



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kiovig (immunoglobulinum humanum)
we wskazaniu:
zespół Guillain-Barré (ICD-10: G61.0)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.107.2019

Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Baxter AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Baxter AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Baxter AG

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE | zdarzenie niepożądane (ang. adverse event) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AWA | Analiza weryfikacyjna Agencji |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration) |
| GBS | zespół Guillaina i Barrégo |
| HR | ryzyko względne (ang. hazard ratio) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| IVIg | dożylną immunoglobulina podawana dożylnie |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n/o | nie oszacowano |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NOS | Skala <i>Newcastle-Ottawa</i> |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych |
| OR | iloraz szans (ang. odds ratio) |
| ORR | ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| PE | Plazmafereza lecznicza |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival) |
| PSUR | Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report) |
| RD | różnica ryzyka (ang. risk difference) |
| RDTL | ratunkowy dostęp do technologii lekowej |
| SAE | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event) |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |

Spis treści

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 1. Podsumowanie | 6 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Problem zdrowotny | 9 |
| 3.2. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 11 |
| 4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją | 13 |
| 5. Analiza kliniczna | 14 |
| 5.1. Opis metodyki | 14 |
| 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 14 |
| 5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu | 15 |
| 5.3. Wyniki | 15 |
| 5.3.1. Analiza skuteczności | 15 |
| 5.3.2. Analiza bezpieczeństwa | 17 |
| 5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania GOG-0240 | 17 |
| 5.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 17 |
| 5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy | 18 |
| 6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 19 |
| 7. Konkurencyjność cenowa | 20 |
| 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców | 21 |
| 9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej | 22 |
| 10. Piśmiennictwo | 25 |
| 11. Załączniki | 26 |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 26 |
| 11.2. Diagram selekcji badań | 27 |
| 11.3. Aktualnie finansowane produkty lecznicze | 28 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

28.11.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.6720.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Kiovig (immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, fiolka 30 g/300 ml

- Wnioskowane wskazanie:

Zespół Guillaine-Barré (ICD-10: G61.0).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 1 cykl (5 fiolek 30 g/300 ml)

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 28.11.2019 r., znak PLD.46434.6720.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 29.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Kiovig (immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, fiolka 30 g/300 ml

we wskazaniu: zespół Guillaine-Barré (ICD-10: G61.0). W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że wiek pacjenta wynosi 83 lata i u chorego w leczeniu zespołu Guillaine-Barré nie stosowano dotychczas innych form terapii.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. produkt leczniczy Kiovig jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.17 Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)
- B.62 Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)
- B.67 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)

W załączniku do zlecenia MZ otrzymanego przez Agencję nie wskazano, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym.

Problem zdrowotny

Ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (zespół Guillaine i Barrégo, GBS) jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych.

Technologie alternatywne

Analiza wytycznych wykazała, że w GBS leczeniem z wyboru jest zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem dożylniej immunoglobuliny lub plazmaferezy. Wytyczne podkreślają, że obie formy leczenia powinny być traktowane równoważnie ze względu na ich porównywalną skuteczność, aczkolwiek wskazują również na większe ryzyko działań niepożądanych związanych z PE. Rekomendacje zwracają także uwagę na czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia – zgodnie z zapisami najbardziej optymalne jest wdrożenie leczenia IVIg w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów, zaś w przypadku plazmaferezy okres ten wynosi 4 tygodnie. Nie rekomenduje się natomiast podawania kortykosteroidów.

Wszystkie z rekomendowanych opcji terapeutycznych (immunoglobuliny oraz plazmafereza) są finansowane ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania do analizy włączono 1 przegląd systematyczny Cochrane - **Hughes 2014** oraz 3 badania randomizowane z grupą kontrolną: 2 badania (**Misawa 2018**, **Davidson 2016**) porównujące ekulizumab w skojarzeniu z immunoglobuliną z placebo w skojarzeniu z immunoglobuliną i 1 badanie (**Ye 2014**) porównujące immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) z plazmaferezą leczniczą (PE).

Przegląd systematyczny Cochrane - Hughes 2014

Przegląd systematyczny Cochrane - Hughes 2014, dostarcza dowodów umiarkowanej jakości, że w ciężkiej postaci choroby rozpoczęcie leczenia IVIg w ciągu dwóch tygodni od rozpoznania, przyspiesza powrót do zdrowia tak samo jak PE. Zdarzenia niepożądane nie występowały istotnie częściej w żadnej z metod leczenia (PE vs IVIg), ale w przypadku leczenia IVIg istniało znacznie większe prawdopodobieństwo, że zostanie zakończone.

Badania Misawa 2018, Davidson 2016

W badaniu Misawa 2018 odsetek pacjentów zdolnych do samodzielnego przejścia 5 m (stopień ≤ 2) w 4 tygodniu badania wyniósł 61% (n=14) w ramieniu ekulizumabu i 45% (n=5) w grupie placebo. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, odsetek chorych z poprawą o jeden stopień w skali sprawności był podobny w obu grupach zarówno w 4 tygodniu oraz 24 tygodniu badania (w 4. tygodniu 66% i 61% odpowiednio w grupie ekulizumabu i PLC, natomiast w 24. tygodniu 95% i 91% odpowiednio w grupie ekulizumabu i PLC). W badaniu nie przeprowadzono statystycznego porównania między grupami.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów. U trzech chorych odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane: dwa zdarzenia w grupie ekulizumabu (u jednego pacjenta anafilaksja, a u drugiego krwotok śródczaszkowy i ropień) oraz jedno zdarzenie w ramieniu PLC (depresja). W badaniu nie wystąpiły zgony ani infekcje meningokokowe.

Mała liczebność w badaniu Davidson 2016 wyklucza wiarygodną ocenę skuteczności klinicznej ekulizumabu.

Dla wszystkich 7 pacjentów, którzy ukończyli pełną fazę leczenia w badaniu, zgłoszono 29 zdarzeń niepożądanych. 25 AE było w grupie ekulizumabu, a cztery AE w grupie placebo. Dwa najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące w obu grupach to zaburzenia czynności wątroby (wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) i infekcje. Cztery SAE wystąpiły w grupie ekulizumabu, a żaden w grupie kontrolnej.

Badanie Ye 2014

W badaniu 2014 leczenie PE w porównaniu do IVIg istotnie lepiej poprawiało defekt czynności nerwu oraz przekładało się na istotnie lepszy efekt leczenia po 2 tygodniach od zakończenia terapii. Wskaźnik skuteczności leczenia (mierzony zmniejszeniem indeksu Hughesa o 1 lub zmianą indeksu MRC w obrębie co najmniej dwóch kończyn i poprawą o co najmniej 1 punkt) po 2 tygodniach wynosił 96% i 79% odpowiednio w grupie PE i IVIg.

ChPL Kiovig

Mogą niekiedy występować takie działania niepożądane, jak: dreszcze, bóle głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców. Rzadko normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi oraz w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu leku.

Po podawaniu normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym toczень rumieniowaty skórny – nieznaną częstość występowania). U pacjentów, zwłaszcza mających grupy krwi A, B i AB, obserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. Po zastosowaniu wysokiej dawki leczenia IVIg rzadko może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca przetoczenia (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek. Bardzo rzadko: reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał serca, udar, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich. Przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oparciu o zawarte w zleceniu MZ szacowano, że koszt terapii produktem leczniczym Kiovig na 1 pacjenta wyniesie ████████ PLN. Natomiast koszt procedury – plazmafereza pozaustrojowa mieści się w przedziale 3839-4056 PLN. Z kolei terapii produktem leczniczym Soliris (ekulizumab) na 1 pacjenta wyniesie ████████ PLN.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28.11.2019 r., znak PLD.46434.6720.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 29.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Kiovig (immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, fiolka 30 g/300 ml

we wskazaniu: zespół Guillaine-Barré (ICD-10: G61.0). W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że wiek pacjenta wynosi 83 lata i u chorego w leczeniu zespołu Guillaine-Barré nie stosowano dotychczas innych form terapii.

