność prób w badaniach w populacji z CIDP.

W badaniu Dyck 1994 wzięło udział 19, zaś w badaniu Hughes 2001 32 pacjentów, co mogło wpłynąć na brak możliwości wykazania znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Należy jednak pamiętać, iż schorzenie to należy do chorób rzadkich i włączenie większej ilości pacjentów może być utrudnione.

- stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniach w populacji z CIDP i niespotykane schematy podawania: OI: 6 tyg.; w badaniu Hughes 2001 IVIg podany jednorazowo; w badaniu Dyck 1994 IVIg podany w bardzo małej dawce.

Należy pamiętać, iż CIDP przyjmuje bardzo często charakter postępujący i kluczowe jest długoterminowe leczenie z odpowiednim dostosowaniem dawkowania leków, co uzależnione jest od potrzeb pacjenta. W odnalezionych badaniach RCT nie było możliwości zaobserwowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

- stosowanie różnych skal (lub różnych ich nazw i opisów) do oceny niesprawności, brak standaryzacji pomiarów.

- w większości przypadków brak analizy wyników przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia (ITT).

- raportowanie danych wyjściowych w badaniach, ale bez przedstawienia wyników analizy dotyczącej równomiernego rozłożenia czynników zakłócających.

- niepełne raportowanie danych w części badań oraz brak analizy statystycznej.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądów systematycznych przeprowadzonych przez Cochrane Collaboration. Przeglądy zostały ocenione na 5 pkt w skali Cooka, wskazując na ich wysoką systematyczność.

Tabela 7. Systematyczność opracowań wtórnych (Eftimov 2013, Hughes 2012) wg kryteriów Cooka.

Kryteria systematyczności wg Cooka	Eftimov 2013, Hughes 2012
Sprecyzowane pytanie badawcze	TAK
Pełna strategia wyszukiwania	TAK
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	TAK
Krytyczna analiza włączonych badań	TAK
Prawidłowa jakościowa i /lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych	TAK

W przeglądach przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również syntezy ilościowe (metaanaliza). Analiza zawiera ocenę różnic pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu w zakresie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

3.3.2.1. GBS

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników przygotowane na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy, której wyniki oparto na wynikach przeglądu Hughes 2012. Wyniki szerzej opisano w aneksie przygotowanym przez Agencję. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.4. Wyniki analizy skuteczności (efektywności klinicznej).

Odpowiedź na leczenie - ocena stopnia niepełnosprawności

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie zmiany stopnia niesprawności po 4 tyg. od randomizacji (metaanaliza 5 badań, 536 pacjentów, tab. 8) (IVIg vs PE: WMD = -0,02 [-0,25; 0,20], p = 0,83)

Tabela 8. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	Obserwacja [tyg.]	N	IVIg Średnia (SD)	N	PE Średnia (SD)	MD [95% CI]
Bril 1996	4	26	-1 (1,32)a	18	-1,2 (1,5)a	0,20 [-0,59; 0,99]
Diener 2001		20	-1,2 (1,32)a	21	-1,3 (1,5)a	0,10 [-0,76; 0,96]
Nomura 2001		23	-1 (1)	24	-1,4 (1,5)	0,40 [-0,33; 1,13]
PSGBS 1997		130	-0,8 (1,3)	121	-0,9 (1,3)	0,10 [-0,22; 0,42]
van der Meche 1992		74	-0,86 (1,32)	73	-0,37 (1,33)	-0,49 [-0,92; -0,06]
Metaanaliza	4	273	-	263	-	WMD = -0,02 [-0,25; 0,20]

We wszystkich ocenianych badaniach po 4 tyg (metaanaliza 6 badań, 567 pacjentów, tab.9) obserwacji odnotowano zmniejszenie niesprawności o ≥ 1 . Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ocenianymi grupami.

Tabela 9. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	OB. [tyg.]	IVIg	PE	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Bril 1996	4	18/26 (69%)	11/18 (61%)	1,13 [0,72; 1,77]
Diener 2001		16/20 (80%)	15/21 (71%)	1,12 [0,79; 1,59]
El-Bayoumi 2011		18/20 (90%)	20/21 (95%)	0,94 [0,79; 1,13]
Nomura 2001		14/23 (61%)	13/20 (65%)	0,94 [0,59; 1,48]
PSGBS 1997		72/130 (55%)	70/121 (58%)	0,96 [0,77; 1,19]
van der Meche 1992		39/74 (53%)	25/73 (34%)	1,54 [1,05; 2,26]
Metaanaliza	4	177/293 (60%)	154/274 (56%)	1,08 [0,94; 1,23]

Czas do osiągnięcia określonego poziomu sprawności

Nie odnotowano znamienych różnic między ocenianymi interwencjami w ocenie czasu do odzyskania sprawności manualnej oraz zdolności chodzenia bez pomocy (na podstawie 3 badań: Brill 1996, Hughes 1997, van der Meche 1992)

Tabela 10. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu [dni] do osiągnięcia określonego poziomu sprawności (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	Definicja	N	IVIg	N	PE	MD [95% CI]
			Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	
Bril 1996	Odzyskanie sprawności manualnej	bd	65 [bd]	bd	90 [bd]	NS
Hughes 1997	Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy	bd	51 [39; 74]	bd	49 [29; 68]	NS
van der Meche 1992		74	55 [30; 70]	73	69 [55; 97]	NS

Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji

Nie odnotowano znamienych różnic w ocenie czasu, jaki upłynął do zaprzestania mechanicznej wentylacji między ocenianymi interwencjami.

Tabela 11. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu [dni] do zaprzestania mechanicznej wentylacji (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	N	IVIg	N	PE	MD [95% CI]
		Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	
Hughes1997	44	26 [18,4; 38,2]	40	29 [19,1; 45,9]	Bd.
van der Meche 1992	29	27 [13; 97]	34	34 [12; 97]	Bd.

Nawrót choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia

Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak znamienych różnic między ocenianymi interwencjami w ocenie nawrotu choroby lub występowania fluktuacji w przebiegu leczenia (wg definicji: okres pogorszenia stanu pacjenta trwający co najmniej 7 dni, po którym następuje co najmniej 7 dniowy okres poprawy).

Tabela 12. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów lub fluktuacji choroby (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	Obserwacja [tyg.]	IVIg	PE	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Nomura 2001	3	0/23	0/24	ND
Hughes 1997	12	4/130 (3%)	7/121 (6%)	0,53 [0,16; 1,77]
van der Meche 1992	6	8/74 (11%)	6/73 (8%)	1,32 [0,48; 3,60]
Metaanaliza	3–12	12/227 (5%)	13/218 (6%)	0,89 [0,42; 1,89]

Zgony

W przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu, przy czym autorzy przeglądu Hughes 2012 podkreślają, iż w analizie uwzględniono wszystkie badania bez względu na okres obserwacji.

Tabela 13. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	Obserwacja. [tyg]	IVIg	PR	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Diener 2001	12	0/23	1/26 (4%)	0,38 [0,02; 8,78]
El-Bayoumi 2011	bd	0/20	0/21	ND
Nomura 2001	3	0/23	1/24 (4%)	0,35 [0,01; 8,11]
Hughes1997	12	6/130 (5%)	5/121 (4%)	1,12 [0,35; 3,57]
van der Meche 1992	6	1/74 (1%)	2/73 (3%)	0,49 [0,05; 5,32]
Wang 2001	bd	0/20	0/18	ND
Metaanaliza	3–12	7/316 (2%)	9/307 (3%)	0,78 [0,31; 1,95]

3.3.2.2. CIDP

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienia wyników przygotowane na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy, której wyniki oparto na wynikach przeglądu Eftimov 2013. Wyniki szerzej opisano w aneksie przygotowanym przez Agencję. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.4. Wyniki analizy skuteczności (efektywności klinicznej), str. 48-51.

IVIg vs. plazmafereza (PE) – badanie Dyck 1994

W badaniu Dyck 1994 wśród pacjentów, którzy ukończyli całe badanie, po 6 tyg. po każdej z terapii oceniano średnią zmianę sprawności. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Tabela 14. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 6 tyg. leczenia (dane z przeglądu Eftimov 2013).