Produkt leczniczy Kiovig był przedmiotem oceny Agencji kilkakrotnie w różnych wskazaniach, natomiast w zespole Guillaine- Barré oceniano ten produkt:

- w 2014 r. w ramach analizy weryfikacyjnej dla zastosowania produktu leczniczego Kiovig i Gammagard S/D 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)” – zlecenie w BIP Agencji nr [200/2014](#). Zarówno Prezes jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie leku Kiovig we wnioskowanych wskazaniach.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. produkt leczniczy Kiovig jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.17 Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)
- B.62 Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)
- **B.67 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych** (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, **G61.0**, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)

Lek Kiovig jest aktualnie finansowany we wskazaniu G61.0 zespół Guillaine-Barré w ramach programu B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Zgodnie z zapisami w/w programu do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których występuje co najmniej jeden z poniższych objawów:

- 1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;
- 2) narastający niedowład mięśni twarzy;
- 3) dyzartria;
- 4) dysfagia;
- 5) zaburzenia oddechowe.

W załączniku do zlecenia MZ otrzymanego przez Agencję nie wskazano, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (zespół Guillaine i Barrégo, GBS) jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych.

[Szczekliki 2017]

Etiologia i patogenez

Czynnikami wyzwalającymi proces autoimmunologiczny skierowany głównie przeciw osłonce mielinowej nerwów obwodowych może być zakażenie wirusowe lub bakteryjne. Występują nacieki z limfocytów T oraz odcinkowa demielinizacja. Opisano także przypadki GBS po szczepieniach (nie udowodniono związku przyczynowo - skutkowego), po zabiegach chirurgicznych, w przebiegu chłoniaka Hodgkina, chłoniaków nie Hodgkina, innych chorób nowotworowych, toczenia rumieniowatego układowego.

[Szczekliki 2017]

Obraz kliniczny

Około 2/3 chorych podaje przebiecie 1-6 tygodni przed wystąpieniem objawów neurologicznych choroby zakaźnej, najczęściej zakażenia układu oddechowego, rzadziej przewodu pokarmowego. Pierwszymi objawami są parestezje stóp, drętwienie i ból w obrębie dystalnych części kończyn oraz niedowład wiotki o charakterze wstępującym. Odruchy głębokie są na ogół osłabione lub zniesione na początku choroby. Często pojawiają się: silny ból korzeniowy w kończynach dolnych i parastezje, zaburzenia czucia głębokiego i wibracji. Stosunkowo często występują objawy wegetatywne (wahania ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca, nadmierne lub upośledzone pocenie się, niewyraźne widzenie). Niedowład często obejmuje mięśnie oddechowe.

Stan chorego może się w ciągu kilku lub kilkunastu godzin pogorszyć od niewielkiego niedowładu dystalnego do nasilonego niedowładu wszystkich kończyn i niewydolności oddechowej wymagającej wspomaganą wentylacji.

W postaci klasycznej rozwija się niedowład czterokończynowy.

Objawy narastają szybko w ciągu kilku dni lub tygodni, następnie utrzymują się na stałym poziomie, aż do okresu zdrowienia, trwającego niekiedy wiele miesięcy. U 10% chorych przebieg jest dwufazowy, cechujący się początkowo częściową poprawą, a następnie pogorszeniem.

Diagnostyka

Badania pomocnicze

1. Badania laboratoryjne

Płyn mózgowo-rdzeniowy – zwiększenie stężenia białka do 2,0 g/l przy prawidłowej liczbie komórek w 1 μ l (tzw. rozszczepienie białkowo-komórkowe; występuje dopiero po kilku lub kilkunastu dniach od pierwszych objawów neurologicznych).

2. EMG

Znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych (głównie we włóknach ruchowych, ale często również czuciowych), wydłużenie latencji końcowej, wielogniskowy blok przewodzenia.

Kryteria rozpoznania

1. Postępujący niedowład >1 kończyny.
2. Osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich.
3. Narastanie objawów od kilku dni do 4 (postać ostra) lub 6 tygodni (postać podostra).
4. Nieprawidłowości w EMG (typowo stwierdza się zmiany świadczące o demielinizacji, uszkodzenie aksonów –w wariantach aksonalnych).

5. Rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Objawy kliniczne wyprzedzają wystąpienie zmian w EMG niekiedy o kilka, a nawet kilkanaście dni.

Rozpoznanie różnicowe

1. Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna.
2. Polineuropatia w przebiegu porfirii.
3. Toksyczne uszkodzenie nerwów obwodowych (alkohol, metale ciężkie, trucizny organiczne).
4. Neuropatia w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego.
5. Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.
6. Ucisk na rdzeń kręgowy.
7. Neuroborelioza.
8. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
9. Porażenie okresowe (hiper- lub hipokaliemiczne).
10. Zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm).
11. Miastenia.
12. Niedrożność tętnicy podstawnej (w różnicowaniu postaci Millera- Fishera).
13. Polymyelitis (w różnicowaniu postaci czysto ruchowej).

Powikłania:

- 1) niewydolność oddechowa wymagająca sztucznej wentylacji (u 25% chorych)
- 2) porażenie mięśni opuszkowych grożące zachłyśnięciem – wskazana intubacja
- 3) zaburzenia rytmu serca (u 60% chorych)
- 4) zakrzepica żylna u chorych unieruchomionych – konieczna profilaktyka.

[Szczeklik 2017]

Epidemiologia

Zachorowalność roczna wynosi 1,5-2,0/100 000.

[Szczeklik 2017]

W jednym z najnowszych opublikowanych do-niesień, poświęconych epidemiologii GBS, Shuii wsp. przedstawili wyniki dużego badania kohortowego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych. Obserwacje prowadzono w latach 2000–2009, obejmując nimi 50 290 898 osobolat. W tej grupie zapadalność na GBS wynosiła 1,72/100 000mieszkańców/rok. Autorzy stwierdzili również, że ryzyko zachorowania zwiększało się z wiekiem —o 50% na każde kolejne 10 lat życia. Płeć męska zwiększała ryzyko zachorowania o 40%; zapadalność wśród mężczyzn wynosiła 2,04/100 000mieszkańców/rok, a wśród kobiet — 1,45/100 000mieszkańców/rok. Stwierdzono także różnice w zapadalności związane z porą roku — ryzyko zachorowania na GBS było o 15% wyższe zimą i wiosną w porównaniu z latem i jesienią. Sejvari wsp. w 2011 roku opublikowali wyniki meta-analizy badań poświęconych zapadalności na GBS. Łącznie analizie poddano wyniki obserwacji 152,7miliona osobolat. Autorzy stwierdzili, że opisywana zapadalność wahała się od 0,81 do 1,89/100 000mieszkańców/rok. W kolejnych dekadach życia ryzyko zachorowania zwiększało się o 20%. Częściej chorowali mężczyźni; względne ryzyko zachorowania w przypadku płci męskiej wynosiło 1,78.

[Siemiński 2012]

Rokowanie

Niekiedy choroba przechodzi w fazę przewlekłą, u około 20 chorych pozostają trwałe ubytki neurologiczne, 5-15% umiera z powodu zachłystowego zapalenia płuc, zatorowości płucnej lub zaburzeń wegetatywnych układu krążenia.