Badanie	Obserwacja [tyg.]	N	IVIg Średnia (SD)	N	PE Średnia (SD)	MD [95% CI]
---------	-------------------	---	-------------------	---	-----------------	-------------

Badanie	Obserwacja [tyg.]	N	IVlg Średnia (SD)	N	PE Średnia (SD)	MD [95% CI]
Ocena sprawności w skali NDS						
Dyck 1994	6	17	-36,1 (32)	17	-38,3 (34,6)	0,06 [-0,63; 0,76]
Ocena komponenty skali NDS określającej osłabienie mięśni						
Dyck 1994	6	17	-31,4 (31,5)	17	-33,4 (29,5)	NS

IVlg vs. PRED (prednizolon) – badanie Hughes 2001

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ocenie poprawy sprawności wg skali INCAT po 2 i 6 tyg. leczenia.

Tabela 15. Wyniki porównania IVlg vs prednizolon w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 2 i 6 tyg. leczenia wg skali INCAT.

Badanie*	Obserwacja [tyg.]	IVlg		PE		MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Analiza z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli całe badanie						
Hughes 2001	2	24	-0,71 (1,27)	24	-0,58 (0,93)	-0,13 [-0,76; 0,5]
	6	24	-0,71 (1,19)	24	-0,62 (1,53)	-0,09 [-0,87; 0,69]
Analiza z uwzględnieniem danych sprzed przejścia pacjentów do alternatywnego ramienia						
Hughes 2001 [^]	2	15	-1,24 (1,75)	17	-0,53 (0,74)	-0,71 [-1,47; 0,05]

[^] Wyniki dla pierwszego cyklu terapii;

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ocenie liczby pacjentów uzyskujących zmniejszenie niesprawności o co najmniej 1 stopień w skali INCAT.

Tabela 16. Wyniki porównania IVlg vs prednizolon w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień, etap przed skrzyżowaniem (dane z przeglądu Eftimov 2013).

Badanie	Obserwacja [tyg.]	IVlg	PRED	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Ocena sprawności w skali INCAT				
Hughes 2001	4	9/16 (56%)	8/13 (62%)	0,91 [0,50; 1,68]
Ocena sprawności w skali mRS				
Hughes 2001	6	7/17 (41%)	6/14 (43%)	0,96 [0,42; 2,20]

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniu Hughes 2001 w ocenie stopnia duszności w skali MRC (Medical Research Council)

Tabela 17. Wyniki porównania IVlg vs prednizolon w odniesieniu do oceny stopnia nasilenia duszności (dane z przeglądu Eftimov 2013).

Badanie*	Obserwacja [tyg.]	IVlg		PE		MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Hughes 2001	6	23	-2,3 (3,2)	23	-1,8 (3,2)	-0,5 [-2,35; 1,35]

Miastenia

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVlg w terapii miastonii (MG). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.3. Miastenia.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVlg w terapii wielogniskowej neuropatii ruchowej (MMN). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa.

Zespoły paranowotworowe

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zespołów paranowotworowych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.4. Zespoły paranowotworowe.

Miopatie zapalne

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miopatii zapalnych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.5. Miopatie zapalne.

Choroba Devica

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii choroby Devica. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.6. Choroba Devica.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienia wyników przygotowane na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy opartej o wyniki przeglądów Hughes 2012 (leczenie GBS) oraz Eftimov 2013 (leczenie CIDP). Wyniki szerzej opisano w aneksie przygotowanym przez Agencję. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa, str. 62-63.

GBS

Zdarzenia niepożądane

Odnotowano niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie IVIg w porównaniu z PE, niemniej jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (RR = 0,84 [0,54; 1,30]). Autorzy przeglądu Hughes 2012 zwracają uwagę, że mimo iż definicje zdarzeń niepożądanych różniły się pomiędzy zakwalifikowanym badaniami, zdecydowano jednak o przeprowadzeniu analizy ilościowej.

Tabela 18. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	OB. [tyg.]	IVIg	PE	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Diener 2001	12	12/23 (52%)	14/26 (54%)	0,97 [0,57; 1,64]
El-Bayoumi 2011	bd	0/20	0/21	ND
Nomura 2001	3	5/23 (22%)	7/24 (30%)	0,75 [0,28; 2,02]
Hughes 1997	12	6/130 (5%)	8/121 (7%)	0,70 [0,25; 1,95]
Metaanaliza	3-12	23/196 (12%)	29/192 (15%)	0,84 [0,54; 1,30]
Van der Meche 1992	6	5/74 (7%) ^a	16/73 (22%) ^a	0,31 [0,12; 0,80]

Przerwanie leczenia

Informację na temat zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn raportowano w 4 badaniach. W dwóch badaniach o najliczniejszej ocenianej populacji (Hughes 1997, Van der Meche 1992) odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli zaplanowanej terapii, był numerycznie większy w grupie PE niż w grupie stosującej IVIg.

Metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę na korzyść IVIg w ocenie ryzyka przerwania terapii według zaleconego schematu (ukończenie terapii IVIg według zaleconego schematu jest bardziej prawdopodobne, niż ukończenie leczenia PE).

Tabela 19. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia (dane z przeglądu Hughes 2012).

Badanie	OB. [tyg.]	IVIg	PE	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Bril 1996	12	0/26	0/24	ND
Nomura 2001	3	1/23 (4%)	1/24 (4%)	1,04 [0,07; 15,72]
Hughes 1997	12	3/130 (2%)	18/121 (15%)	0,16 [0,05; 0,51]
Van der Meche 1992	6	0/74	12/73 (16%)	0,04 [0,00; 0,65]
Metaanaliza	3–12	4/253 (2%)	31/242 (13%)	0,14 [0,05; 0,36]

CIDP

IVIg vs. PE

W badaniu Dyck 1994, w czasie przyjmowania IVIg nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, Niemniej jednak nie podano dodatkowych informacji na temat innych potencjalnych zdarzeń. W czasie podawania PE odnotowano pojedyncze problemy z cewnikiem naczyniowym oraz inne niegroźne działania niepożądane takie jak: mdłości, wysypka oraz uczucie pustki w głowie.

IVIg vs. PRED (prednizolon)

Działania niepożądane (AEs) raportowane były z podobną częstością w trakcie obu interwencji (różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (RR = 1,47 [0,86; 2,53]).

Tabela 20. Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (dane z przeglądu Eftimov 2013).

Badanie	Punkt końcowy	Liczba infuzji IVIg	Liczba kursów prednizolonu	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Hughes 2001	AE ogółem	18/30 (60%)	11/27 (41%)	1,47 [0,86; 2,53]
	SAE	1/30 (3%)	2/27 (7%)	0,45 [0,04; 4,69]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej w populacji chorych na CIDP lub GBS, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration).

Odnalezione dokumenty dotyczą ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz hemolizy u pacjentów przyjmujących leki z omawianej grupy.

Wyniki analizy dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy są zgodne z wynikami analizy przygotowanej przez Agencję w zakresie wskazań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, tj. GBS i CIDP. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, str. 62.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

GBS

Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie wyników przeglądu Hughes 2012 (7 badań, IVIg vs PE, 623 pacjentów) i przedstawionych przez wnioskodawcę, wskazują, iż nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między IVIg względem PE w ocenie następujących punktów końcowych:

- zmiany stopnia niesprawności w 4 tyg. po randomizacji ocenianej za pomocą skali Hughesa (metaanaliza 5 badań: MD = -0,02 [-0,25; 0,20]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali Hughesa w 4 tyg. po randomizacji (wynik kumulacji ilościowej z 6 badań: RR = 1,08 [0,94; 1,23]);
- czasu do odzyskania sprawności manualnej (65 vs 90 dni, badanie Bril 1996);

- czasu do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia (mediana 51–55 vs 49–69 dni, wartości z badań van der Meche 1992 oraz PSGBS 1997);

- odsetka pacjentów, u których wystąpiły nawroty choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia (wynik kumulacji ilościowej z 3 badań: RR = 0,89 [0,42; 1,89]);

- odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon (wynik kumulacji ilościowej z 7 badań: RR = 0,78 [0,31; 1,95]).

Nie wykazano również znamiennych różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza 4 badań: RR = 0,84 [0,54; 1,30]).

CIDP

IVIg vs PE

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 (wg skal: NDS i NDS-W). Wyniki terapii po 6 tyg. okresie obserwacji nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. Nie odnotowano istotnych różnic dla drugorzędowych punktów końcowych.

IVIg vs PRED

Wyniki porównania IVIg vs PRED przeprowadzonego w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu (Hughes 2001) wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w ocenie:

- zmiany stopnia niesprawności w skali INCAT w 2 tyg. leczenia (MD = -0,71 [-1,47; 0,05]);

- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali INCAT w 4 tyg. leczenia (RR = 0,91 [0,50; 1,68]);

- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali mRS w 6 tyg. leczenia (RR = 0,96 [0,42; 2,20]);

- zmiany stopnia nasilenia duszności MRC (MD = -0,5 [-2,35; 1,35]);

- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 1,47 [0,86; 2,53]);

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,45 [0,04; 4,69]).

Miastenia

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miastonii (MG). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.3. Miastenia.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii wielogniskowej neuropatii ruchowej (MMN). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa.

Zespoły paranowotworowe

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zespołów paranowotworowych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.4. Zespoły paranowotworowe.

Miopatie zapalne

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miopatii zapalnych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.5. Miopatie zapalne.

Choroba Devica

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii choroby Devica. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.7. Choroba Devica.

Zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.8. Zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny analiz ekonomicznych w ramach, którego do analizy włączono 11 publikacji.

Do przeglądu wnioskodawca włączył 3 dodatkowe publikacje (Espérou 2000, Oczko-Walker 2010, Urtasun 1992) nieuwzględnione przez Agencję w ramach załączonego Aneksu. Te publikacje nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych Agencji ze względu na: publikacja Oczko-Walker 2010 stanowi opis retrospektywnego badania obserwacyjnego oceniającego skuteczności plazmaferezy poprzedzonej dożylnym podaniem immunoglobulin względem IVIg i PE u pacjentów z GBS, w której dodatkowo szacowano koszty hospitalizacji związane ze stosowaniem ocenianych terapii; publikacja Espérou 2000 stanowi analizę kosztów stosowania jedynie plazmaferezy; publikacja Urtasun 1992 jest retrospektywną kliniczną analizą serii przypadków, w której szacowano również koszty podania ocenianych interwencji.

Pozostałe publikacje przedstawione zostały w ramach załączonego Aneksu. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Opublikowane analizy ekonomiczne.

Tabela 21. Dodatkowe publikacji włączone do przeglądu analiz ekonomicznych wnioskodawcy.

Badanie	Państwo	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Populacja	Porównanie	Wyniki kosztowe
Espérou 2000	Francja	Analiza kosztów	1 rok	Pacjenci z GBS (z: 1) łagodnymi, 2) średnimi, 3) ciężkimi objawami)	1) Brak leczenia PE x 2 2) PE x 2 PE x 4 3) PE x 4 PE x 6	38,753€ 21,353€ 80,737€ 59,480€ 57,621€ 61,056€
Oczko-Walker 2010	USA	Badanie obserw.	Czas trwania hospitalizacji: 8,36 dni 26,39 dni 3 dni 28,5 dni	Pacjenci z GBS	IVIg IVIg + PE Sterydy PE	35,507\$ 117,432\$ 62,909\$ 5,610\$
Urtasun 1992	Hiszpania	Badanie obserw.	Cykl leczenia: 5 x IVIg, 3-6 x PE	Pacjenci z GBS	IVIg PE	1501\$/dzień 1417\$/dzień

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego IgVena (immunoglobulina ludzka normalna do podawania dożylnego) w ramach programu lekowego zamiast w lecznictwie szpitalnym w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre (GBS) i przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP).

Technika analityczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone roczne koszty terapii.

W analizach wnioskodawcy rozpatrywano 2 scenariusze: aktualny oraz nowy. W scenariuszu aktualnym produkt leczniczy IgVena, aktualnie rozliczany jest w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, katalog świadczeń finansowanych odrębnie, katalog grup JGP). W scenariuszu nowym, IgVena miałaby być finansowana w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillain-Barré oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

Biorąc pod uwagę przebieg i charakter zespołu Guillain-Barre (leczenie jest najczęściej jednofazowe) oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (leczenie opiera się na powtarzanych cyklach terapii immunomodulującej), w analizie podstawowej wnioskodawcy porównanie kosztów u pacjenta z GBS przeprowadzono przy założeniu pojedynczego cyklu leczenia (w analizie wrażliwości uwzględniono dwa cykle leczenia), zaś u pacjenta z CIDP - ciągłej rocznej terapii (13 cykli). Przyjęto, że każdy cykl leczenia Ig obejmuje 5 dni.

W analizie wnioskodawcy założono, że w przypadku rozpoczęcia finansowania Ig w leczeniu GBS i CIDP, zostaną one umieszczone w grupie limitowej 1066.0, odpowiadającej IVIg do podania dożylnego stosowanym w programie lekowym dla dzieci z PNO.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, której ujęto zmianę następujących parametrów: masa ciała, dawkowanie IVIg, koszt hospitalizacji służącej do podania IVIg lub przeprowadzenia plazmaferezy w ramach leczenia szpitalnego, koszt hospitalizacji służącej do podania IVIg w ramach programu lekowego.

Populacja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla populacji obejmujących chorych z zespołem Guillain-Barré oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

Porównywane interwencje

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono następujące porównania:

- IgVena w programie lekowym vs IgVena stosowana w lecznictwie szpitalnym,
- IgVena w programie lekowym vs pozostałe IVIg stosowane w lecznictwie szpitalnym,
- IgVena w programie lekowym vs plazmafereza (PE) w lecznictwie szpitalnym.

Perspektywa

Wyniki analizy z obu perspektyw, tj. z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników, są tożsame ze względu na charakter finansowania ocenianych interwencji w ramach programu lekowego (brak dopłat pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 1 roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty Ig,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia,
- koszt plazmaferezy.

Model

Model analizy ekonomicznej wnioskodawcy został przygotowany w arkuszu programu MS Excel. Obejmuje on analizę kosztów rocznego leczenia chorych z zespołem Guillain-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Ig Vena oraz pozostałych immunoglobulin, i porównania uzyskanych wartości.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty		
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za każdy 1 gram) (6 pkt x 52,00 zł)	312,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Plazmafereza lecznicza(substytucja do 3000 ml) (71 pkt x 52,00 zł)	3 692,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Koszt kwalifikacji (jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia w ramach	216,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ

Parametr	Wartość	Źródło
programu lekowego / leczenia szpitalnego)		
Koszt podania: hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego za dzień (9 pkt x 52,00 zł) - wartość podstawowa	468,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Koszt monitorowania (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu – koszt monitorowania pacjentów leczonych immunoglobulinami (7 pkt x 12,02 zł))	84,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
A31 (JGP) Choroby nerwów obwodowych – koszt podania w leczeniu szpitalnym w przypadku kwalifikacji podstawowej (30 pkt x 52,00 zł) - wartość podstawowa	1 560,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
A30 – Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni (kod produktu: 5.51.01.0001030) – wartość maksymalna	5 720,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
IgVena	209,79 zł	Obwieszczenie MZ
FLEBOGAMMA DIF	201,69	Obwieszczenie MZ
Kiovig	215,46	Obwieszczenie MZ
Privigen	221,13	Obwieszczenie MZ
Gammagard S/D	241,54	Obwieszczenie MZ
Octagam	258,55	Obwieszczenie MZ
Sandoglobulin P	170,10	Obwieszczenie MZ
Rozpowszechnienie IgVena w IVIg	9%	Obliczenia wnioskodawcy
Pozostałe parametry		
Średnia masa pacjenta (min/max)	67,14 (53,71/80,56)	Obliczenia wnioskodawcy
Średnia liczba cykli leczenia GBS (min/max)	1 (1/2)	Założenia wnioskodawcy
Średnia liczba cykli leczenia CIDP	13	
Średnia wielkość dawki (g/kg m.c./cykl) - GBS (min/max)	1,5 (1/2)	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie ChPL IgVena oraz programu lekowego
Średnia wielkość dawki (g/kg m.c./cykl) - CIDP (max)	1 (2)	
Czas trwania cyklu	5 dni	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił następujące ograniczenia:

- do oszacowania kosztu Ig Vena stosowanej w leczeniu GBS i CIDP w ramach programu lekowego wykorzystano aktualne ceny preparatów tego leku stosowanych w programie lekowym dla dzieci z PNO.
- do oszacowania kosztów związanych z monitorowaniem i kwalifikacją do terapii, podaniem leków i przeprowadzeniem zabiegu plazmaferezy przyjęto szereg założeń związanych z oceną kosztów, w szczególności założono taką samą wycenę świadczeń w programie lekowym, jak w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Ewentualne zmiany w wycenie świadczeń w programie lekowym nie powinny mieć jednak znacznego wpływu na wyniki analizy ze względu na znikomy udział kosztów świadczeń w kosztach całkowitych terapii.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	?	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów w 1 rocznym horyzoncie czasowym Uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy/TAK	Efekty – nie dotyczy Koszty – TAK
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano uchybienia. Przekazana przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie spełnia następujących wymagań minimalnych w określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia:

- nie przedstawiono oszacowań dla populacji tożsamej z populacją docelową wskazaną we wniosku, co najmniej w odniesieniu do następujących wskazań, zgodnych z załączonym do wniosku programem lekowym: Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) (punkt 1.2 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego); Miastenia (MG) (punkt 1.3 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego); Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa (punkt 1.4); Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe (punkt 1.5); Choroba Devica (NMO) (punkt 1.7); Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym (punkt 1.8).
- brak jest uaktualnionej w zakresie wskazań zgodnych z uzgodnionym programem lekowym analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości;

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przygotowaniu niezależnej analizy ekonomicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy ekonomicznej.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej wskazują względną stabilność wyników.

Model analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych w załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

Wyniki otrzymane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano z wynikami uzyskanymi przez Agencję (patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych). Stwierdzono nieznaczne różnice, które wynikały z różnych wartości parametrów wejściowych wykorzystanych w modelach wnioskodawcy i Agencji (masa ciała pacjenta, dawkowanie, odsetek pacjentów hospitalizowanych w ramach grup JGP – A30 lub A31). Wynik analizy Agencji jest zbieżny z wynikami otrzymanymi przez wnioskodawcę i nie zmienia wnioskowania.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy:

Zgodnie oszacowaniem wnioskodawcy, całkowite, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z GBS i jednego pacjenta z CIDP w ramach programu lekowego za pomocą Ig Vena wynoszą odpowiednio około 24,10 tys. zł i 219,20 tys. zł, podczas gdy analogiczne koszty w ramach lecznictwa szpitalnego wynoszą odpowiednio:

- 33,20 tys. zł i 273,87 tys. zł dla Ig Vena i pozostałych IVIg,
- 20,24 tys. zł i 241,54 tys. zł dla plazmaferezy.

Oszacowana różnica w kosztach terapii jednego pacjenta z GBS i jednego pacjenta z CIDP dla Ig Vena stosowanej w ramach programu lekowego w porównaniu do technologii stosowanych w ramach lecznictwa szpitalnym wynoszą odpowiednio:

- -9,09 tys. zł i -54,67 tys. dla Ig Vena i pozostałych IVIg,
- 3,87 tys. zł i -22,34 tys. zł dla plazmaferezy.

Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – GBS, koszty całkowite i różnica w kosztach.

Kategorie kosztowe	Koszty	Różnica względem Ig Vena PL
GBS		
Ig Vena PL	24 103 zł	-
Leki	21 127 zł	-
Podanie i monitorowanie	2 976 zł	-

Kategorie kosztowe	Koszty	Różnica względem Ig Vena PL
Ig Vena LSz	33 196 zł	-9 093 zł
Leki	31 420 zł	-10 293 zł
Podanie i monitorowanie	1 776 zł	1 200 zł
Pozostałe IVIg LSz	33 196 zł	-9 093 zł
Leki	31 420 zł	-10 293 zł
Podanie i monitorowanie	1 776 zł	1 200 zł
Plazmafereza	20 236 zł	3 867 zł
Zabieg	18 460 zł	2 667 zł
Podanie i monitorowanie	1 776 zł	1 200 zł

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – CIDP, koszty całkowite i różnica w kosztach.

Kategorie kosztowe	Koszty	Różnica względem Ig Vena PL
CIDP		
Ig Vena PL	219 195 zł	-
Leki	183 099 zł	-
Podanie i monitorowanie	36 096 zł	-
Ig Vena LSz	273 865 zł	-54 670 zł
Leki	272 305 zł	-89 206 zł
Podanie i monitorowanie	1 560 zł	34 536 zł
Pozostałe IVIg LSz	273 865 zł	-54 670 zł
Leki	272 305 zł	-89 206 zł
Podanie i monitorowanie	1 560 zł	34 536 zł
Plazmafereza	241 540 zł	-22 345 zł
Zabieg	239 980 zł	-56 881 zł
Podanie i monitorowanie	1 560 zł	34 536 zł

Tabela 26. Koszty IVIg w przeliczeniu na 1 g leku - GBS.

Lek	Koszty 1g leku	Różnica względem Ig Vena PL
Ig Vena PL	209,79 zł	-
Flebogamma Dif	201,69 zł	8,10 zł
Kiovig	215,46 zł	-5,67 zł
Privigen	221,13 zł	-11,34 zł
Gammagard S/D	241,54 zł	-31,75 zł
Octagam	258,55 zł	-48,76 zł
Sandoglobulin P	170,10 zł	39,69 zł
Ig w LSz	312,00 zł	-102,21 zł

Cenę progową za 1 gram dla Ig Vena (wyrażoną jako cena hurtowa brutto) w analizie wnioskodawcy wyznaczono, biorąc pod uwagę terapię Ig Vena i pozostałymi IVIg w leczeniu szpitalnym (porównania podstawowe) i plazmaferezą. Ze względu na fakt, że koszty Ig Vena stosowanej w programie lekowym są mniejsze od kosztów Ig Vena i pozostałych IVIg finansowanych w leczeniu szpitalnym, w każdym przypadku uzyskana cena progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu Ig Vena.

Oszacowana cena progowa uzyskana dla porównania Ig Vena w programie lekowym z plazmaferezą w przypadku pacjentów z GBS wynosi 171,39 zł, zaś w przypadku pacjentów z CIDP jest wyższa od wnioskowanej ceny preparatu Ig Vena.

Tabela 27. Oszacowania cen na podstawie analizy wnioskodawcy - GBS.

Cena progowa	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
Ig Vena LSz	300,08 zł	262,13 zł
Pozostałe IVIg LSz	300,08 zł	262,13 zł
Plazmafereza	171,39 zł	149,71 zł

Tabela 28. Koszty IVIg w przeliczeniu na 1 g leku - CIDP.

Lek	Koszty 1g leku	Różnica względem Ig Vena PL
Ig Vena PL	209,79 zł	-
Flebogamma Dif	201,69 zł	8,10 zł
Kiovig	215,46 zł	-5,67 zł
Privigen	221,13 zł	-11,34 zł
Gammagard S/D	241,54 zł	-31,75 zł
Octagam	258,55 zł	-48,76 zł
Sandoglobulin P	170,10 zł	39,69 zł
Ig w LSz	312,00 zł	-102,21 zł

Tabela 29. Oszacowania cen na podstawie analizy wnioskodawcy - CIDP.

Cena progowa	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
Ig Vena LSz	272,43 zł	237,97 zł
Pozostałe IVIg LSz	272,43 zł	237,97 zł
Plazmafereza	235,39 zł	205,62 zł

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości we wszystkich testowanych parametrach wskazują na oszczędności związane ze zmianą formy finansowania IVIg w populacji pacjentów z GBS i CIDP.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy: „Oszacowanie podstawowe dotyczyło porównania Ig Vena w programie lekowym z Ig Vena lub pozostałe Ig w leczeniu szpitalnym. Maksymalnym wariantem tego oszacowania (generującym najwyższe różnice w wydatkach) są scenariusze zakładające minimalne dawkowanie Ig - w analizie dla GBS oraz minimalną masę ciała - w analizie dla CIDP. Minimalnym wariantem tego oszacowania (generującym najniższe różnice w wydatkach) są scenariusze zakładające maksymalne dawkowanie Ig - w analizie dla GBS oraz minimalny koszt hospitalizacji w leczeniu szpitalnym - w analizie dla CIDP.”