[Szczeklik 2017]

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie | Kiovig 30 g/300 ml roztwór do infuzji |
| Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna | J06BA02 Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego |
| Substancja czynna | Immunoglobulina ludzka normalna |
| Wnioskowane wskazanie | Zespół Guillain-Barré (ICD-10: G61.0) Uwagi: - w leczeniu zespołu Guillain-Barré u pacjenta nie stosowano dotychczas innych form terapii; - wiek 83 lata |
| Dawkowanie | 0,4 g/kg/dobę przez okres 5 dni |
| Droga podania | Do podawania dożylnego |
| Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia | 1 cykl |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. |

Źródło: ChPL Kiovig, zlecenie MZ

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

| | |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 19 stycznia 2006, Data przedłużenia pozwolenia: 6 grudnia 2010 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zespoły pierwotnych niedoborów odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał • Wtórne niedobory odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których brak jest wykrywalnych swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF) lub stężenie IgG w surowicy wynosi < 4 g/l. <u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. primary immune thrombocytopenia, ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień a bo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi. • Zespół Guillaine-Barré. • Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym); • Przewlekła zapalna polirad kuloneuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP). • Wielogniskowa neuropatia ruchowa (ang. multifocal motor neuropathy, MMN). |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. |

Źródło: ChPL Kiovig

Komentarz Agencji

Wskazanie z wniosku jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Kiovig. Lek Kiovig jest aktualnie finansowany we wskazaniu G61.0 zespół Guillaine-Barré w ramach programu B.67

„Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Zgodnie z zapisami w/w programu do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których występuje co najmniej jeden z poniższych objawów:

- 1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;
- 2) narastający niedowład mięśni twarzy;
- 3) dyzartia;
- 4) dysfagia;
- 5) zaburzenia oddechowe.

W załączniku do zlecenia MZ otrzymanego przez Agencję nie wskazano, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym.

Podanie immunoglobuliny może być realizowane także w ramach świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (katalog produktów odrębnych) oraz 5.53.01.0001401 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (katalog produktów do sumowania¹):

„z wyłączeniem dzieci i dorosłych leczonych immunoglobulinami w ramach programów lekowych (zgodnie z kodami ICD-10 ujętymi w nazwie programu lekowego):

- a) Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci,*
- b) Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych,*
- c) Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką,*
- d) Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych - nie dotyczy podania immunoglobuliny w stanach nagłych lub w stanach zagrożenia życia w schorzeniach neurologicznych osobom leczonym w ramach programów lekowych poza ośrodkiem realizującym program.”*

¹ Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 102/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r.

4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów.

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Kiovig (*immunoglobulinum humanum*) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono aktualizację strategii wyszukiwania zamieszczonej w opracowaniu Agencji („Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych – Aneks do analiz weryfikacyjnych” Nr: AOTM-RK-4351-6-20/2014). Celem ww. aneksu do analiz weryfikacyjnych było przedstawienie skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej immunoglobulin w chorobach neurologicznych (w tym w zespole Guillain Barre).

Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 12.12.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: dorośli pacjenci z zespołem Guillain Barre (ICD-10: G61.0)

Interwencja: immunoglobulina ludzka (*immunoglobulinum humanum*) podawana dożylnie w ramach pierwszej linii leczenia;

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami. Aktualizacja wyszukiwania obejmowała okres od września 2014 roku (tzn. od daty ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego w aneksie do analiz weryfikacyjnych Nr: AOTM-RK-4351-6-20/2014).

Wyniki przeglądu systematyczny przeprowadzonego w bazach bibliograficznych: MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z datą odcięcia do września 2014 roku znajdują się w AWA Nr: AOTM-RK-4351-6/2014 oraz w aneksie do analiz weryfikacyjnych „Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych” nr.: AOTM-RK-4351-6-20/2014.

W ramach ww. wyszukiwania (z datą odcięcia do 09.2014) przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego grupy Cochrane Collaboration: „Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrom” z 2012 r. (Hughes 2012) oraz wyniki 5 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE w leczeniu pacjentów z GBS: Brill 1996, El-Bayoumi 2011, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania do analizy włączono 1 przegląd systematyczny Cochrane - **Hughes 2014**. Celem przeglądu była aktualizacja wyników opisanych w przeglądzie systematycznym Cochrane opublikowanym w 2012 roku. Przegląd systematyczny Cochrane z 2012 roku został uwzględniony w aneksie do analiz weryfikacyjnych (Nr: AOTM-RK-4351-6-20/2014).

Przegląd systematyczny Hughes 2014 jest aktualizacją przeglądu opublikowanego po raz pierwszy w 2001 r., oraz jego późniejszych aktualizacji z 2003, 2005, 2007, 2010 i 2012 r. Wcześniejsze przeglądy systematyczne Cochrane wykazały, że PE znacznie przyspiesza powrót do zdrowia w GBS w porównaniu z samym leczeniem wspomagającym i że same kortykosteroidy są nieskuteczne. Celem aktualizacji przeglądu systematycznego z 2014 roku była między innymi ocena skuteczność dożylniej immunoglobuliny (IVIg) w porównaniu do PE u pacjentów z Zespołem Guillain-Barré (GBS).

W ramach wyszukiwania odnaleziono także 3 badania randomizowane z grupą kontrolną: 2 badania (**Misawa 2018, Davidson 2016**) porównujące ekulizumab w skojarzeniu z immunoglobuliną z placebo w skojarzeniu z immunoglobuliną oraz 1 badanie (**Ye 2014**) porównujące immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) z plazmaferezą leczniczą (PE).

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonego do opracowania przeglądu systematycznego Cochrane - **Hughes 2014**.

Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową, włączonego do analizy klinicznej

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Hughes 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> | <p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w 2013 r. w bazach: PubMed/MEDLINE, Embase i Cochrane Library, Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register.</p> <p>P: dzieci i dorośli z zespołem zespołu Guillaina i Barrégo o różnym stopniu nasilenia;</p> <p>I: IVIg, w przeglądzie uwzględniono również próby, w których IVIg dodano do innego leczenia;</p> <p>C: brak leczenia, placebo, PE lub inne immunomodulujące leczenie;</p> <p>O: poprawa stopnia niepełnosprawności cztery tygodnie po randomizacji;</p> <p>S: badania randomizowane i quasi-randomizowane;</p> | <p>Do przeglądu systematycznego włączono 12 RCT (7 badań porównujących IVIg vs PE, n=623; 1 badanie porównujące PE vs PE zastosowane po IVIg, n=249; 3 badania porównujące IVIg z leczeniem wspomagającym, n=75 dzieci; 1 badanie porównujące 2-dniowe leczenie vs 5-dniowe leczenie IVIg, n=51 dzieci; 1 badanie porównujące IVIg vs immunoabsorpcją, n=48; 1 badanie porównujące IVIg z immunoabsorpcją vs immunoabsorpcją, n=34).</p> <p>Wyniki (tylko dotyczące populacji osób dorosłych)</p> <p>Siedem badań ze zmiennym ryzykiem błędu systematycznego porównywało zastosowanie IVIg z PE u 623 pacjentów z ciężką postacią GBS. W pięciu badaniach uczestniczyło 536 pacjentów, dla których wynik był dostępny, średnia różnica (MD) zmiany w siedmiostopniowej skali niepełnosprawności po czterech tygodniach leczenia, nie różniły się znacząco między leczeniem IVIg a PE: MD 0,02 (95%CI: 0,25; -0,20). Nie było również statystycznie istotnych różnic w pozostałych rozważanych punktach końcowych.</p> <p>Brak jednolitego raportowania zdarzeń niepożądanych w różnych badaniach utrudnia podsumowanie ich RR pomiędzy IVIg i PE. We wszystkich badaniach porównujących IVIg z PE, dla których informacje były dostępne, występowało więcej powikłań w przypadku zastosowania PE niż w grupie IVIg.</p> <p>Wnioski (tylko dotyczące populacji osób dorosłych)</p> <p>Poprzedni przegląd Cochrane wykazał, że PE przyspiesza powrót do zdrowia w porównaniu z samym leczeniem wspomagającym. Nie ma odpowiednich porównania IVIg z placebo u dorosłych, ale przegląd ten dostarcza dowodów umiarkowanej jakości, że w ciężkiej postaci choroby rozpoczęcie leczenia IVIg w ciągu dwóch tygodni od rozpoznania, przyspiesza powrót do zdrowia tak samo jak PE.</p> <p>Zdarzenia niepożądane nie występowały istotnie częściej w żadnej z metod leczenia (PE vs IVIg), ale w przypadku leczenia IVIg istniało znacznie większe prawdopodobieństwo, że zostanie zakończone.</p> <p>Ponadto, zgodnie z dowodami o umiarkowanej jakości, podanie IVIg po PE nie przyniosło znaczącej dodatkowej korzyści.</p> <p>Potrzebne są dalsze badania w łagodnych postaciach choroby oraz u pacjentów, których leczenie rozpoczyna się ponad dwa tygodnie po rozpoznaniu. Potrzebne są również badania dotyczące dawkowania, jedno z takich badań właśnie jest w toku.</p> |

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Hughes 2014 opisano w powyższej tabeli.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki randomizowanych badań z grupą kontrolną: **Ye 2014, Davidson 2016, Misawa 2018**.

Badanie Ye 2014

Cel: Porównać kliniczne działanie plazmaferezy leczniczej (PE) i dożylniej immunoglobuliny (IVIg) w zespole Guilliana-Barre'a (GBS).

Metody: Do badania włączono 64 pacjentów dorosłych z GBS odpowiednio do leczenia PE (n=32) i IVIg (n=32). Funkcjonowanie nerwu zostało ocenione przed rozpoczęciem leczenia oraz 1/2 tygodnie po zakończeniu leczenia (ocena według indeksu Hughes i Medical Research Council - MRC). Oceniano także

poziom immunoglobulin we krwi, fibrynogen (Fib) i odsetek monocytów (MON%). Pacjenci otrzymywali IVIg w dawce 0,4 g/kg przez 5 dni.

Wyniki: Leczenie PE w porównaniu do IVIg istotnie lepiej poprawiało defekt czynności nerwu po 2 tygodniach od zakończenia leczenia, dodatkowo w grupie pacjentów leczonych PE efekt kliniczny był istotnie lepszy niż w grupie IVIg. Wskaźnik skuteczności leczenia (mierzony zmniejszeniem indeksu Hughesa o 1 lub zmianą indeksu MRC w obrębie co najmniej dwóch kończyn i poprawą o co najmniej 1 punkt) po 2 tygodniach wynosił 96% i 79% odpowiednio w grupie PE i IVIg. Terapia PE i IVIg może znacznie obniżyć poziom immunoglobulin IgG, IgA, IgM, C3 i C4 u pacjentów z GBS, ale poziom immunoglobulin był znacznie niższe w grupie PE niż w grupie IVIg. Fib i MON% były istotnie niższe w grupie PE niż w grupie IVIg.

Wnioski: Terapie zarówno PE, jak i IVIg wywołują wysoką odpowiedź na leczenie i są rozsądnymi opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z GBS. Leczenie PE ma jednak bardziej istotny efekt leczniczy, ponieważ może skutecznie łagodzić objawy i być pomocne we wczesnej rehabilitacji pacjentów.

Badanie Misawa 2018 (badanie JET-GBS, NCT02493725)

Cel: Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu w leczeniu ciężkiej postaci zespołu Guillain-Barre, w tym głównie czy dodanie ekulizumabu do standardowej terapii z zastosowaniem immunoglobuliny prowadzi do istotnej klinicznie poprawy zdrowia.

Metody: wieloośrodkowe (13 ośrodków neurologicznych w Japonii), podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie II fazy. Do badania włączano chorych ≥ 18 roku życia, niezdolnych do samodzielnego poruszania się w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów choroby (stopień 3-5 wg skali Hughes)². Badanie składało się z trzech etapów: skringingu, leczenia (do 4 tygodni) oraz obserwacji po leczeniu (do 24 tygodni). Kryterium wykluczenia była terapia plazmaferazą. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy ekulizumabu lub placebo. Ekulizumab (w dawce 900 mg/dobę) lub placebo podawane były dożylnie w 4 cotygodniowych dawkach (dnia 1, 8, 15 i 22) w skojarzeniu z dożylną immunoglobuliną (IVIg) w dawce 400 mg/dobę przez 5 kolejnych dni. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek chorych zdolnych do samodzielnego przejścia 5 m.

Wyniki: Ostatecznie do badania zakwalifikowano 34 chorych (23 w grupie badanej i 11 w grupie kontrolnej). Mediana wieku wynosiła 56 lat (IQR 42-74) w ramieniu ekulizumabu oraz 59 lat (IQR 32-73) w grupie placebo. Średni czas od wystąpienia objawów do podania immunoglobuliny wynosił w grupie ECU 5 dni (zakres 2-12 dni), zaś w grupie PLC 4,6 dnia (zakres 2-13 dni). Większość uczestników badania (~80%) była w 4 stopniu skali sprawności Hughes.

Odsetek pacjentów zdolnych do samodzielnego przejścia 5 m (stopień ≤ 2) w 4 tygodniu badania wyniósł 61% (90%CI: 42-78, n=14) w ramieniu ekulizumabu i 45% (90%CI: 20-73; n=5) w grupie placebo. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, odsetek chorych z poprawą o jeden stopień w skali sprawności był podobny w obu grupach zarówno w 4 tygodniu oraz 24 tygodniu badania: w 4. tygodniu 66% (95%CI: 39-86) w grupie ECU, 61% (95%CI: 27-87) w grupie PLC, natomiast w 24. tygodniu 95% (95%CI: 70-99) w grupie ECU, 91% (95%CI: 45-99) w grupie PLC.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów. U trzech chorych odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane: dwa zdarzenia w grupie ECU (u jednego pacjenta anafilaksja, a u drugiego krwotok śródczaszkowy i ropień) oraz jedno zdarzenie w ramieniu PLC (depresja). Nie wykluczono związku pomiędzy wystąpieniem anafilaksji i ropniem śródczaszkowym a badanym lekiem. W badaniu nie wystąpiły zgony ani infekcje meningokokowe.

Wnioski: W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędownego punktu końcowego zgodnie z predefiniowanym 50% odsetkiem odpowiedzi. W badaniu nie przeprowadzono statystycznego porównania między grupami, dlatego też potrzeba większych badań dla oceny efektywności klinicznej ekulizumabu.

Badanie Davidson 2016 (NCT02029378)

Metodyka: Badanie jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie II fazy.

Do badania kwalifikowano chorych ≥ 18 roku życia, u których objawy GBS wystąpiły w ciągu 2 tygodni, będących w ≥ 3 stopniu skali niepełnosprawności GBS DS (definiowane jako niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m).

² 0 – zdrowy; 1 – niewielkie objawy, może biegać; 2 – może przejść samodzielnie 5 m; 3 – zdolny do przejścia 5 m, ale z pomocą; 4 – chory jest unieruchomiony; 5 – wymaga mechanicznej wentylacji; 6 - martwy

Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy ekulizumabu lub placebo. Ekulizumab (w dawce 900 mg/dobę) lub placebo podawane były dożylnie w 4 cotygodniowych dawkach w skojarzeniu z dożylną immunoglobuliną (IVIg) w dawce 400 mg/dobę przez 5 kolejnych dni. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia szczepienia przeciw meningokokom, w ramach profilaktyki wszyscy pacjenci otrzymywali także przez pierwsze 10 tygodni antybiotyki (cyprofloksacyna 400 mg doustnie / 500 mg dożylnie raz w tygodniu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była poprawa o co najmniej 1 stopień w skali GBS DS w 4 tygodniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym odnoszącym się do bezpieczeństwa był odsetek zdarzeń niepożądanych AE oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE.