Uwaga AOTM: Najwyższe oszczędności odpowiednio we wskazaniach GBS i CIDP generuje wariant zakładający: maksymalne dawkowanie oraz minimalny koszt hospitalizacji w leczeniu szpitalnym; najniższe oszczędności: minimalne dawkowanie IVIg oraz minimalną masę ciała.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości [zł].

Parametr analizy	Koszty całkowite			Różnica względem IVIg Vena PL		Cena progowa*	
	Ig Vena PL	IVIg**	PE	IVIg**	PE	IVIg**	PE
GBS							
Analiza podstawowa	24 103	33 196	20 236	-9 093	3867	300	171
Minimalna masa ciała	19 877	26 912	20 236	-7 034	-359	297	214
Maksymalna masa ciała	28 328	39 480	20 236	-11 152	8092	302	143
Minimalne dawkowanie	17 061	22 723	20 236	-5 662	-3175	294	257
Maksymalne dawkowanie	62 074	85 562	38 696	-23 488	23 378	297	123
Maks. koszt hosp. LSz	24 103	37 140	24 180	-13 037	-77	339	211
Maks. koszt hosp. PL	24 363	33 196	20 236	-8 833	4127	298	169
CIDP							
Analiza podstawowa	219 195	273 865	241 540	-54 670	-22 345	272	235
Min. masa ciała	182 576	219 404	241 540	-36 829	-58 964	263	294
Maks. masa ciała	255 815	328 326	241 540	-72 511	14 275	279	196

Parametr analizy	Koszty całkowite			Różnica względem IVIg Vena PL		Cena progowa*	
	Ig Vena PL	IVIg**	PE	IVIg**	PE	IVIg**	PE
Maks. dawkowanie	402 295	546 171	241 540	-43 876	160 755	292	118
Maks. koszt hosp. LSz	219 195	278 025	245 700	-58 830	-26 505	277	240
Min. koszt hosp. LSz	219 195	294 665	247 000	-75 470	-27 805	296	242
Min. koszt hosp. PL	222 575	273 865	241 540	-51 290	-18 965	269	232

* wyrażona jako cena zbytu netto za 1 gram substancji czynnej, **Ig Vena w ramach LSz i pozostałe IVIg w ramach LSz, PE - plazmafereza

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, całkowite, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z GBS i jednego pacjenta z CIDP w ramach programu lekowego za pomocą Ig Vena wynoszą odpowiednio około 24,10 tys. zł i 219,20 tys. zł, koszty w ramach leczenia szpitalnego wynoszą odpowiednio 33,20 tys. zł i 273,87 tys. zł dla Ig Vena i pozostałych IVIg oraz 20,24 tys. zł i 241,54 tys. zł dla plazmaferezy. Oszacowana przez wnioskodawcę różnica w kosztach terapii jednego pacjenta z GBS i jednego pacjenta z CIDP dla Ig Vena stosowanej w ramach programu lekowego w porównaniu do technologii stosowanych w ramach leczenia szpitalnym wynoszą odpowiednio: -9,09 tys. zł i -54,67 tys. dla Ig Vena i pozostałych IVIg oraz 3,87 tys. zł i -22,34 tys. zł dla plazmaferezy.

Wyniki obliczeń AOTM (aneks AOTM)

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 finansowaną w ramach leczenia szpitalnego.

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 immunoglobuliny. Oszczędności sięgają od ok 12 tys. zł do ok 25 tys. zł 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). W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają od ok. 13 tys. do ok. 180 tys. zł w pierwszym roku finansowania. Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej (W przypadku finansowania terapii immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego koszty leku rozliczane są w ramach wyceny punktowej, która jest niezależna od ceny detalicznej danego leku. W przypadku immunoglobulin koszt 1g substancji czynnej obliczany na podstawie wyceny punktowej NFZ wynosi 312,00 zł i jest wyższy od kosztu 1g substancji stosowanej w ramach programu lekowego, który zależnie od producenta immunoglobuliny wynosi od 170,10 do 258,55 zł. W związku z tym, że koszty substancji czynnej stanowią ponad 90% kosztów leczenia pacjentów we wnioskowanych wskazaniach, znacząco wpływają one na generowanie oszczędności.).

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem PE w ramach leczenia szpitalnego wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia od ok. 2 tys. zł do ok 14 tys. zł w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego powstałych na skutek finansowania produktu leczniczego IgVena (immunoglobulina ludzka normalna do podawania dożylnego) w ramach programu lekowego („Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach

neurologicznych”) zamiast leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie, katalog grup JGP – „leczenie szpitalne”) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre (GBS) i przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP).

Populacja i wielkość sprzedaży

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wydatki płatnika publicznego w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barre lub przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w Polsce. Oszacowanie liczebności analizowanych populacji przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne oraz dane NFZ dotyczące zużycia świadczeń w rozważanych wskazaniach. W analizie wrażliwości uwzględniono maksymalne i minimalne oszacowanie populacji uzyskane na podstawie danych epidemiologicznych.

W analizie przyjęto, iż zmiana sposobu finansowania IVIg w populacji pacjentów z GBS i CDP nie zmieni udziałów innych interwencji, które mogą być stosowane w terapii tych chorób. Z tego względu populację docelową analizy zawężono do pacjentów stosujących immunoglobuliny.

Udział IVIg stosowanych w leczeniu GBS i CIDP ustalono na podstawie danych przedstawionych w odnalezionych badaniach epidemiologicznych. Udziały IVIg w terapii stosowanej w leczeniu GBS i CIDP oszacowano odpowiednio na 86% i 52% w wariancie podstawowym.

Udziały produktu leczniczego IgVena w rynku IVIg oszacowano na poziomie 9%. Udziały oszacowano na podstawie danych raportowanych przez NFZ dotyczących sprzedaży Ig w Polsce. Uwzględniono dane za okres 03.2013-02.2014 (jako dane za poprzedni rok). Dane raportowane przez NFZ dotyczyły sprzedaży IVIg w ramach wykazu leków refundowanych, a zatem w populacji dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO).

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie udziałów Ig Vena w analizowanych populacjach chorych. Z tego względu założono, że w populacji pacjentów z GBS i CIDP Ig Vena zajmuje tyle samo rynku, co w populacji dzieci z PNO.

W analizie założono, że w przypadku rozpoczęcia finansowania IVIg w leczeniu GBS i CIDP, zostaną umieszczone w grupie limitowej 1066.0, odpowiadającej IVIg do podania dożylnego stosowanym w programie lekowym dla dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO).

Perspektywa

Koszty oceniono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia za leki oraz świadczenia towarzyszące w analizowanym wskazaniu, wyniki analizy z perspektywy płatnika są identyczne jak z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2015 roku).

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy oparto na następujących czynnościach:

- oszacowaniu rocznej liczebności: populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana, z wyróżnieniem populacji pacjentów z GBS oraz populacji pacjentów CIDP; populacji docelowej, czyli pacjentów z GBS i CIDP stosujących IVIg, populacji, w której wnioskowana technologia jest stosowana (i będzie nadal stosowana przy założeniu finansowania Ig w ramach programu lekowego),
- oszacowaniu aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie pacjentów w stanach klinicznych wskazanych we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (wydatki w 2014 roku w scenariuszu istniejącym),
- oszacowaniu przewidywanych rocznych wydatków NFZ, jakie będą ponoszone we wnioskowanych wskazaniach przy założeniu braku zmiany sposobu finansowania leku IgVena i pozostałych IVIg (prognozowane wydatki w scenariuszu istniejącym na lata 2015-2016),
- oszacowaniu przewidywanych rocznych wydatków NFZ jakie będą ponoszone we wnioskowanych przy założeniu zmiany sposobu finansowania leku IgVena i pozostałych IVIg (prognozowane wydatki w scenariuszu nowym na lata 2015-2016),
- oszacowanie dodatkowych wydatków NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanach klinicznych wskazanych we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i scenariuszu istniejącym (wydatki inkrementalne).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono oddzielnie w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty Ig,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia.