Wyniki: Do badania włączono i poddano randomizacji 8 pacjentów, przy czym 1 chory został wykluczony ze względu na zdiagnozowany nowotwór klatki piersiowej. Ostatecznie do grupy badanej zakwalifikowano 5 chorych, a do grupy kontrolnej 2 osoby. Średnia wieku badanych wynosiła 53 lata (zakres 32-72). Wszyscy pacjenci byli w 4 stopniu skali GBS DS.

Dla wszystkich 7 pacjentów, którzy ukończyli pełną fazę leczenia w badaniu, zgłoszono 29 zdarzeń niepożądanych. 25 AE było w grupie ekulizumabu, a cztery AE w grupie placebo. Dwa najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące w obu grupach to zaburzenia czynności wątroby (wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) i infekcje. Cztery SAE wystąpiły w grupie ekulizumabu, a żaden w grupie kontrolnej. Uznano, że trzy nie miały związku przyczynowo-skutkowego z zastosowaną interwencją. U jednego badanego wystąpiła infekcja dolnych dróg oddechowych uniemożliwiająca podawanie badanego leku (możliwa przyczyna) i zmarł on w 21 tygodniu badani z powodu wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej.

Jeden pacjent zgłosił wysypkę po trzeciej dawce badanego leku, poza tym nie odnotowano innych reakcji na podanie leku.

W ciągu 4 tygodni leczenia, 2/5 (40%) pacjentów otrzymujących ekulizumab oraz 2/2 (100%) z ramienia placebo uzyskało poprawę o ≥ 1 stopień w skali GBS DS. W ciągu 8 tygodni badania 1 pacjent spośród 5 z grupy ekulizumabu oraz 1 z 2 chorych z grupy placebo uzyskało wynik ≤ 2 w skali GBS DS. (zdolność do samodzielnego poruszania się).

Wnioski: Ekulizumab wydaje się być dobrze tolerowany u pacjentów z ostrym GBS i może być bezpiecznie stosowany w połączeniu z IVIg. Mała liczebność próby wyklucza wiarygodną ocenę na temat skuteczności ekulizumabu.

5.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zamieszczone w przeglądzie systematycznym Cochrane - Hughes 2014 przedstawiono w rozdziale „5.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” niniejszego opracowania.

5.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania GOG-0240

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie RCT (Ye 2014, Davidson 2016, Misawa 2018) przedstawiono łącznie z wynikami dotyczącymi skuteczności klinicznej w rozdziale „5.3.1.Analiza skuteczności”.

5.3.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kiovig:

Mogą niekiedy występować takie działania niepożądane, jak: dreszcze, bóle głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców. Rzadko normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi oraz w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu leku.

Po podawaniu normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym toczeń rumieniowaty skórny – nieznaną częstość występowania). U pacjentów, zwłaszcza mających grupy krwi A, B i AB,

obserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. Po zastosowaniu wysokiej dawki leczenia IVIg rzadko może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca przetoczenia (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek. Bardzo rzadko: reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał serca, udar, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich. Przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych dowodów:

- Średnia wieku pacjentów w badaniu Davidson 2016 wynosiła 53 lata (zakres 32-72).
- W badaniu Davidson 2016 w związku z bardzo małą wielkością próby, uzyskane wyniki nie podlegały analizie statystycznej. Ponadto, małe badanie jest potencjalnie bardziej podatne na różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów, które nie mogą zostać zrównoważone w kontrolowany sposób.

6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane w niniejszym opracowaniu wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (patrz rozdz. 3.1.2.). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, należy zatem przyjąć, że pozytywna ocena dotyczy również wnioskowanego wskazania.

7. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. produkt leczniczy Kiovig jest aktualnie finansowany w ramach trzech programów lekowych, w tym we wnioskowanym wskazaniu zespół Guillain-Barre w programie lekowym B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”.

Listę refundowanych immunoglobulin ludzkich we wskazaniu G61.0 w ramach programu w/w programu lekowego, zgodną z Obwieszczeniem MZ z dn. 23.10.2019³ przedstawiono w załączniku nr 11.3.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kosztów stosowania immunoglobuliny ludzkiej i procedury pozaustrojowej filtracji osocza, która została wskazana przez wytyczne kliniczne jako technologia zalecana do stosowania w analizowanym wskazaniu. Plazmafereza jest procedurą medyczną finansowaną aktualnie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego też nie stanowi dla immunoglobuliny ludzkiej technologii alternatywnej zgodnej z ustawową definicją, jednakże Agencja zdecydowała się na przedstawienie zestawienia kosztów technologii.

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono dwa badania porównujące ekulizumab + IVIg z placebo + IVIg w leczeniu zespołu Guillain-Barre. Ekulizumab jest aktualnie finansowany w dwóch programach lekowych (B.95 „Leczenie Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)” oraz B.96 „Leczenie Nocnej Napadowej Hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”). Ekulizumab nie jest zarejestrowany przez EMA ani obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu oraz nie jest wskazywany przez wytyczne kliniczne, wobec czego również nie stanowi dla wnioskowanej terapii technologii alternatywnej, ale zdecydowano się dla porównania przedstawić koszty leczenia ekulizumabem. Dawkowanie ekulizumabu oparto na badaniu JET-GBS (900mg/dobę co tydzień przez 4 tygodnie).

Zgodnie z ChPL Kiovig dawkowanie leku w zespole Guillain-Barre polega na podaniu 0,4g/kg/dobę przez okres 5 dni.

Tabela 4. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i opcjonalnej

| Dane kosztowe [PLN] | Kiovig (immunoglobulina ludzka) | | Procedura pozaustrojowej filtracji osocza (plazmafereza)** | Ekulizumab |
|---------------------|---------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| | Zlecenie MZ* | Obwieszczenie MZ | | |
| Zawartość fiołki | 30 g/300 ml | | | 300 mg/30ml |
| Cena netto 1 fiołki | ██████ PLN | 5 700,00 PLN | - | 17 001,00 PLN [^] |
| Koszt netto terapii | ██████ PLN | 28 500,00 PLN | 3 839,68 PLN/ 4 056,00 PLN *** | 204 012,00 PLN (koszt 1 podania 51 002,99 PLN) ^{^^} |

* przy założeniu, że cena netto podana w zleceniu MZ jest ceną zbytu netto

** Koszty ustalono zgodnie z załącznikiem 1 (1b) i 2 (1c) do zarządzenia 102/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Uwzględniono substytucje do 3 000 ml

*** Plazmafereza lecznicza /plazmafereza lecznicza z hospitalizacją

[^] Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. cena hurtowa brutto leku Soliris (ekulizumab) wynosi 19 279,13 PLN

^{^^} 3 fiołki na 1 podanie, co dla terapii trwającej 4 tygodnie daje zużycie 12 fiołek

Podanie immunoglobuliny może być realizowane także w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (katalog produktów do sumowania⁴). Wartość punktowa tego świadczenia wynosi 195 punktów za 1 gram immunoglobuliny, co za wnioskowaną całkowitą dawkę 150 g (5 fiołek po 30 g) daje koszt 29 250 PLN. Leczenie immunoglobulinami może być także rozliczone w ramach świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (katalog produktów odrębnych), którego wartość punktowa wynosi 270.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

⁴ Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 102/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem G61.0 oraz opinii ekspertów w tym zakresie, odstąpiono od szacowania wielkości populacji docelowej.

Wydatki związane z finansowaniem wnioskowanej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta przedstawiono w rozdz. 7.

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rekomendacji z AWA nr 4351.6.2014. Poszukiwano wytycznych dotyczących postępowania z zespołem Guillain-Barré lub szerzej dotyczących zastosowania immunoglobulin w chorobach neurologicznych z wyszczególnieniem analizowanej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono i opisano 5 rekomendacji klinicznych: 1 polskie (Stępień 2011), 1 europejskie (EFNS 2008), 1 brytyjskie (ABN 2005), 1 międzynarodowe (WHO 2016) oraz 1 amerykańskie (AAN 2016). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rekomendacje polskie | |
| Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011) | <p>Zgodnie z zaleceniami EFNS IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni lub PE są równoległymi metodami leczenia z wyboru w GBS (siła zalecenia A). Leczenie IVIG wywołuje mniej reakcji niepożądanych niż PE (siła zalecenia B). Leczenie IVIG po PE nie przynosi dodatkowych korzyści i nie może być standardowo stosowane (poziom B).</p> <p>W przypadku nawrotów choroby u chorych, którzy odnieśli korzyści z pierwszego leczenia, po winno być zastosowane ponowne leczenie IVIG (zasada dobrej praktyki). W piśmiennictwie brakuje dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści wynikające z powtarzanych cykli leczenia IVIG u chorych, u których obserwowano poprawę po pierwszym podaniu leku (wskazanie dobrej praktyki). Dożylny wlewy immunoglobulin mogą być stosowane także u chorych zagrożonych unieruchomieniem (lub niezdolnych do chodzenia).</p> <p>Klasa wiarygodności danych naukowych dla zastosowania immunoglobulin zespole Guillaina-Barrego: I*.</p> |
| Rekomendacje zagraniczne | |
| Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008) | <p><u>Wytyczne dotyczą stosowania dożylnych immunoglobulin w chorobach neurologicznych</u></p> <p>Zgodnie z zaleceniami w pierwszej linii leczenia GBS rekomendowane jest podawanie IVIg w dawce 0,4 g/kg na dobę przez kolejnych 5 dni lub zastosowanie PE; skuteczność obu metod jest porównywalna (poziom A). Z kolei leczenie immunoglobulinami wywołuje mniej reakcji niepożądanych w porównaniu z PE (poziom B). Stosowanie sekwencyjne IVIg po PE nie jest rekomendowane, gdyż nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią (poziom B). Podawanie wysokiej dożylnej dawki metyloprednizolonu wraz z IVIg może powodować niewielkie, krótkotrwałe korzyści zdrowotne (poziom C). W przypadku pediatrycznych pacjentów, którzy na ogół mają lepsze rokowania, w pierwszej linii leczenia należy stosować IVIg (poziom C). Ponowne leczenie IVIg zalecane jest w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu IVIg. Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po pierwszym kursie IVIg, również mogą otrzymać kolejny wlew, aczkolwiek brak jest wystarczających dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności terapii u tych pacjentów. Autorzy wskazują na brak możliwości sformułowania zaleceń dotyczących leczenia IVIg pacjentów z łagodnym przebiegiem GBS.</p> <p><i>Jakość i siła zaleceń: brak opisu</i></p> |
| Świat, World Health Organization (WHO 2016) | <p><u>Leczenie zespołu Guillain-Barré w kontekście zakażenia wirusem Zka</u></p> <p>Do leczenia GBS należy zastosować dożylną immunoglobulinę lub leczniczą plazmaferezę. Kortykosteroidy nie powinny być stosowane w leczeniu GBS. Dożylny immunoglobulin i plazmafereza są równie skuteczne, a wybór leczenia powinien opierać się na dostępności, kosztach i możliwości podania. Przed podaniem dożylny immunoglobuliny należy pobrać próbki krwi na obecność wirusa Zka i innych flawiwirusów. Pacjenci z szybko postępującą chorobą i niezdolni do samodzielnego chodzenia (wskaźnik niepełnosprawności GBS > 2) lub ci, u których rozwija się postępujące zespół opuszkowy, powinni natychmiast zostać poddani immunoterapii. Immunoterapię należy zastosować u pacjentów, u których wystąpią objawy w ciągu czterech tygodni od wystąpienia objawów, najlepiej w ciągu dwóch tygodni.</p> |
| USA; American Academy of Neurology (AAN 2016) | <p><u>Wytyczne dotyczą stosowania immunoterapii w zespole Guillain-Barré</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Leczenie za pomocą plazmaferezy (PE) lub dożylny immunoglobuliny (IVIg) przyspiesza powrót do zdrowia. PE i IVIg są równie skuteczne u pacjentów z zaawansowanymi objawami GBS. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>3. PE może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i jest trudniejszy do podania.</p> <p>4. Skojarzenie tych dwóch metod leczenia nie jest zalecane.</p> <p>5. Leczenie sterydami nie jest korzystne.</p> <p>Rekomendacje poparte silnymi dowodami:</p> <p>Plazmafereza - zalecana u pacjentów niezdolnych do poruszania się w ciągu 4 tygodni od wystąpienia objawów neuropatycznych. (Poziom A, klasa II**)</p> <p>Dożylna immunoglobulina - zalecana u pacjentów niezdolnych do poruszania się, w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów neuropatycznych. (Poziom A, klasa II)</p> <p>Leczenie skojarzone - Leczenie sekwencyjne za pomocą PE, a następnie IVIg, nie przynosi większego efektu niż każda z tych terapii podawana osobno. (Poziom A, klasa I)</p> <p>Kortykosteroidy – nierekomendowane w leczeniu GBS. (Poziom A, klasa I)</p> <p>Rekomendacje oparte na dobrych dowodach:</p> <p>Plazmafereza – rekomendowana u chorych zdolnych do chodzenia, w ciągu 2 tygodni o wystąpienia objawów neuropatycznych (Poziom B, klasa II). Jeśli PE rozpoczęła się w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów, efekty PE i IVIg są równoważne u pacjentów wymagających pomocy w chodzeniu (poziom B, klasa I). PE może być opcją leczenia u dzieci z ciężkim GBS (Poziom B, klasa II).</p> <p>Dożylna immunoglobulina - zalecana u pacjentów niezdolnych do poruszania się, w ciągu 4 tygodni od wystąpienia objawów neuropatycznych. (Poziom B, klasa II). Jeśli IVIg rozpocznie się w ciągu 2 tygodni od wystąpienia, ma porównywalną skuteczność do PE u pacjentów wymagających pomocy w chodzeniu (Poziom B, klasa I). IVIg może być opcją leczenia u dzieci z ciężkim GBS (Poziom B, klasa II).</p> |
| Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005) | <p><u>Wytyczne dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w chorobach neurologicznych</u></p> <p>W przypadku dzieci i dorosłych z ciężkim GBS, którzy nie są w stanie samodzielnie chodzić, zaleca się rozpoczęcie stosowania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby.</p> <p>Skuteczność leczenia IVIg jest porównywalna z PE, z kolei terapia IVIg jest bardziej skuteczna w porównaniu z leczeniem wspomagającym w populacji pediatrycznej. Ponowne zastosowanie IVIg jest zalecane w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu, lub u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w pierwszym kursie IVIg.</p> <p>Rekomendowaną dawką IVIg jest 0,4 g/kg na dobę stosowaną przez 5 kolejnych dni.</p> <p>Leczeniem alternatywnym dla IVIg w GBS jest stosowanie PE. Wymiana osocza trwa około trzech godzin i powtarzana jest przez 5 dni w okresie 10 dni. Metoda ta jest mniej komfortowa i może powodować nieznacznie więcej działań niepożądanych niż leczenie immunoglobulinami.</p> |

* Klasa I: Mające wystarczającą moc statystyczną prospektywne badania z randomizacją i z grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub mające wystarczającą moc statystyczną przeglądy badań prospektywnych z randomizacją i z grupą kontrolną obejmujące odpowiednie populacje, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Wymagane są następujące parametry:

- ukrycie sposobu randomizacji,
- jednoznaczne określenie pierwszorzędowych punktów końcowych,
- jednoznaczne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia,
- uwzględnianie w analizach liczby chorych rezygnujących z udziału w badaniu oraz przechodzących z jednej grupy do drugiej; liczba ta powinna być na tyle mała, żeby nie powodowała zakłóceń,
- grupy badane są porównywalne pod względem istotnych danych wyjściowych, które są podane do wiadomości; w przypadku różnic dokonywana jest odpowiednia korekta statystyczna.