Pozostałe koszty (koszty leczenia działań niepożądanych bądź powikłań choroby) zakwalifikowano do kosztów wspólnych i niemających wpływu na wyniki porównawczych analiz ekonomicznych, ze względu na fakt, iż nie ulegną zmianie w związku ze zmianą sposobu finansowania Ig.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy podtrzymane przez Agencję:

- analizę przeprowadzono w oparciu o polskie dane NFZ i zagraniczne dane epidemiologiczne dotyczące liczby osób z GBS i CIDP. W prognozie populacji przyjęto stałą liczebność obu wyróżnionych populacji. Modelowanie liczebności populacji docelowej w Polsce oparte na danych sprzedażowych (w przypadku braku precyzyjnych zaleceń dotyczących sposobu dawkowania leków) i zagranicznych danych epidemiologicznych - zwłaszcza charakteryzujących się znaczną zmiennością związaną z obszarem geograficznym, rozkładem wieku i płcią - wiąże się z niepewnością oszacowań. Dodatkowo, biorąc pod uwagę charakter i przebieg analizowanych jednostek chorobowych w analizie założono, że aktualnie wszyscy pacjenci z GBS i CIDP w Polsce, u których wymagane jest leczenie, poddani są odpowiedniej terapii [...];

- do oszacowania kosztów leków niezbędne było uwzględnienie założeń dotyczących udziałów poszczególnych preparatów w rynku, jak również założeń związanych z prognozowanymi udziałami w scenariuszu nowym i istniejącym. Założenia dotyczące udziałów poszczególnych schematów terapeutycznych przyjęto na podstawie danych z odnalezionych badań epidemiologicznych (z uwagi na różnice w sposobach stosowania poszczególnych technologii nie wykorzystano w tym celu danych NFZ), zaś udziały preparatów Ig Vena w obrębie grupy IVIg przyjęto na podstawie danych dotyczących sprzedaży Ig u dzieci z PNO, jako jedynych odnalezionych danych dotyczących podziału polskiego rynku na poszczególne preparaty. Przyjęte podejście do szacowania udziałów może prowadzić do zniekształceń uzyskanych wyników [...].

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Wykazano oszczędności
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy zidentyfikowano uchybienia. Przekazana przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących wymagań minimalnych w określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia:

- nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, odpowiadającej populacji uzgodnionego programu lekowego.
- nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją w populacji zgodnej z załączonym programem lekowym.
- nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej ceny wnioskowanej technologii w populacji zgodnej z załączonym programem lekowym.

Model analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Według analizy wnioskodawcy, aktualne (stan na lata 2014-2016) całkowite wydatki ponoszone na leczenie w populacji docelowej w Polsce wynoszą 17,05 mln zł w populacji pacjentów z GBS i 104,68 mln zł w populacji pacjentów z CIDP. Wydatki na IgVena w populacji docelowej wynoszą 10,98 mln zł, z czego 1,54 mln zł to koszty w populacji pacjentów z GBS, zaś 9,44 mln zł to koszty w populacji pacjentów z CIDP. Aktualnie całkowite koszty leczenia Ig w populacji docelowej analizy ponoszone są przez NFZ.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zmiana sposobu finansowania Ig w populacji docelowej miałaby spowodować spadek wydatków związanych z leczeniem GBS i CIDP. Prognozowana różnica w wydatkach całkowitych miałaby wynieść -20,85 mln zł w każdym roku w latach 2015-2016 (z czego -4,04 mln zł i -16,81 mln zł wynika ze zmiany formy finansowania Ig odpowiednio w leczeniu GBS i CIDP). Prognozowana przez wnioskodawcę różnica w kosztach leków wynosi -34,67 mln zł (z czego -4,65 mln zł i -30,01 mln zł wynika ze zmiany formy finansowania IVIg odpowiednio w leczeniu GBS i CIDP), w tym różnica w kosztach IgVena to -3,55 mln zł w każdym roku w latach 2015-2016 (z czego odpowiednio -0,48 mln zł i -3,07 mln zł wynika ze zmiany formy finansowania Ig w leczeniu GBS i CIDP).

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy [w mln zł].

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Analiza inkrementalna		
	2 014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Koszty całkowite									
Razem	121,72	121,72	121,72	121,72	100,87	100,87	0,00	-20,85	-20,85
Ig Vena	10,98	10,98	10,98	10,98	8,67	8,67	0,00	-2,31	-2,31
Pozostałe	110,75	110,75	110,75	110,75	92,20	92,20	0,00	-18,55	-18,55
GBS	17,05	17,05	17,05	17,05	13,01	13,01	0,00	-4,04	-4,04

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Analiza inkrementalna		
	2 014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Ig Vena	1,54	1,54	1,54	1,54	1,12	1,12	0,00	-0,42	-0,42
Pozostałe	15,51	15,51	15,51	15,51	11,89	11,89	0,00	-3,62	-3,62
CIDP	104,68	104,68	104,68	104,68	87,86	87,86	0,00	-16,81	-16,81
Ig Vena	9,44	9,44	9,44	9,44	7,55	7,55	0,00	-1,88	-1,88
Pozostałe	95,24	95,24	95,24	95,24	80,31	80,31	0,00	-14,93	-14,93
Koszty leków									
Razem	120,21	120,21	120,21	120,21	85,55	85,55	0,00	-34,67	-34,67
Ig Vena	10,84	10,84	10,84	10,84	7,29	7,29	0,00	-3,55	-3,55
Pozostałe	109,37	109,37	109,37	109,37	78,26	78,26	0,00	-31,12	-31,12
GBS	16,13	16,13	16,13	16,13	11,48	11,48	0,00	-4,65	-4,65
Ig Vena	1,45	1,45	1,45	1,45	0,98	0,98	0,00	-0,48	-0,48
Pozostałe	14,68	14,68	14,68	14,68	10,50	10,50	0,00	-4,18	-4,18
CIDP	104,08	104,08	104,08	104,08	74,07	74,07	0,00	-30,01	-30,01
Ig Vena	9,38	9,38	9,38	9,38	6,31	6,31	0,00	-3,07	-3,07
Pozostałe	94,69	94,69	94,69	94,69	67,76	67,76	0,00	-26,94	-26,94
Koszty podania leków, monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia									
Razem	1,51	1,51	1,51	1,51	15,32	15,32	0,00	13,82	13,82
Ig Vena	0,14	0,14	0,14	0,14	1,38	1,38	0,00	1,25	1,25
Pozostałe	1,37	1,37	1,37	1,37	13,94	13,94	0,00	12,57	12,57
GBS	0,91	0,91	0,91	0,91	1,53	1,53	0,00	0,62	0,62
Ig Vena	0,08	0,08	0,08	0,08	0,14	0,14	0,00	0,06	0,06
Pozostałe	0,83	0,83	0,83	0,83	1,39	1,39	0,00	0,56	0,56
CIDP	0,60	0,60	0,60	0,60	13,80	13,80	0,00	13,20	13,20
Ig Vena	0,05	0,05	0,05	0,05	1,24	1,24	0,00	1,19	1,19
Pozostałe	0,54	0,54	0,54	0,54	12,55	12,55	0,00	12,01	12,01

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują na wystąpienie oszczędności we wszystkich uwzględnionych wariantach. Minimalnym wariantem oszacowania (generującym najniższe różnice w wydatkach) jest scenariusz zakładający maksymalne dawkowanie IVIg. Maksymalnym wariantem oszacowania (generującym najwyższe różnice w wydatkach) dla populacji łącznej jest wariant minimalizujący masę ciała pacjentów.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Analiza inkrementalna		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Koszty całkowite									
Analiza podstawowa	121,72	121,72	121,72	121,72	100,87	100,87	0,00	-20,85	-20,85
Minimalna populacja	94,75	94,75	94,75	94,75	78,79	78,79	0,00	-15,97	-15,97
Maksymalna populacja	178,71	178,71	178,71	178,71	148,28	148,28	0,00	-30,43	-30,43
Maksymalne udziały	229,24	229,24	229,24	229,24	190,90	190,90	0,00	-38,34	-38,34
Minimalna masa ciała	97,68	97,68	97,68	97,68	83,76	83,76	0,00	-13,92	-13,92
Maksymalna masa ciała	145,76	145,76	145,76	145,76	117,98	117,98	0,00	-27,78	-27,78
Minimalne dawkowanie	116,34	116,34	116,34	116,34	97,04	97,04	0,00	-19,30	-19,30
Maksymalne dawkowanie	252,69	252,69	252,69	252,69	195,49	195,49	0,00	-57,20	-57,20
Maks. koszt hosp. LSz	125,34	125,34	125,34	125,34	100,87	100,87	0,00	-24,47	-24,47