Siła zaleceń: A - Postępowanie skuteczne, nieskuteczne, szkodliwe – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej 2 przekonujących i spójnych pod względem wyników badań klasy II. B - Postępowanie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 1 przekonującego badania klasy II lub silnych dowodów klasy III. C - Postępowanie być może skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 2 przekonujących badań klasy III.

** Poziom A: Uznany jako skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; Poziom B: Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; Poziom C: Być może skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; Poziom U: dane nieodpowiednie lub sprzeczne. Klasa I: randomizowane kontrolowane badania wysokiej jakości (RCT); Klasa II: prospektywne, kohortowe badania lub RCT bez odpowiedniej randomizacji lub zaślepienia lub potencjalne ryzyko błędów w zakresie oceny wyników; Klasa III: Inne badania; Klasa IV: Niekontrolowane badania, seria przypadków lub opinie ekspertów

Analiza wytycznych wykazała, że w GBS leczeniem z wyboru jest zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem dożylna immunoglobuliny lub plazmaferezy. Wytyczne podkreślają, że obie formy leczenia powinny być traktowane równoważnie ze względu na ich porównywalną skuteczność, aczkolwiek wskazują również na większe ryzyko działań niepożądanych związanych z PE. Rekomendacje zwracają także uwagę na czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia – zgodnie z zapisami najbardziej optymalne jest wdrożenie leczenia IVIg w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów, zaś w przypadku plazmaferezy okres ten wynosi 4 tygodnie. Nie rekomenduje się natomiast podawania kortykosteroidów.

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów.

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. we wskazaniu zespół Guillain-Barre (ICD-10 G61.0) finansowane są preparaty zawierające immunoglobulinę ludzką, w tym wnioskowany lek Kiovig. Refundacja tych produktów odbywa się w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Listę refundowanych immunoglobulin ludzkich we wskazaniu G61.0 w ramach programu w/w programu lekowego przedstawiono w załączniku nr 11.3.

Podanie immunoglobuliny może być realizowane także w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” (katalog produktów do sumowania⁵) lub 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (katalog produktów odrębnych).

Terapia z zastosowaniem plazmaferezy finansowana jest w ramach świadczenia 5.52.01.0000938 „Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją” (katalog produktów odrębnych) oraz 5.53.01.0000938 „Plazmafereza lecznicza” (katalog produktów do sumowania).

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wytyczne kliniczne jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, wymieniają wnioskowaną terapię z zastosowaniem immunoglobuliny oraz plazmaferezę. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

⁵ Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 102/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r.

10. Piśmiennictwo

| Badania pierwotne i wtórne | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Davidson 2016 | Davidson et al. 2016. Inhibition of Complement in Guillain-Barré Syndrome: The ICA-GBS Study. J Peripher Nerv Syst. 2017 Mar;22(1):4-12 |
| Hughes 2014 | Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. |
| Misawa 2018 | Sonoko Misawa et al. 2018. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. Lancet Neurol 2018; 17: 519–29 |
| Ye 2014 | Y. Ye et al. 2014. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Transfusion Medicine, 2015, 25, 79–84 |
| Rekomendacje kliniczne | |
| AAN 2016 | AAN Guideline Summary for Clinicians. Immunotherapy For Guillain-Barré Syndrome. |
| ABN 2005 | Association Of British Neurologists Guidelines For The Use Of Intravenous Immunoglobulin In Neurological Diseases. (Revised July 2005) |
| EFNS 2008 | EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European Journal of Neurology 2008, 15: 893–908. |
| Stępień 2011 | Stępień A. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 6: 525-535. |
| WHO 2016 | Assessment and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus infection. Interim guidance update. 18 August 2016. |
| Pozostałe publikacje | |
| Aneks do AWA 2014 | „Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych – Aneks do analiz weryfikacyjnych” Nr: AOTM-RK-4351-6-20/2014 |
| AWA 2014 | Wniosek o objęcie refundacją leków Kiovig i Gammagard S/D we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych. Nr.: Nr: AOTM-RK-4351-6/2014 |
| ChPL Kiovig | Charakterystyka produktu leczniczego Kiovig |
| Interna Szczeklika 2017 | Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017 |
| Siemiński 2012 | Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. Farmakoterapia Ckhaozuriósbty Ukkaładu Nerwowego ISSN 1734–5251. |

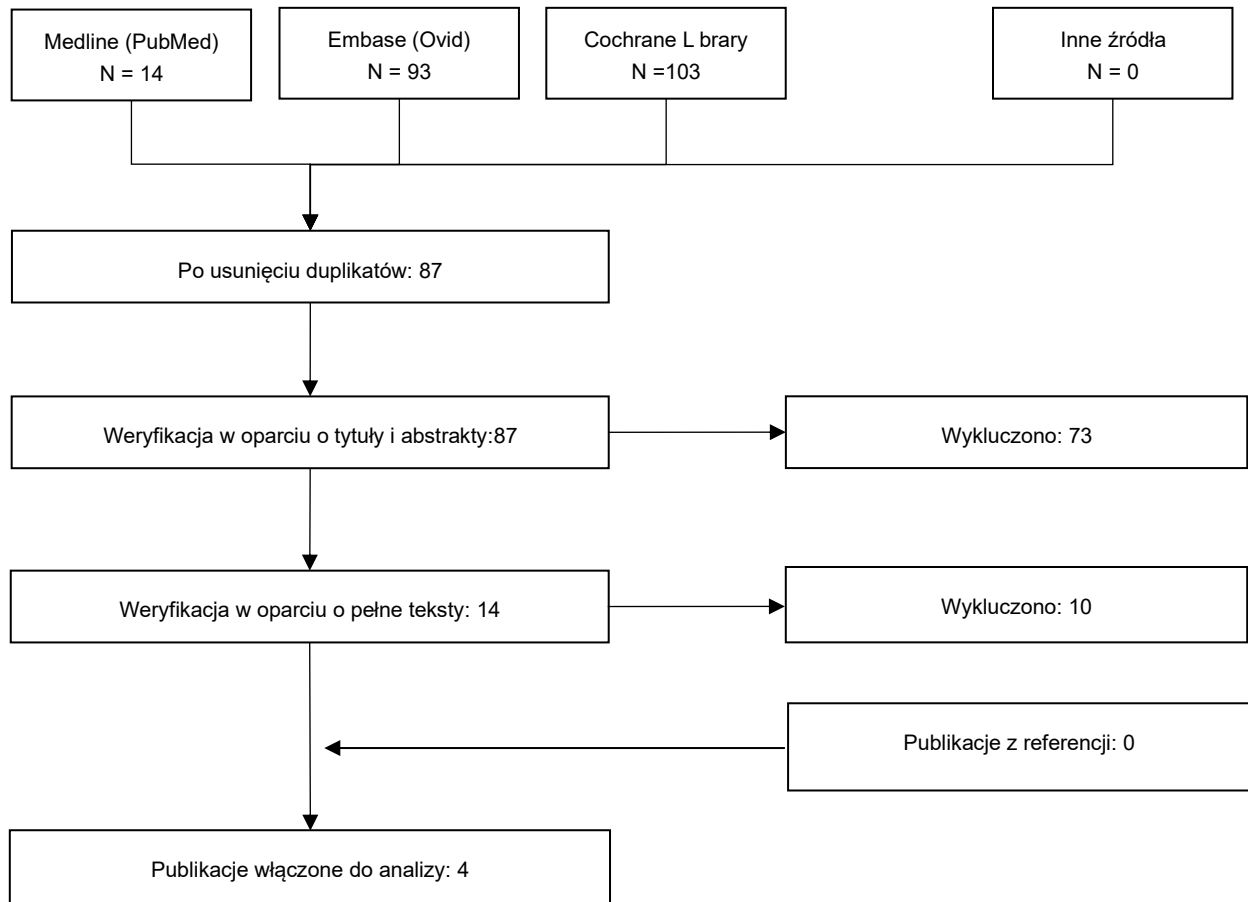
11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed, Embase via Ovid i Cochrane Library (data wyszukiwania 12.12.2019 r.)

| # | Kwerendy | Wyniki Medline | Wyniki Embase | Wyniki Cochrane |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 1 | exp immunoglobulin/ or exp human immunoglobulin/ | 924426 | 355685 | 12787 |
| 2 | ("c 425" or "c425" or "cytotect" or "gamimune n" or "gamma g" or "gamma g globulin" or "gamma g immunoglobulin" or "gamma globulin g" or "gamma immunoglobulin g" or "gammagard" or "gammagard liquid" or "gammaglobulin G" or "gammar iv" or "gammonativ" or "ig g" or "IgG" or "igg antibody titer" or "igg l" or "igg prophylaxis" or "igg receptor site" or "igg subclass" or "immune globulin g" or "immunoglobulin g antiserum" or "immunoglobulin g immune serum" or "immunoglobulin g life span" or "immunoglobulin g subclass" or "immunoglobulin gamma g" or "immunoglobulin ig g" or "immunoglobulin igg" or "intestinal fluid immunoglobulin g" or "kiovig" or "octagam" or "pentaglobin" or "plasma igg" or "polygam" or "polyglobin" or "polyglobin n" or "privigen" or "psomaglobin" or "snbts iv igg" or "venoglobulin s" or "venoglobulin-s 10%" or "venoglobulin-s 5%").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] | 151367 | 127550 | 5780 |
| 3 | ("antibody protein" or "endobulin" or "flebogamma" or "flebogamma dif" or "flebogamma liquida" or "flebogammadiif" or "gamastan" or "gamimmune n" or "gamimmune" or "gamma globulin" or "gamma globulins" or "gamma immunoglobulin" or "gamma immunoglobulin" or "gamma-globulins" or "gammagee" or "gammaglobulin" or "gammaglobuline" or "gammar" or "gammimune" or "gamulin" or "gamulin rh" or "globuman" or "glovenin i" or "lg" or "igam" or "igc" or "immune gamma globulin" or "immune globin" or "immune globulin" or "immune globuline" or "immune globulins" or "immune serum globulin" or "immuno" or "immuno gamma globulin" or "immuno globulin" or "immunogammaglobulin" or "immunogloblin" or "immunoglobulin 17" or "immunoglobulin c" or "immunoglobulin c1" or "immunoglobulin chain" or "immunoglobulin gamma" or "immunoglobulin preparation" or "immunoglobulins" or "immunoglobulins, intravenous" or "immunoprotein" or "immunoproteins" or "intragam" or "intraglobin f" or "isiven" or "iveegam" or "ivega" or "panglobulin" or "sandoglobin" or "sandoglobulin" or "tegelin" or "tegeline" or "veinoglobulin" or "venoglobulin" or "venoglobulin i" or "venoglobulin-i" or "vivaglobin").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] | 230029 | 118928 | 21757 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 1008161 | 459311 | 26928 |
| 6 | exp Guillain Barre syndrome/ | 9992 | 11583 | 413 |
| 7 | ("acute febrile polyneuritis" or "acute postinfective polyradiculoneuropathy" or "Fisher syndrome" or "Guillain Barre" or "Guillain Barre disease" or "Guillain Barre polyradiculitis" or "Guillain Barre polyradiculoneuritis" or "Guillain-Barre syndrome" or "infectious neuronitis" or "inflammatory acute polyradiculoneuropathy" or "Landry Guillain Barre Strohl syndrome" or "Landry Guillain Barre syndrome" or "Landry paralysis" or "Landry syndrome" or "Miller Fisher syndrome" or "polyradiculoneuritis Guillain-Barre" or "polyradiculoneuropathy, acute postinfective" or "polyradiculoneuropathy, inflammatory acute").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] | 10559 | 14259 | 423 |
| 8 | 6 or 7 | 10569 | 14259 | 424 |
| 43 | 4 and 8 | 3260 | 5113 | 179 |
| | limit 43 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial) | 84 | 440 | - |
| | From 2014/09/01 | 14 | 93 | 103 |

11.2. Diagram selekcji badań



11.3. Aktualnie finansowane produkty lecznicze

Tabela 7. Produkty lecznicze finansowane we wskazaniu G61.0 w programie lekowym B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | zawartość opakowania mg | Kod EAN | UCZ | CHB | WLF | PO | Koszt za mg |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------|---------|---------|---------|-----------|-------------|
| 1066.0, Immunoglobulinum humanum | | | | | | | | | |
| Immunoglobulinum humanum | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 5000 | 5909990797868 | 810 | 850,5 | 850,5 | bezpłatny | 0,17 |
| Immunoglobulinum humanum | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.po 200 ml | 10000 | 5909990797875 | 1620 | 1701 | 1701 | bezpłatny | 0,17 |
| Immunoglobulinum humanum | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 10000 | 5909990725793 | 2052 | 2154,6 | 2154,6 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 200 ml | 20000 | 5909990725809 | 4104 | 4309,2 | 4309,2 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 2500 | 5909990725823 | 513 | 538,65 | 538,65 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 400 ml | 40000 | 5909991078676 | 8208 | 8618,4 | 8618,4 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 5000 | 5909990725786 | 1026 | 1077,3 | 1077,3 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 10 ml | 1000 | 5909990425143 | 205,2 | 215,46 | 215,46 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 100 ml | 10000 | 5909990425174 | 2052 | 2154,6 | 2154,6 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 200 ml | 20000 | 5909990425181 | 4104 | 4309,2 | 4309,2 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 25 ml | 2500 | 5909990425150 | 513 | 538,65 | 538,65 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 300 ml | 30000 | 5909990782208 | 6156 | 6463,8 | 6463,8 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol. 50 ml | 5000 | 5909990425167 | 1026 | 1077,3 | 1077,3 | bezpłatny | 0,22 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l | 1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji | 5000 | 5909990049875 | 793,8 | 833,49 | 833,49 | bezpłatny | 0,17 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l | 1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji | 10000 | 5909990049882 | 1587,6 | 1666,98 | 1666,98 | bezpłatny | 0,17 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l | 1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji | 2500 | 5909990049851 | 396,9 | 416,75 | 416,75 | bezpłatny | 0,17 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml | 1 but po 200 ml | 10000 | 5909990762712 | 2007,12 | 2107,48 | 2107,48 | bezpłatny | 0,21 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml | 1 but.po 50 ml | 2500 | 5909990762514 | 501,78 | 526,87 | 526,87 | bezpłatny | 0,21 |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|-------|---------------|---------|---------|---------|-----------|------|
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml | 1 but po 100 ml | 5000 | 5909990762613 | 1003,56 | 1053,74 | 1053,74 | bezpłatny | 0,21 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 but po 100 ml | 10000 | 5909990763887 | 2007,12 | 2107,48 | 2107,48 | bezpłatny | 0,21 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 but po 20 ml | 2000 | 5909990763863 | 401,43 | 421,5 | 421,5 | bezpłatny | 0,21 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 but po 200 ml | 20000 | 5909990763894 | 4014,23 | 4214,94 | 4214,94 | bezpłatny | 0,21 |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 but po 50 ml | 5000 | 5909990763870 | 1003,56 | 1053,74 | 1053,74 | bezpłatny | 0,21 |