Analiza wrażliwości	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Analiza inkrementalna		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Min. koszt hosp. LSz	129,67	129,67	129,67	129,67	100,87	100,87	0,00	-28,80	-28,80
Maks. koszt hosp. PL	121,72	121,72	121,72	121,72	102,30	102,30	0,00	-19,42	-19,42
Koszty leków – Ig Vena									
Analiza podstawowa	10,84	10,84	10,84	10,84	7,29	7,29	0,00	-3,55	-3,55
Minimalna populacja	8,45	8,45	8,45	8,45	5,68	5,68	0,00	-2,77	-2,77
Maksymalna populacja	15,92	15,92	15,92	15,92	10,71	10,71	0,00	-5,22	-5,22
Maksymalne udziały	20,47	20,47	20,47	20,47	13,76	13,76	0,00	-6,70	-6,70
Minimalna masa ciała	8,67	8,67	8,67	8,67	5,83	5,83	0,00	-2,84	-2,84
Maksymalna masa ciała	13,01	13,01	13,01	13,01	8,75	8,75	0,00	-4,26	-4,26
Minimalne dawkowanie	10,35	10,35	10,35	10,35	6,96	6,96	0,00	-3,39	-3,39
Maksymalne dawkowanie	22,65	22,65	22,65	22,65	15,23	15,23	0,00	-7,42	-7,42
Maks. koszt hosp. LSz	Wartości takie same jak w analizie podstawowej.								
Min. koszt hosp. LSz									
Maks. koszt hosp. PL									

Niemniej jednak, model analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskaźników opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono pełnego oszacowania populacji docelowej opisanej we wnioskowanym programem lekowym. Ponadto, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, zdaniem Agencji niewystarczająco dokładnie zostały oszacowane koszty diagnostyki w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w szczególności w odniesieniu do kosztów ponoszonych w ramach leczenia szpitalnego – np. w odniesieniu do kosztów badania płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykonywane jest u części chorych.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Według analizy wnioskodawcy, aktualne całkowite wydatki ponoszone na leczenie w populacji docelowej w Polsce wynoszą 17,05 mln zł w populacji pacjentów z GBS i 104,68 mln zł w populacji pacjentów z CIDP. Wydatki na Ig Vena w populacji docelowej wynoszą 10,98 mln zł, z czego 1,54 mln zł to koszty w populacji pacjentów z GBS, zaś 9,44 mln zł to koszty w populacji pacjentów z CIDP. Aktualnie całkowite koszty leczenia Ig w populacji docelowej analizy ponoszone są przez NFZ.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zmiana sposobu finansowania IVIg w populacji docelowej miałaby spowodować spadek wydatków związanych z leczeniem GBS i CIDP. Prognozowana różnica w wydatkach całkowitych miałaby wynieść -20,85 mln zł w każdym roku w latach 2015-2016 (z czego -4,04 mln zł i -16,81 mln zł wynika ze zmiany formy finansowania Ig odpowiednio w leczeniu GBS i CIDP).

Niemniej jednak, model analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskaźników opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono pełnego oszacowania populacji docelowej opisanej we wnioskowanym programem lekowym.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

W związku ze zidentyfikowanymi uchybieniami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy poniższe wyniki zacytowano z załączonego do analizy Aneksu.

Celem analizy wpływu na budżet było 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. Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne). Wariant maksymalny i minimalny niniejszej analizy został przygotowany w oparciu o różną wielkość populacji potencjalnie leczonej immunoglobulinami. Z uwagi na charakter finansowania immunoglobulin (brak dopłaty pacjenta) perspektywa płatnika publicznego jest równa perspektywie wspólnej płatników. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały ok 19 mln zł (8–32 mln zł) rocznie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Uwagi do zapisów programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji klinicznych. Odnaleziono 5 publikacji dotyczących zastosowania IVIg w leczeniu GBS i CIDP: ASFA 2013, AAN 2003/2012/2013, EFNS 2008, ABN 2005 oraz wytyczne grupy polskich ekspertów w dziedzinie neurologii z 2011 r.

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki przeszukania rekomendacji refundacyjnych (uwzględniające wyniki wnioskodawcy) dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Rekomendacje kliniczne.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania ludzkiej immunoglobuliny normalnej w leczeniu pacjentów w leczeniu zespołu Guillain-Barré i CIDP.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej w leczeniu zespołu Guillain-Barré (produkty: Privigen, Octagam, Clairyg, Flebogamma DIF, Sandoglobulin P, Kiovig, Nanaogam, Tegeline oraz produktów Privigen oraz Tegeline w leczeniu CIDP.

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki (uwzględniające wyniki wnioskodawcy) przeszukania rekomendacji refundacyjnych dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Rekomendacje kliniczne.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki przeszukania rekomendacji dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Rekomendacje refundacyjne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Warunki objęcia refundacją w innych krajach.

11. Opinie ekspertów

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Opinie ekspertów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2014 r., znak: MZ-PLA-4610-102(1)/DJ/14 (data wpływu do AOTM 18 września 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych:

- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 50 ml; kod EAN: 5909990049851;
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 100 ml; kod EAN: 5909990049875;
- IgVena (Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol. á 200 ml, kody EAN: 5909990049882;

w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G31.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Omawiane problemy zdrowotne stanowią zespół schorzeń neurologicznych o podłożu immunologicznym. Należą do nich: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), Miastenia (MG), 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 (NMO); Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Wyniki na podstawie oceny wnioskodawcy

GBS

Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie wyników przeglądu Hughes 2012 (7 badań, IVIg vs PE, 623 pacjentów) i przedstawionych przez wnioskodawcę, wskazują, iż nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między IVIg względem PE w ocenie następujących punktów końcowych:

- zmiany stopnia niesprawności w 4 tyg. po randomizacji ocenianej za pomocą skali Hughesa (metaanaliza 5 badań: MD = -0,02 [-0,25; 0,20]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali Hughesa w 4 tyg. po randomizacji (wynik kumulacji ilościowej z 6 badań: RR = 1,08 [0,94; 1,23]);
- czasu do odzyskania sprawności manualnej (65 vs 90 dni, badanie Brill 1996);
- czasu do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia (mediana 51–55 vs 49–69 dni, wartości z badań van der Meche 1992 oraz PSGBS 1997);
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły nawroty choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia (wynik kumulacji ilościowej z 3 badań: RR = 0,89 [0,42; 1,89]);
- odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon (wynik kumulacji ilościowej z 7 badań: RR = 0,78 [0,31; 1,95]).

Nie wykazano również znamiennych różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza 4 badań: RR = 0,84 [0,54; 1,30]).

CIDP

IVIg vs PE

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 (wg skal: NDS i NDS-W). Wyniki terapii po 6 tyg. okresie obserwacji nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. Nie odnotowano istotnych różnic dla drugorzędowych punktów końcowych.

IVIg vs PRED

Wyniki porównania IVIg vs PRED przeprowadzonego w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu (Hughes 2001) wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w ocenie:

- zmiany stopnia niesprawności w skali INCAT w 2 tyg. leczenia (MD = -0,71 [-1,47; 0,05]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali INCAT w 4 tyg. leczenia (RR = 0,91 [0,50; 1,68]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali mRS w 6 tyg. leczenia (RR = 0,96 [0,42; 2,20]);
- zmiany stopnia nasilenia duszności MRC (MD = -0,5 [-2,35; 1,35]);
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 1,47 [0,86; 2,53]);
- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,45 [0,04; 4,69]).

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy (i tym samym kryteria włączenia/wykluczenia) odnosiły się tylko do oceny skuteczności części wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym programie lekowym (zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna), tym samym w opinii Agencji, zastosowane kryteria są zbyt wąskie, gdyż nie obejmują pozostałych, objętych programem lekowym wskazań.

Zgodnie z powyższym Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analiz klinicznej w ramach Aneksu do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych nr AOTM-RK-4351-8(10) – niniejsza analiza weryfikacyjna powinna być czytana łącznie z tym Aneksem.

Wyniki z aneksu

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 (wg 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 dla drugorzędowych punktów końcowych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z prednizolonem u pacjentów z CIDP. 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), pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności wg 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.

Wielogniskowa 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 wg 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 miastonii 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 IS 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 odestka pacjentów w stanie niepogorszonym. 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 miastonii. 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 alternatywą 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); znamienne 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.

W ocenie bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach oceniano następujące punkty końcowe: wystąpienie zgonu; działanie niepożądane ogółem (AE związane z leczeniem); występowanie szczegółowych działań niepożądanych; utratę pacjentów z badania.

Wystąpienie zgonów odnotowano w dwóch badaniach. Łącznie (we wszystkich włączonych badaniach) 7 i 8 zgonów odpowiedni w grupie IVIg oraz grupie PE.

W badaniu van der Marche 1992 wskazano na zmienną różnicę w częstości występowania działań niepożądanych między ocenianymi grupami, aczkolwiek nie oszacowano wartości ryzyka względnego. W badaniu tym dodatkowo wykazano w grupie IVIg istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (multiple adverse events) u poszczególnych pacjentów w porównaniu z grupą PE (7% vs 22%, $p < 0,01$).

Nie odnotowano różnic i.s. w występowaniu działań niepożądanych ogółem w pozostałych badaniach.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych przy zastosowaniu IVIg raportowano w badaniu – Diener 2001. Odnotowano wystąpienie: arytmii, tachykardii, dreszczy, wzrostu temperatury, skróconego oddechu. W grupie PE odnotowano wystąpienie zgonu oraz pęknięcie wątroby i śledziony.

Utratę pacjentów z badania raportowano w 3 badaniach. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między grupami.

W badaniach oceniających szczegółowe działania niepożądane nie odnotowano znamienych różnic w występowaniu: bolesnego rumienia w miejscu podania, bólu głowy, duszności, hipokalcemii, meningizmu, zawału serca, nadciśnienia, wymiotów i nudności, posocznicy, zapalenia płuc, niedoboru fibrynogenu, zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek oraz złego samopoczucia. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg w częstości występowania niedociśnienia oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść PE w ocenie aktywności enzymów wątrobowych (wzrost aktywności ALT) po 2 tyg.

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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, całkowite, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z GBS i jednego pacjenta z CIDP w ramach programu lekowego za pomocą Ig Vena wynoszą odpowiednio około 24,10 tys. zł i 219,20 tys. zł, koszty w ramach leczenia szpitalnego wynoszą odpowiednio 33,20 tys. zł i 273,87 tys. zł dla Ig Vena i pozostałych IVIg oraz 20,24 tys. zł i 241,54 tys. zł dla plazmaferezy. Oszacowana przez wnioskodawcę różnica w kosztach terapii jednego pacjenta z GBS i jednego pacjenta z CIDP dla Ig Vena stosowanej w ramach programu lekowego w porównaniu do technologii stosowanych w ramach leczenia szpitalnym wynoszą odpowiednio: -9,09 tys. zł i -54,67 tys. dla Ig Vena i pozostałych IVIg oraz 3,87 tys. zł i -22,34 tys. zł dla plazmaferezy.

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy.

Model analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Ponadto zdaniem Agencji niewystarczająco dokładnie zostały oszacowane koszty diagnostyki w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w szczególności w odniesieniu do kosztów ponoszonych w ramach leczenia szpitalnego – np. w odniesieniu do kosztów badania płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykonywane jest u części chorych.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych.

Wyniki z aneksu

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 finansowaną w ramach leczenia szpitalnego.

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 immunoglobuliny. Oszczędności sięgają od ok 12 tys. zł do ok 25 tys. zł 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). W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają od ok. 13 tys. do ok. 180 tys. zł w pierwszym roku finansowania. Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej.

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem PE w ramach leczenia szpitalnego wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia od ok. 2 tys. zł do ok 14 tys. zł w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc).

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 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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zmiana sposobu finansowania Ig w populacji docelowej miałyby spowodować spadek wydatków związanych z leczeniem GBS i CIDP. Prognozowana różnica w wydatkach całkowitych miałyby wynieść -20,85 mln zł w każdym roku w latach 2015-2016 (z czego -4,04 mln zł i -16,81 mln zł wynika ze zmiany formy finansowania Ig odpowiednio w leczeniu GBS i CIDP).

Niemniej jednak, model analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono pełnego oszacowania populacji docelowej opisanej we wnioskowanym programem lekowym.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

W związku ze zidentyfikowanymi uchybieniami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy poniższe wyniki zaczerpnięto z załączonego do analizy Aneksu.

Wyniki z aneksu

Celem analizy wpływu na budżet było 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. Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne). Wariant maksymalny i minimalny niniejszej analizy został przygotowany w oparciu o różną wielkość populacji potencjalnie leczonej immunoglobulinami. Z uwagi na charakter finansowania immunoglobulin (brak dopłaty pacjenta) perspektywa płatnika publicznego jest równa perspektywie wspólnej płatników. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały ok 17 mln zł (7–29 mln zł) rocznie przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wszystkie preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen oraz Flebogamma DIF) i ok 16 mln zł (7–27 mln zł) rocznie przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wybrane preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen).

Uwagi do zapisów programu lekowego

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), wtrętowe zapalenie mięśni (ang. inclusion body myositis) oraz neuropatię demielinizacyjną związaną z paraproteinemią IgM (IgM Paraproteinemic Demyelinating Neuropathy).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji klinicznych. Odnaleziono 5 publikacji dotyczących zastosowania IVIg w leczeniu GBS i CIDP: ASFA 2013, AAN 2003/2012/2013, EFNS 2008, ABN 2005 oraz wytyczne grupy polskich ekspertów w dziedzinie neurologii z 2011 r.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca zidentyfikował rekomendacje HAS dotyczące refundacji preparatów IVIg w leczeniu zespołu Guillain-Barré oraz leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej.

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki (uwzględniające wyniki wnioskodawcy) przeszukania rekomendacji refundacyjnych oraz klinicznych dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu.

Wyniki z aneksu

Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania IVIg we wskazaniach opisanych załączonym i opisanym w Aneksie programem lekowym. Niektóre z wytycznych ograniczają stosowanie IVIg do konkretnej linii leczenia.

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

Francuska agencja 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 Guillain-Barré (HAS 2006).

Kanadyjscy eksperci 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 (CADTH 2009).

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Bril 1996** Bril V, Ilse WK, Pearce R, i in. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996; 46(1):100–103.
- Diener 2001** Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, i in. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *European neurology*. 2001; 46(2):107–109.
- Dyck 1994** Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, i in. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of neurology*. 1994; 36(6):838–845.
- Eftimov 2013** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12.
- El-Bayoumi 2011** El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, i in. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(4):R164.
- Espérou 2000** Espérou H, Jars-Guincestre MC, Bolgert F, i in. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barré syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Intensive care medicine*. 2000; 26(8):1094–1100.
- Hughes 1997** Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349(9047):225–230.
- Hughes 2001** Hughes R, Bensa S, Willison H, i in. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology*. 2001; 50(2):195–201.
- Hughes 2012** Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7..
- Nomura 2001** Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics*. 2001; 18(1):69–81.
- Oczko-Walker 2010** Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, i in. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2010; 12(2):55–61.
- Urtasun 1992** Urtasun M, López de Munain A, Carrera N, i in. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barre syndrome. *The Annals of pharmacotherapy*. 1992; 26(1):32–33.
- Van der Meché 1992** Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(17):1123–1129.
- Wang 2001** Wang R, Feng A, Sun W. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *Appl Clin Pediatr*. 2001; 16(4):223–224.

14. Załączniki

- Zal. 1. Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. AOTM-RK-4351-8(10)/KG/2014, wrzesień 2014.
- Zal. 2. Analiza efektywności klinicznej obejmująca analizę problemu decyzyjnego: IgVena w Terapii chorób neurologicznych: zespół Guillain-Barre, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014
- Zal. 3. Analiza minimalizacji kosztów (IgVena) w leczeniu zespołu Guillain-Barre i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej z uwzględnieniem opcjonalnych sposobów finansowania ze środków publicznych, Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet dotycząca immunoglobuliny (IgVena) w leczeniu zespołu Guillain-Barre i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014
- Zal. 5. Program lekowy